

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОЛОГИИ

Интервальная гипоксическо-гипероксическая тренировка в терапии больных с зависимостью от алкоголя: результаты слепого плацебо-контролируемого исследования

ВИННИКОВА М.А. д.м.н., профессор, кафедра психиатрии и наркологии лечебного факультета 1 МГМУ им. И.М. Сеченова;
e-mail: vinnikova@nncn.ru

ТИТКОВ М.С. аспирант ФГБУ «ФМИЦПН» МЗ РФ; e-mail:

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России
Москва, Кропоткинский пер., 23

Приведены результаты собственных исследований применения метода интервальной гипоксическо-гипероксической тренировки у больных с зависимостью от алкоголя в абстинентном синдроме и на этапе постабстинентных расстройств. Представлены данные, указывающие на то, что данный метод позволит уменьшить сроки купирования алкогольного абстинентного синдрома и снизить объём психофармакотерапии в постабстинентный период у больных с преобладанием аффективных и идеаторных нарушений в структуре патологического влечения к алкоголю.

Ключевые слова: алкоголизм, лечение алкогольной зависимости, физиотерапевтические методы лечения, интервальная гипоксическо-гипероксическая тренировка, гипоксия, клинические исследования.

Актуальность исследования

Высокое потребление алкоголя в России является серьёзной социально-медицинской проблемой. По данным Е.А. Кошкиной (2013 г.), потребление алкоголя на душу населения в России в 2012 г. составило от 13 до 17 л. Всего наркологической службой в 2012 г. зарегистрировано 2 358 453 чел. (1648,6 на 100 тыс. населения), что составляет почти 2% общей численности населения. Около 90% больных алкогольной зависимостью находятся в трудоспособном возрасте [5]. По данным основных показателей деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2011—2012 гг., в настоящее время наблюдается рост госпитализации больных с зависимостью от алкоголя (с 292,3 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 295,6 в 2012 г.) [9].

Отчёты о потреблении алкоголя в других странах также указывают на сохраняющийся высокий уровень его потребления. Во Франции, по отчётам межведомственной комиссии по борьбе с наркоманиями и токсикоманиями потребление алкоголя на душу населения в 2011 г. составляет 10,1 л [12]. По данным ВОЗ и национального бюро статистики Китая, потребление алкоголя на душу населения в Китае с 1970 по 2011 гг. увеличилось с 1,03 л чистого спирта до 10,2 л [11]. Потребление алкоголя на душу населения в Германии с 1960 по 2000 гг. возросло с 7,3 до 10,1 л [14]. В Японии, за последние 4 десятилетия, потребление алкоголя на душу населения возросло в 4 раза [13].

В настоящее время в практическом здравоохранении основное внимание уделяется медикаментозным способам лечения заболеваний. Вместе с тем, появились и проблемы, связанные с применением фармакологических препаратов: чаще встречаются такие патологические процессы, как лекарственная болезнь, в том числе и зависимость от лекарственных средств, иммунодефицитные состояния, аллергия. В связи с вышеперечисленными проблемами, в клиническую практику всё шире входят физиотерапевтические методы лечения наркологических заболеваний, такие, как транскраниальная электрическая стимуляция [2, 6, 7, 10], Альфа Оксид Спа [3, 4], электросудорожная терапия [8]. С недавнего времени стал обращать на себя внимание новый метод физиотерапевтического средства лечения наркологических заболеваний — интервальная гипоксическо-гипероксическая тренировка (ИГТТ). Несмотря на то, что данный метод используется в практической медицине уже несколько лет, в наркологии он используется сравнительно недавно [1].

В ФГБУ ННЦ наркологии с 2012 по 2014 гг. было проведено исследование эффективности метода интервальной гипоксическо-гипероксической тренировки в терапии алкогольной зависимости.

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность метода у больных с алкогольной зависимостью в сравнении с процедурами Плацебо.

Задачами исследования являлись: изучение спектра терапевтической эффективности метода ИГТТ в сравнении с Плацебо в алкогольном абстинентном

синдроме и в постабстинентном состоянии, оценка влияния данного метода на соматовегетативную, астеническую, общую неврологическую и психопатологическую симптоматики, а также разработка и апробация оптимальных режимов применения ИГГТ для данных больных.

На основании предполагаемых патогенетических механизмов метода, таких, как купирование алкогольного абстинентного синдрома (ААС) через влияние на микроциркуляцию и активизацию антиоксидантной системы, снижение патологического влечения к алкоголю через влияние на катехоламиную систему; была сформулирована гипотеза о том, что метод ИГГТ позволит уменьшить сроки купирования ААС и снизить объём фармакотерапии, применяемой в терапевтических программах алкогольной зависимости.

В исследовании использовался прототип аппарата ReOxy для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей с подключёнными к нему дыхательным контуром и пульсоксиметром.

Объект и методы исследования

Данное исследование являлось слепым плацебо-контролируемым, проводимым в параллельных группах у пациентов с зависимостью от алкоголя, находящихся на стационарном лечении.

Необходимый объём выборки составил 58 пациентов. Расчёт необходимого объёма выборки производился исходя из того, что разница между ожидаемыми конечными показателями серотонина в основной и контрольной группах составляет 11 нг/мл при мощности исследования, равной 80%.

Критерии включения:

- алкогольная зависимость II стадии (диагноз по МКБ-10);
- алкогольный абстинентный синдром средней степени тяжести (диагноз по МКБ-10);
- возраст от 20 до 65 лет;
- мужской пол;
- стационарные больные;

- наличие письменного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- выраженная соматическая и неврологическая патология неалкогольного генеза, в том числе хронические соматические заболевания в стадии обострения, декомпенсации;
- предделириозные состояния;
- установленная гиперчувствительность/непереносимость кислородной недостаточности;
- сочетание алкогольной зависимости с зависимостью от других видов ПАВ, кроме никотина;
- гипертоническая болезнь 3 стадии;
- стенокардия 3—4 функциональный класс;
- АД на момент проведения процедуры: САД более 160 мм рт. ст., ДАД более 110 мм рт. ст.

В период исследования все пациенты получали лекарственную терапию в минимально допустимых объёмах.

В ААС предусмотрено использование инфузионных и ионосодержащих растворов, транквилизаторов, витаминов.

В постабстинентный период допустимо использование витаминов группы В, магензии и антидепрессантов. Другие препараты не использовались. Использование антидепрессантов допускалось лишь в случае, когда диагностировалась клинически выраженная депрессия — 15 и более баллов по шкале Мондгери—Асберга. Нормотимики, антипсихотики, ноотропы, снотворные, сосудистые средства и антиоксиданты исключались (табл. 1).

В зависимости от распределения в основную или контрольную группы, каждый пациент получал либо процедуру ИГГТ, либо процедуру «Плацебо». Более подробно использование метода описано в «Дизайне исследования».

Оценка эффективности метода основывалась на первичных и вторичных критериях эффективности.

Таблица 1

Допустимые и запрещённые препараты в исследовании

Терапия в абстинентный период	NaCl 0,9% 400 — 800 мл (макс 1200 мл); Sol. MgSO ₄ 25% 10 — 40 мл; KCl 10% 10 мл; Витамины B1, B6 5% 2-4 мл в сутки
Терапия на этапе постабстинентных расстройств	Витамины B1, B6 5% 2-4 мл в сутки; Sol. MgSO ₄ 25% 10 — 40 мл; Антидепрессанты: амитриптилин до 150 мг/сут, мирзатен до 30 мг/сут.
Препараты, запрещённые в исследовании	Нормотимики Ноотропы Снотворные Сосудистые средства Антиоксиданты

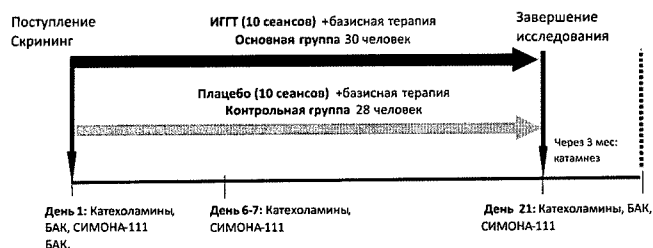


Рис. 1. Схема исследования.

Для оценки первичных критериев эффективности анализировались клинические и лабораторные показатели, результаты опросников и шкал.

В качестве вторичных критериев эффективности оценивались:

- количество больных, полностью прошедших исследование
- количество больных, которым понадобилась дополнительная сопутствующая терапия для купирования ААС и ПАС.

Описание общей выборки

Как уже сообщалось выше, общее количество обследованных больных составило 58 чел. Все больные были мужчины. Средний возраст больных составлял 41 год, 42% женаты. Обращает на себя внимание тот факт, что только 37% больных работали. Средняя длительность заболевания в выборке составила 14 лет. Толерантность: 77,5 мл/сут. в пересчёте на абсолютный алкоголь. По клиническим характеристикам — это достаточно высокая толерантность. 73% больных поступили в ННЦ наркологии впервые.

У 88% пациентов отмечалась сопутствующая соматическая патология в виде алкогольной болезни печени, алкогольной или смешанной энцефалопатии.

Достоверных различий по социально-демографическим и клиническим показателям между группами получено не было.

Дизайн исследования

Все включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 30 чел., которые проходили курс ИГГТ, в контрольную — 28 чел., которые получали процедуру Платцебо той же продолжительности на идентичном аппарате.

Курс включал в себя 10 сеансов по 40 мин каждый. Сеансы проводились через сутки. Таким образом, на стационарном этапе лечения для пациентов каждой группы в течение 21 дня проводилось по 10 сеансов на аппарате.

В качестве способа использовалась методика, основанная на подаче гипоксической (10% O₂) и гипероксической (35% O₂) смесей с помощью маски. Длительность подачи смесей осуществлялась в автоматическом режиме и рассчитывалась индивидуально для каждого пациента на основании показаний пульс-оксиметрии и дыхательных тестов.

На схеме исследования (рис. 1) видно, что диагностика соматического состояния и анализ крови на катехоламины производились трижды: при поступлении, после купирования ААС и по окончании лечения. Это позволяло оценить динамику влечения к алкоголю, аффективных расстройств и соматического состояния. Биохимический анализ крови производится в день поступления и при выписке.

Статистическая обработка результатов

Базовым программным обеспечением для выполнения статистического анализа является программа Statistica ver 10.0 (Statsoft Inc., USA). Для выявления различий по шкале В.Б. Альтшулера, оценке по шкале депрессии Монтгомери—Асберга, показателей по шкалам оценки соматических, астенических, неврологических, психических расстройств и визуально-аналоговой шкале, использовался критерий Манна—Уитни для двух независимых выборок. Для выявления различий величинах интегральных показателей использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для оценки различий в показателях катехоламинов и биохимических показателях, использовался критерий Вилкоксона для двух зависимых переменных. Расчёт объёма выборки производился в программе Power and Sample Size Calculations Ver 3.0.43.

Результаты исследования

В целом, метод ИГГТ зарекомендовал себя как безопасный в комплексной терапии алкогольной зависимости. Основные позитивные изменения наблюдались со стороны психопатологической, астенической и соматовегетативной симптоматики. Ниже продемонстрированы наиболее актуальные результаты.

Динамика психопатологических нарушений

Анализ структуры ПВА выявил, что у больных, получавших процедуры ИГГТ, к концу лечения аффективный и идеаторный компоненты ПВА были ниже, чем в контрольной. Средний балл редукции аффективных нарушений в структуре ПВА в основной группе составлял 0,3, а в контрольной — 0,8 ($p < 0,05$). Показатели редукции идеаторного компонента аналогичны: в основной группе к концу лечения средний балл составлял 0,5, а в контрольной — 2 ($p < 0,05$) (рис. 2).

Оценка по визуально-аналоговой шкале патологического влечения к алкоголю показала достоверное различие среднего балла в основной и контрольной группах на 6-е сутки лечения ($p < 0,01$) (табл. 2). И если в контрольной группе пациенты отмечали влечение к алкоголю на уровне 9 мм, то в основной группе этот показатель стремился к нулю.

По шкале Монтгомери—Асберга (рис. 3) была достигнута статистическая достоверность в отношении утраты способности чувствовать, нарушении интернции в деятельности, нарушении концентрации внимания, объективным и субъективными признакам подавленности, а также, общему баллу. То есть, по этим показателям балл в основной группе был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной, что свидетельствует о более быстром и качественном снижении аффективных нарушений при использовании метода ИГТТ.

Оценка по шкале депрессии на 21-е сутки выявила достоверные различия в объективных признаках подавленности и общему баллу ($p < 0,05$) (рис. 4).

Динамика астенического симптомокомплекса

Анализ астенических симптомов на 6-е сутки выявил достоверные различия по таким показателям, как напряжённость ($p < 0,05$) и истощаемость ($p < 0,01$) (табл. 3).

Общая динамика астенических расстройств показывает более быструю нормализацию состояния к 21-м суткам в основной группе ($p < 0,01$). При этом следует отметить, что статистически достоверные отличия наблюдаются, начиная уже с 4-го дня. Это свидетельствует о более быстрой редукции ААС (рис. 5).

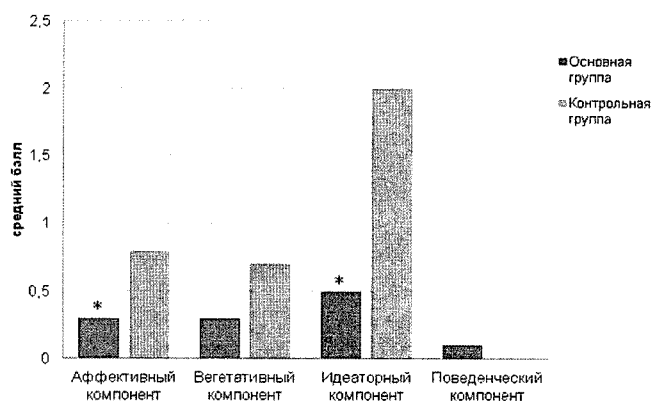


Рис. 2. Показатели по шкале В.Б. Альшулера на 21-е сутки:
* — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия от контроля

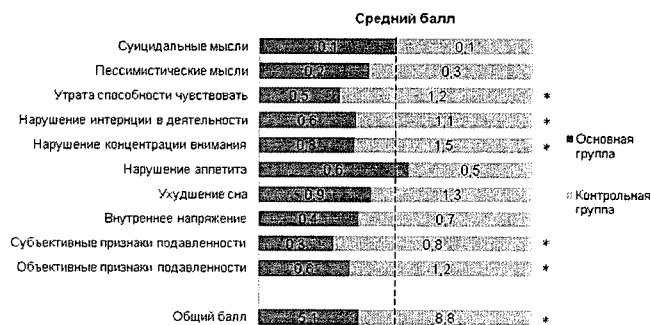


Рис. 3. Средний балл по шкале Монтгомери—Асберга: сравнение 1 и 6 суток.

* — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия от контроля.

Визуально-аналоговая шкала патологического влечения к алкоголю, 6-е сутки

Таблица 2

	Средний балл	
	Основная группа	Контрольная группа
Визуально-аналоговая шкала ПВА	0,07*	9
Примечание. * — $p < 0,01$ — статистически значимые отличия от контроля		

Астенический симптомокомплекс, 6-е сутки

Таблица 3

Симптомы	Средний балл	
	Основная группа	Контрольная группа
Пониженный фон настроения	0,4	0,8
Напряжённость	0,1*	0,4
Подавленность	0,5	0,8
Выраженная истощаемость	0,7**	1,5
Слабость, разбитость	1,1	1,2
Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — статистически значимые отличия от контроля		

Изменения катехоламинов в процессе исследования

Показатели катехоламинов в обеих группах у всех больных были в пределах нормы, однако в основной группе к концу лечения уровень серотонина был достоверно выше, чем в первые сутки ($p < 0,01$), в контрольной группе достоверных различий достигнуто не было (рис. 6).

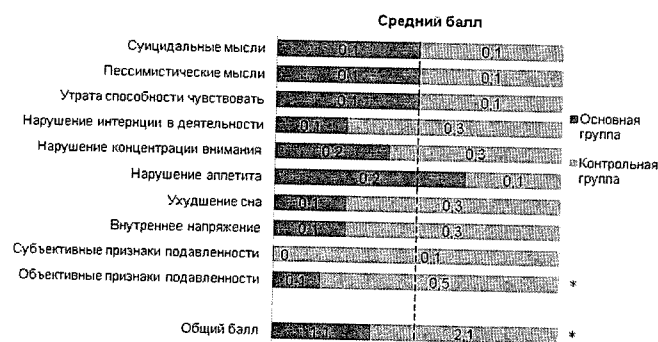


Рис. 4. Средний балл по шкале Монтегери-Асберга: сравнение 6 и 21 суток:

* — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия от контроля.

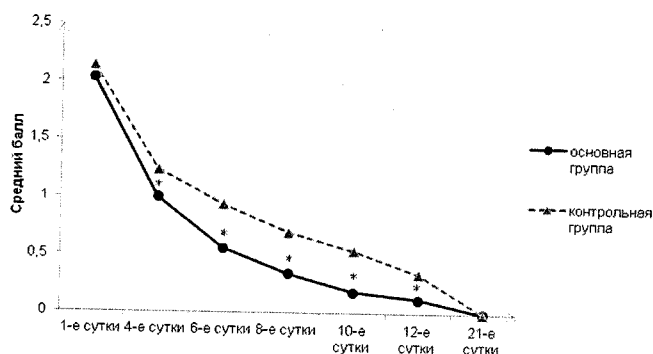


Рис. 5. Динамика астенических расстройств 1-е — 21-е сутки:

* — $p < 0,01$ — статистически значимые отличия от контроля.

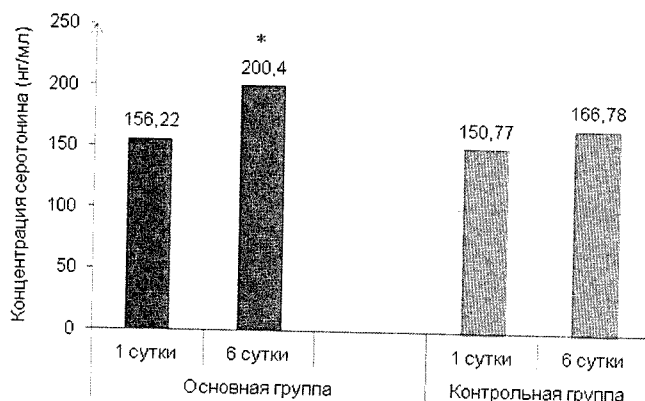


Рис. 6. Показатели серотонина: сравнение 1 и 6 суток:

* — $p < 0,01$ — статистически значимые отличия от контроля.

Показатели дофамина на 6-е сутки были достоверно ниже как в основной, так и в контрольной группе ($p < 0,01$) (рис. 7). На 21-е сутки в основной группе отмечалось достоверное снижение дофамина (рис. 8) и повышение серотонина (рис. 9) по отношению к 6-м суткам ($p < 0,01$). Достоверной разницы в динамике показателей в контрольной группе получено не было (рис. 8, 9).

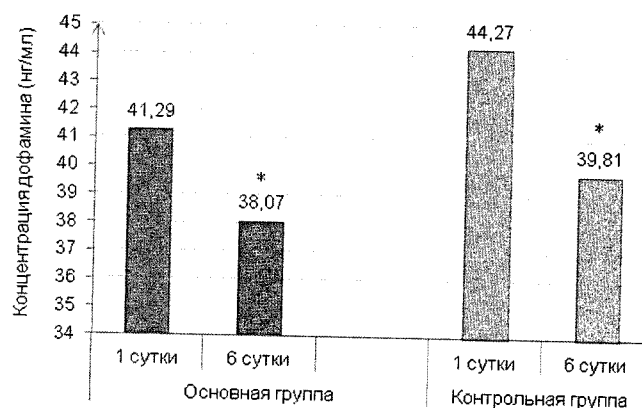


Рис. 7. Показатели дофамина: сравнение 1 и 6 суток:

* — $p < 0,01$ — статистически значимые отличия от контроля.

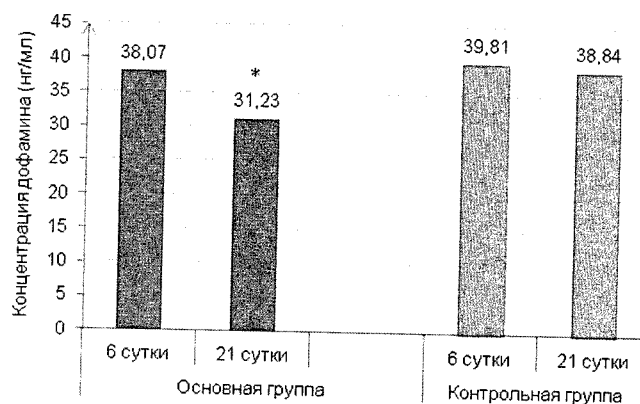


Рис. 8. Показатели дофамина: сравнение 6 и 21 суток:

* — $p < 0,01$ — статистически значимые внутригрупповые различия.

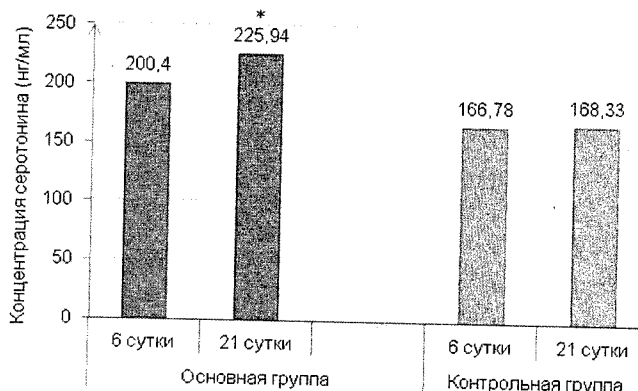


Рис. 9. Показатели серотонина: сравнение 6 и 21 суток:

* — $p < 0,01$ — статистически значимые внутригрупповые различия.

Динамика соматовегетативных нарушений

Наиболее яркие результаты были получены со стороны редукции соматовегетативных расстройств ($p < 0,01$) (рис. 10). На 6-е сутки в основной группе наблюдались значительные позитивные изменения со стороны соматических показателей. На рис. 10 видно, что к 6-м суткам лечения, в основной группе наблюдались достоверные различия по сравнению с контрольной группой в количестве больных со сниженными кардиальным и адаптационным резервами, нарушением сосудистого тонуса и снижением доставки кислорода в ткани. Такая динамика свидетельствует о быстрой и качественной стабилизации состояния.

Динамика биохимических показателей

В отношении биохимических показателей при внутригрупповых сравнениях на 21-е сутки были получены достоверные различия со стороны практически всех показателей в основной группе и лишь со стороны билирубина — в контрольной. На рис. 11 видно, что в основной группе, такие биохимические показатели, как АСТ, Г-ГТ, общий и непрямой билирубин были достоверно ниже к концу лечения ($p < 0,01$). Примечательно, что все показатели к концу стационарного лечения стабилизировались на уровне N/В контрольной же группы (рис. 12) к концу терапии наблюдались достоверные позитивные различия лишь в отношении общего и непрямого билирубина ($p < 0,01$), другие же биохимические показатели не достигали N.

Оценка безопасности метода.

В процессе терапии наблюдалось минимальное количество побочных эффектов. К 6-м суткам 5 больных в основной группе отмечали лёгкую сонливость и слабость. В последующем в процессе адаптации к гипоксии данные явления купировались полностью. Комплаенс также был высоким, без статистических расхождений.

Дополнительная терапия потребовалась в основной группе одному больному, в контрольной — трем в виде однократного назначения нейролептиков, когда обострение ПВА сопровождалось раздражительностью, тревогой, выраженной «тягой» к алкоголю и отказом от дальнейшего лечения.

Заключение

Метод интервальной гипоксическо-гипероксической тренировки оказывает терапевтический эффект на алкогольный абстинентный синдром. ИГГТ влияет на астенические (напряжённость, истощаемость), аффективные (утрата способности чувствовать, нарушение интернции в деятельности, нарушение концентрации внимания, объективные и субъективные при-

знаки подавленности) нарушения, а также на такие соматические показатели, как кардиальный резерв, адаптационный резерв, нарушения сосудистого тонуса, снижение доставки кислорода в ткани. В сравнении с плацебо все вышеперечисленные показатели имеют статистически достоверные различия, свидетельствующие о положительном терапевтическом эф-

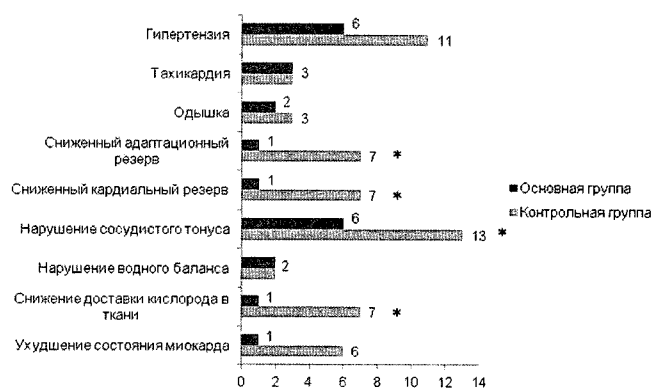


Рис. 10. Соматические показатели на 6-е сутки:
* — $p < 0,01$ — статистически значимые отличия от контроля.

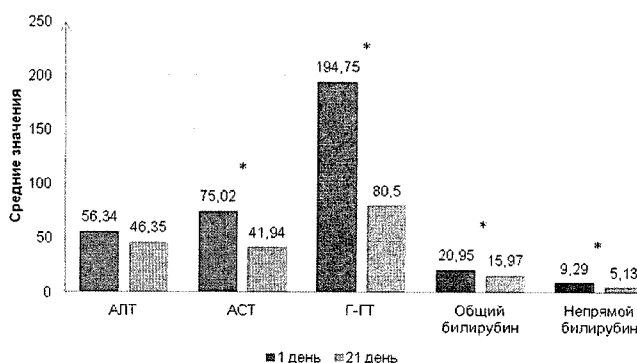


Рис. 11. Динамика биохимических показателей в 1 и 21 сутки в основной группе:
* — $p < 0,01$ — статистически значимые внутригрупповые различия.

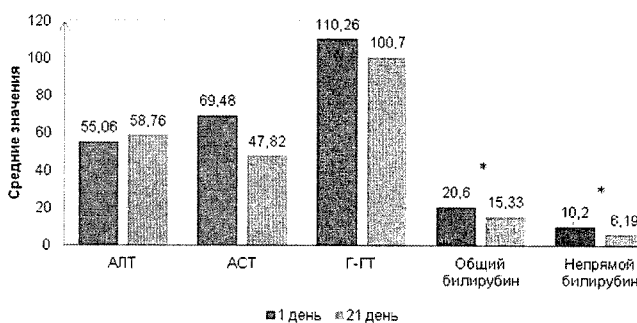


Рис. 12. Динамика биохимических показателей в 1 и 21 сутки в контрольной группе:
* — $p < 0,01$ — статистически значимые внутригрупповые различия.

фекте ИГГТ. Психопатологическое обследование в динамике, анализ визуально-аналоговой шкалы и шкалы В.Б. Альтшулера показал, что ИГГТ имеет влияние на синдром влечения к алкоголю. В совокупности с полученными показателями динамики серотонина и дофамина можно предполагать существующий механизм действия ИГГТ на феномен влечения к алкоголю через катехоламиную нейромедиаторную систему и объективизируют клинические данные.

В постабстинентном состоянии были получены достоверно значимые отличия в сравнении с Плацебо по следующим показателям: аффективный (преимущественно депрессивные расстройства) и идеаторный компонент синдрома влечения к алкоголю; катехоламины (серотонин, дофамин), биохимические показатели (АСТ, Г-ГТ, общий и непрямой билирубин).

Терапевтический режим, описанный в дизайне исследования, переносился больными хорошо, с минимальным количеством побочных эффектов вегетативного круга (слабость, сонливость в первые дни использования ИГГТ), которые в процессе адаптации к гипоксии редуцировались.

Анализ полученных результатов позволяет предположить, что использование данного метода в комплексной терапии больных с зависимостью от алкоголя позволит снизить объём фармакотерапии (в том числе, и психофармакотерапии) как в алкогольном абстинентном синдроме, так и в постабстинентном состоянии. По результатам проведённого исследования, терапевтической мишенью для ИГГТ являются астенические нарушения в структуре ААС, аффективные и идеаторные нарушения в структуре влечения к алкоголю. Учитывая сравнительно небольшой объём выборки, полученные данные, несомненно, нуждаются в подтверждении в исследованиях с большей мощностью.

Список литературы

1. А. с. 2301685 РФ. Способ лечения резистентных форм синдрома зависимости (алкоголизма, наркоманий, токсикоманий, гемблинга и др.) при эндогенных, резидуально-органических,

коморбидных расстройств и психосоматических осложнений / Глушко А.А., Брюн Е.А., Копоров С.Г. — №2005141330/14; заявл. 29.12.2005; опубл. 27.06.2007, Бюл. №37. — С. 28.

2. Белый В.П. и др., Психофизические показатели у больных с хронической алкогольной зависимостью при лечении методом транскраниальной электростимуляции // Современная психиатрия и наркология: проблемы, вопросы, решения: Сб. тр. — М., 1994. — С. 64—66.

3. Дудко Т.Н., Глазачев О.С., Панченко Л.Ф. и др. Применение оксигипертермической физиотерапевтической капсулы «Альфа Окси Спа» в комплексной реабилитации наркологических пациентов // Медицинская технология №ФС-2006/094 от 12.05.2006 ФС по надзору в сфере здравоохранения и социального развития «ВНИИМИ». — 2006.

4. Дудко Т.Н., Иванец Н.Н., Панченко Л.Ф. Эффективность применения физиотерапевтических мультимедийных устройств «АЛЬФА ОКСИ СПА» в комплексной реабилитации наркологических пациентов // Вопросы наркологии. — 2007.

5. Кошкина Е.А., Киржанова В.В. Проблемы распространенности болезней зависимости и основные направления совершенствования наркологической помощи в России // Вопросы наркологии. — 2013. — №6. — С. 10—26.

6. Кривенков А.Н., Баринев А.М., Валентик Ю.В. Результаты использования метода транскраниальной электростимуляции в лечении больных алкогольной зависимостью // Вопросы наркологии. — 1989. — 4. — С. 33—34.

7. Морозова Г.В. и др. Использование чрескожной трансцеребральной электромиостимуляции для лечения алкогольного абстинентного синдрома: Методические рекомендации. — 1988. — С. 1—22.

8. Нельсон А.И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. — М., 2005. — 356 с.

9. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2011—2012 годах: Статистический сборник / Гл. ред. Кошкина Е.А. — М.: ЦПУ Радуга. — 2013. — 166 с.

10. Ушаков А.А., Родин Ю.А., Чеботков А.А., Ефанов О.И. Эффективность транскраниальной электрической стимуляции при хроническом алкоголизме и наркомании // Медико-фармацевтический форум. — 2004. — С. 328—329.

11. Frank H., Yanping L. Time trends of cardiovascular disease risk factors in China // Journal of cardiovascular disease risk factors in China. — 2014. — Р. 4.

12. Legleye S., Beck F., Spilka S., NezetDrogues O. L'adolescence en 2005 // Observatoire francais des drogues et des toxicomanies. — 2007. — Р. 10—15.

13. Makimoto K., Oda H., Higuchi S. Is heavy alcohol consumption an attributable risk factor for cancer-related deaths among Japanese men? // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. — 2000. — 24. — 3. — Р. 382—388.

14. World Drink Trends // Productschap voor Gedistilleerde Dranken and World Advertising Research Center Ltd. — 2002.

INTERVAL HYPOXIC-HYPOXIC TRAINING IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE: RESULTS OF BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY

VINNIKOVA M.A., TITKOV M.S.

In this article we presented the results of our own researches in applying the method of interval hypoxic-hyperoxic training of alcohol addicted patients at the stage of the alcohol abstinence syndrome and post-abstinent disorders. It also includes the data, which indicate that this method will shorten the period of the relief from alcohol withdrawal and reduce the amount of pharmacotherapy at the post-abstinent period of the patients with a predominance of affective and ideational disturbances in the structure of craving for alcohol.

Key words: alcoholism, alcohol addiction treatment, physiotherapy treatments, interval hypoxic-hyperoxic training, hypoxia, clinical researches