

УДК 615.21:616-035.1:616-039

**Бузник Галина Викторовна**, кандидат медицинских наук;  
**Шабанов Петр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор;  
Кафедра фармакологии ФГБВОУ «Военно-медицинская академия  
им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, отдел нейрофармакологии  
им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,  
Санкт-Петербург, Россия  
**Buznik Galina Viktorovna**,  
Ph.D, doctoral candidate of the department of neuropharmacology named after S.V. Anichkov FGBNU  
«IEM», St. Petersburg  
**Shabanov Pyotr Dmitrievich**,  
dr. med. sci., professor, department of pharmacology, military medical academy named after s.m.  
kirov, ministry of defense of the Russian Federation, St. Petersburg

### СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИЕ АНТИГИПОКСАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

**Аннотация.** У больных с астеническими расстройствами (134 хирургических больных, перенесших сочетанную травму, 116 неврологических больных, перенесших закрытую черепно-мозговую травму, 142 больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, 148 страдающих алкоголизмом) изучали клинические особенности астенического симптомокомплекса методами клинико-психологического опроса с использованием многочисленных шкал для оценки эмоционального состояния, когнитивных процессов, отношения к болезни, самочувствия, настроения и активности, с целью разделения их на подгруппы (рандомизации) и проведения фармакологической коррекции астенических проявлений с помощью сукцинатсодержащих метаболитических протекторов, обладающих свойствами антигипоксантов (мексикор, цитофлавин, метапрот плюс). Работа доказывает, что астенический симптомокомплекс подвергается редукции при назначении фармакологических веществ нейрометаболического типа действия, преимущественно содержащих в своей структуре янтарную кислоту (мексикор, цитофлавин, метапрот плюс). Эти препараты имеют преимущества в эффективности в сравнении с сукцинатнесодержащими метаболитическими протекторами (эмоксипин, рибоксин, метапрот).

**Ключевые слова:** астенический синдром, нейрометаболическая терапия, антигипоксанты, янтарная кислота.

### АСТЕНИЯЛЫК БУЗУЛУУЛАРДЫ ДАРЫЛОДО СУКЦИНАТТУУ АНТИГИПОКСАНТТАР

**Аннотация.** Астениялык бузулуулар менен ооруган бейтаптарда (кошулма жаракат алган 134 хирургиялык пациент, 116 баш мээнин жабык жаракаты бар неврологиялык пациент, 142 невротикалык жана стресске байланыштуу бузулуулар менен ооругандар, 148 алкоголизм менен ооругандар) астениялык симптомдордун комплексинин клиникалык белгилери болгон. Эмоционалдык абалды, когнитивдик процесстерди, ооруга болгон мамилени, бейпилдикти, маанайды жана активдүүлүктү баалоо үчүн көп сандаган шкалаларды колдонуу менен клиникалык-психологиялык интервью методдору менен, аларды подгруппаларга бөлүү (рандомизация) жана фармакологиялык коррекциялоо жүргүзүү, астеникалык көрүнүштөр, антигипоксанттардын касиетине ээ сукцинатты камтыган метаболитикалык коргоочулардын жардамы менен изилденет. (Mexicor, Cytoflavin, metaprot plus). Нейрометаболитикалык таасир этүүчү типтеги фармакологиялык заттар, негизинен структурасында сукцин кислотасын (Mexicor, Cytoflavin, Metaprot Plus) камтыган фармакологиялык заттар дайындалганда астениялык симптомдордун комплекси азаярын иш далилдейт.

Бул дары-дармектер сукцинатсыз метаболитикалык коргоочуларга (эмоксипин, рибоксин, метапрот) салыштырмалуу натыйжалуулугу боюнча артыкчылыктарга ээ.

**Негизги сөздөр:** астеникалык синдром, нейрометаболитикалык терапия, антигипоксанттар, янтарь кислотасы.

## SUCCINATE-CONTAINING ANTIHYPOXANTS IN THE TREATMENT OF ASTHENIC DISORDERS

**Absrtact.** In patients with asthenic disorders (134 surgical patients who had a concomitant injury, 116 neurological patients who had a closed craniocerebral injury, 142 patients with neurotic and stress-related disorders, 148 suffering from alcoholism), the clinical features of the asthenic symptom complex were studied by methods of clinical and psychological interviews with using numerous scales to assess the emotional state, cognitive processes, attitudes towards the disease, well-being, mood and activity, in order to divide them into subgroups (randomization) and carry out pharmacological correction of asthenic manifestations with the help of succinate-containing metabolic protectors that have the properties of antihypoxants (Mexicor, Cytoflavin, Metaprot plus). The work proves that the asthenic symptom complex undergoes reduction when pharmacological substances of the neurometabolic type of action are prescribed, mainly containing succinic acid in their structure (Mexicor, Cytoflavin, Metaprot plus). These drugs have advantages in efficiency in comparison with succinate-free metabolic protectors (emoxipin, riboxin, metaprot).

**Key words:** asthenic syndrome, neurometabolic therapy, antihypoxants, succinic acid.

Астенические расстройства представляют собой весьма распространенные нарушения, часто встречающиеся в клинической практике. Астения проявляется в разных клинических формах, приводя к усложнению структуры болезненного состояния, развитию не только астенических жалоб, но и многочисленными соматическими, прежде всего, вегетативно-сосудистых нарушений. Это создает определенные трудности в подборе эффективных средств коррекции ее проявлений. Важно отметить, что астенические проявления (синдромы), как правило, формируются в период реконвалесценции после инфекционных болезней и экзогенных интоксикаций, нередко встречаются в исходе соматических заболеваний, травм и ранений, отмечаются при многих профессиональных заболеваниях, связанных с чрезмерными нагрузками и хроническими стрессирующими воздействиями [4, 9]. С медицинской точки зрения астения – это аномальная, спонтанная вялость, возникающая без нагрузки, продолжающаяся долго и не проходящая после отдыха [1-3, 6]. Астения изменяет физические и интеллектуальные способности человека, что существенно отражается на его активности на работе и в семейной жизни. Это часто сопровождается нарушениями сна, раздражительностью, когнитивными дисфункциями, пессимистической самооценкой, снижением мотиваций и сексуальными нарушениями. С позиций этиологии астенические состояния делят на две большие группы – физиогенные (соматогенные) и психогенные астении [2, 4].

Для лечения астенических расстройств используют различные психотерапевтические ме-

тоды, широкий спектр психофармакологических средств, главным образом транквилизирующих, антидепрессантных, иногда антипсихотических, многочисленные симптоматические средства для лечения основных заболеваний, в том числе анальгетики, антиостеопорозные, антитромботические, антигипертензивные и др. [7, 8].

В последние годы для лечения астенических состояний соматогенного и психогенного происхождения стали активно использовать препараты ноотропного типа действия [5, 8]. Среди них высокую активность проявили как классические ноотропы типа пирацетама, пиридитола, пантогама [2, 5], так и ноотропоподобные препараты (кортексин, фенибут, пирроксан, мексидол) с выраженным анксиолитическим компонентом в механизме действия [2]. Однако до настоящего времени нет общепринятых установившихся представлений о назначении подобных препаратов, дозах и продолжительности курсового лечения, предпочтительности тех или иных средств при различных формах астенического симптомокомплекса. Поэтому с клинической точки зрения важны понятные и доказательные представления о дифференцированном назначении метаботропных препаратов при той или иной форме астении (соматогенной, психогенной, адаптационной, смешанной). Именно эти соображения и легли в основу выполнения настоящей работы.

**Целью исследования** была разработка принципов рационального фармакологического дифференцированного лечения астенических расстройств разного генеза с помощью сукцинатсодержащих метаболических протекторов.

**Методы исследования.** В качестве объекта исследования были выбраны хирургические больные и пострадавшие с сочетанными травмами (n=134), больные с невротическими и связанными со стрессом расстройствами (n=142), больные, перенесшие закрытую травму головного мозга (n=116) и больные с сформировавшейся зависимостью от алкоголя (алкоголизм II стадии) в постабстинентный период (n=148).

С целью оценки астенических расстройств использовали психопатологический, анамнестический, экспериментально-психологический и психофизиологический методы обследования больных и пострадавших.

Из клинко-психологических методов применяли Айовскую шкалу астении (Iowa-FatigueScale, или IFS); опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R) для оценки наличия и выраженности болезненных проявлений; госпитальную шкалу Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton psychiatric rating scale for depression, или HDS, или HAMD); шкалу тревоги Гамильтона (Hamilton anxiety scale, или НАМА); шкалу общего клинического впечатления CGI, которая включает две подшкалы – шкалу оценки степени тяжести заболева-

ния (CGI-S) и шкалу общего улучшения клинической картины заболевания (CGI-I); опросник «Мини-Мульт», представляющий собой сокращенный вариант американского Миннесотского опросника ММПИ; опросник симптомов отмены; из психофизиологических методов – тест на запоминание 10 слов (для оценки когнитивного компонента по А.Р. Лурия) и теппинг-тест для оценки общей работоспособности [1–3].

Дизайн исследования представлял собой двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное исследование в парах сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих препаратов (табл. 1). В ходе исследования предполагали выяснить, является ли включение янтарной кислоты в состав (структуру) препарата фактором усиления его анти-астенических свойств или же оно нейтрально [10]. Все препараты по механизму действия относятся к средствам метаболического типа действия (метаболическим активаторам). Для сравнения формировали две группы активного контроля, включающего плацебо (получавшие внутримышечно раствор или внутрь таблетки или капсулы), повторяющего форму исследуемого препарата.

**Таблица 1.** Характеристика фармакологических препаратов

| Химическое или международное непатентованное название               | Торговое название | Производитель                                | Лекарственная форма        | Кратность введения |
|---|-------------------|--|----------------------------|--------------------|
| Метилэтилпиридинол  | Эмоксипин         | ООО МЦ «Эллара», Москва, Россия              | 1%-ный раствор по 2 мл в/м | 1 раз в сутки      |
| Этилметилгидроксипиридина сукцинат                                  | Мексикор          | ООО МЦ «Эллара», Москва, Россия              | 5%-ный раствор по 2 мл в/м | 1 раз в сутки      |
| Инозин (гипоксантина нуклеозид)                                     | Рибоксин          | ПАО «Биосинтез», Пенза, Россия               | табл по 0,02 г             | 2 раза в день      |
| Янтарная кислота +инозин + никотинамид +рибофлавин +N-метилглюкамин | Цитофлавин        | ООО НПФФ «Полисан» (Санкт-Петербург, Россия) | таблпо 0,38 мг             | 2 раза в день      |
| Этилтиобензимидазола гидробромид                                    | Метапрот          | ЗАО «Сотекс», Москва, Россия                 | капс по 0,25 г             | 2 раза в день      |
| Этилтиобензимидазола гидробромид + янтарная кислота                 | Метапрот плюс     | ООО НПФ «Антивирал», Санкт-Петербург, Россия | капс по 0,175 г            | 2 раза в день      |

Курс назначения препаратов (эмоксипин/мексикор, рибоксин/цитофлавин и метапрот/метапрот плюс и плацебо) составлял 15 дней.

Все больные разделены на группы не менее 13-15 человек в каждой, получавших различные схемы лечения в соответствии с протоколом клинических исследований.

Эффективность препаратов в ходе исследования оценивали по динамике показателей клинико-психологических шкал, анализа показателей опросника побочной симптоматики, а также лабораторных показателей оксидантного и антиоксидантного статуса.

**Результаты исследования.** В результате проведенных исследований получены новые данные о развитии астенического симптомокомплекса у разных категорий больных и пострадавших (перенесших сочетанную травму, закрытую черепно-мозговую травму, с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, страдающих алкоголизмом), который проявляются повышенной тревожностью, депрессивностью, психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, расщепленностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, высокой психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации. Доказано, что все астенические расстройства требуют лечения, независимо от основного заболевания. Наиболее типична клиническая картина астенического синдрома для пострадавших с сочетанными травмами. У них выявлена прямая зависимость выраженности астенических нарушений от степени тяжести травмы и степени тяжести соматического состояния, что связано с истощением энергетического ресурса вследствие полученных травм.

Структурирование астенического симптомокомплекса у каждого больного зависело от ряда факторов, основными из которых были травматическое воздействие, общесоматическое состояние, а также преморбидные черты личности. Основными клиническими вариантами расстройств астенического спектра у пострадавших с сочетанными травмами являются: астено-депрессивный, тревожно-астенический, астеноэйфорический, астеноипохондрический, астенодинамический и астено-сенситивный. Проведенный клинико-психологические исследования подтвердили основные клинические

варианты астенического симптомокомплекса и позволили выделить два клинических варианта (формы): 1) гиперстеническую, для которой типичны преимущественно тревожность, неустойчивость аффективных проявлений, конфликтность, суетливость, высокая психическая и физическая истощаемость, и 2) гипостеническую, которая характеризуется пассивностью, безынициативностью, вялостью и однообразием эмоциональных проявлений, двигательной и идеаторной заторможенностью. Данное разделение было важно для проведения фармакологической коррекции препаратами метаболического типа действия.

Метаболические протекторы, содержащие (мексикор, цитофлавин, метапрот плюс) или не содержащие (эмоксипин, рибоксин, метапрот) сукцинат в своей структуре, проявляли достаточно высокую клиническую эффективность в устранении либо уменьшении астенического симптомокомплекса у всех изученных категорий больных. В большинстве своем было показано, что антиастеническое действие наиболее выражено при курсовом (2-недельном) назначении сукцинатсодержащих препаратов (цитофлавин, метапрот плюс, мексикор) в сравнении с сукцинатнесодержащими метаболическими протекторами (эмоксипин, рибоксин, метапрот). Оно проявлялось собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов.

Такой тип действия сохранялся для хирургических больных, перенесших сочетанную травму либо закрытую изолированную травму головного мозга. У больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами антиастеническую активность проявляли как классические анксиолитики (феназепам), так и метаболические протекторы, в основном сукцинатсодержащие препараты (мексикор, цитофлавин и метапрот плюс), которые нормализовали и общесоматические симптомы (уменьшали слабость, истощаемость, проявления вегетативной дисфункции, улучшали настроение и сон) и нервно-психические нарушения (уменьшали obsessions, тревогу, депрессивность и психотические симптомы). У больных со сформированной зависимостью от алкоголя (алкоголизмом II стадии) антиастеническое действие сукцинатсодержащих препаратов (мексикор,

цитофлавин и метапрот плюс), помимо общесоматического и нервно-психического компонентов, проявлялось значительным (на 68-76%) снижением мотивации употребления алкоголя.

Крайне важно, что сукцинатсодержащие препараты (мексикор, цитофлавин и метапрот плюс) эффективны не только как средства клинической поддержки разных категорий больных с астеническим симптомокомплексом, но и как средства профилактики потенциальных астенических расстройств у категорий здоровых лиц в период чрезмерных нагрузок. Так, у спортсменов высоких достижений при выраженных (субмаксимальных) нагрузках в межсоревновательный период сукцинатсодержащие препараты (мексикор, цитофлавин и метапрот плюс), назначаемые коротким курсом (2 недели), способствовали быстрому восстановлению сниженных функциональных показателей, вызванных повышенными физическими и нервно-психическими нагрузками (перетренированностью). Важно, что для контроля эффективности лечения астенических проявлений у разных категорий больных и здоровых лиц при чрезмерных нагрузках можно использовать простые биохимические тесты, оценивающие динамику перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантных систем в крови. В процессе лечения метаболическими протекторами показатели перекисного окисления липидов (содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), как правило, снижаются, а активность антиокислительных систем (активность супероксиддисмутазы, уровень восстановленного глутатиона) повышается, что позволяет расценить указанные показатели как адекватные маркеры редукции астенического состояния больных [5].

### Список литературы:

1. Бузник, Г.В. Сравнение эффективности лечения астенических нарушений вследствие невротических и связанных со стрессом расстройств феназепамом и сукцинатсодержащими метаболическими протекторами / Г.В. Бузник, П.Д. Шабанов // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2020. Т.17, №3. С.31–40.
2. Бузник, Г.В. Фармакологическая реабилитация больных алкоголизмом в постабстинентном периоде метаболическими средствами, содержащими и не содержащими сукцинат / Г.В. Бузник, В.В. Востриков, П.Д. Шабанов // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2020. Т.17, №4. С.25–34.
3. Бузник, Г.В. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов / Г.В. Бузник, П.Д. Шабанов // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2020. Т.17, №3. С.17–30.
4. Родичкин П.В. Эффективность профессиональной деятельности спортсменов в зависимости от полиморфизма генов регуляторов метаболизма и фармакологической поддержки / П.В. Родичкин, Г.В. Бузник,

**Заключение.** Полученные результаты позволяют привлечь внимание специалистов к астеническому симптомокомплексу, развивающемуся у разных категорий больных (перенесших сочетанную травму, закрытую черепно-мозговую травму, с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, страдающих алкоголизмом). Астенические нарушения, как правило, не лечат фармакологически, несмотря на их важность и широкую представленность в клиническом статусе больных (более 60% пациентов имеют жалобы на астенические проявления). В то же время, в структуре многих болезней они утяжеляют их течение и требуют внимания и решения с помощью назначения средств метаболической терапии. Итак, клинически целесообразно выделять астенический симптомокомплекс в качестве терапевтической мишени для улучшения психического и соматического здоровья пациента. Работа доказывает, что астенический симптомокомплекс подвергается редукции при назначении фармакологических веществ нейрометаболического типа действия, преимущественно содержащих в своей структуре янтарную кислоту (мексикор, цитофлавин, метапрот плюс). Эти препараты имеют преимущества в эффективности в сравнении с сукцинатнесодержащими метаболическими протекторами (эмоксипин, рибоксин, метапрот). Исходя из полученных данных, курс лечения сукцинатсодержащими метаболическими протекторами должен составлять не менее 2-3-х недель, в течение которых разворачивается положительное терапевтическое действие данных препаратов. Данные препараты могут назначаться как в госпитальном, так и в амбулаторном звене. При этом допустим как парентеральный, так и пероральный способ введения препаратов нейрометаболического типа действия.

А.О. Пятибрат, П.Д. Шабанов // Теория и практика физич. культуры. 2018. № 8. С.24-27 [Rodichkin, P.V. Professional athletic performance efficiency versus metabolism controlling gene polymorphism and pharmacological support / P.V. Rodichkin, G.V. Buznik, A.O. Pyatibrat, P.D. Shabanov // Theory and Practice of Physical Culture. 2018. N8. P.7].

5. Шабанов П.Д. Фармакотерапия астенического синдрома средствами метаболической терапии: рекомендации для врачей / П.Д. Шабанов, Г.В. Бузник, А.А. Байрамов. СПб.: ВМедА, 2020. 56 с.

6. Fernández, A.A. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment / A.A. Fernández, Á.P. Martín, M.I. Martínez et al. // BMC Psychiatry. –2009. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. S1.

7. Larun, L. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome (individual patient data) / L. Larun, J. Odgaard-Jensen, K.G. Brurberg et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Vol. 2018, N 12. – CD011040.

8. Voronina, T.A. Combined administration of mexidol with known medicines / T.A. Voronina, E.A. Ivanova // Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova. – 2019. – Vol. 119, N 4. – P. 115–124.

9. Xiao, Z. Efficacy and safety of Jianpishengsui for chemotherapy-related fatigue in patients with non-small cell lung cancer: study protocol for a randomized placebo-controlled clinical trial / Z. Xiao, L. Hu, J. Lin et al. // Trials. – 2020. – Vol. 21. – P. 94.

10. Zarubina, I. V. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiolsuccinate-containing antihypoxants / I.V. Zarubina, M.V. Lukk, P.D. Shabanov// Bull. Exp. Biol. Med. – 2012. – Vol. 153, N 3. – P. 336–339.