

УДК 616.717.61

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.4

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ В ПОСТАБСТИНЕНТНОМ ПЕРИОДЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ И НЕ СОДЕРЖАЩИМИ СУКЦИНАТ**© Бузник Г.В.<sup>1</sup>, Востриков В.В.<sup>2</sup>, Шабанов П.Д.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6*Резюме*

**Цель.** Оценить эффективность лечения астенического симптомокомплекса у больных с сформированной зависимостью от алкоголя (алкоголизмом II стадии) в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих метаболитических протекторов (мексидол против эмоксипина, рибоксин против цитофлавина, метапрот против метапрота плюс).

**Методика.** У 148 больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентный период клиническими, клинико-психологическими и инструментальными методами выявлен астенический синдром, проявляющийся преимущественно элементами тревожности и субдепрессивности, повышенной психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, рассредоточенностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, высокой психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации.

**Результаты.** Метаболические протекторы сходной структуры, содержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) или не содержащие (эмоксипин, рибоксин, метапрот) сукцинат в своей молекуле, проявляли клиническую эффективность в устранении либо уменьшении астенического симптомокомплекса у данной категории больных. Так, положительный эффект был отмечен по шкале невротизации Л.И. Вассермана, 7-й шкале невротизации личностного опросника ММРП, госпитальной шкале тревоги, по шкале Спилберга (ситуативная тревога), госпитальной шкале депрессии, в тесте САН (самочувствие, активность, настроение), при этом сукцинатсодержащие препараты (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) были более активны в сравнении с сукцинатнесодержащими препаратами (эмоксипин и рибоксин), исключением из последних был метапрот, по активности сопоставимый с сукцинатсодержащими препаратами. Наконец, из всех исследованных препаратов значимо снижали влечение к алкоголю мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, причем степень снижения влечения к алкоголю составляла 67,5-76,8%. Антиастеническое действие проявлялось собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов.

**Заключение.** Рекомендовано при лечении больных с сформированной зависимостью от алкоголя (алкоголизмом II стадии) в постабстинентный период специально обращать внимание на коррекцию астенических расстройств и использовать сукцинатсодержащие метаболитические протекторы.

**Ключевые слова:** алкоголизм, абстинентный синдром, астенический симптомокомплекс, метаболитическая терапия, мексидол, рибоксин, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс

**PHARMACOLOGICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH ALCOHOLISM IN THE POST-WITHDRAWAL PERIOD USING METABOLIC DRUGS CONTAINING AND NOT CONTAINING SUCCINATE**Buznik G.V.<sup>1</sup>, Vostrikov V.V.<sup>2</sup>, Shabanov P.D.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia*Abstract*

**Objective.** To assess the effectiveness of treatment of the asthenic symptom complex in patients with formed alcohol dependence (stage II alcoholism) in the post-withdrawal period using succinate-containing metabolic protectors (mexidol vs emoxypine, riboxine vs cytoflavine, metaprot vs metaprot plus).

**Methods.** In 148 patients with formed alcohol dependence in the post-withdrawal period, clinical, psychological and instrumental methods revealed asthenic syndrome, manifested mainly by elements of anxiety and subdepressiveness, increased mental and physical fatigue, weakness, absent-mindedness, distracted attention, decreased physical and mental performance, the need for significant rest, high mental exhaustion, impaired social adaptation.

**Results.** Metabolic protectors of a similar structure, containing (mexidol, cytoflavine, metaprot plus) or not containing (emoxipine, riboxine, metaprot) succinate in their molecule, have shown clinical efficacy in eliminating or reducing the asthenic symptom complex in this category of patients. Thus, a positive effect was noted on the scale of neurotization by L.I. Wasserman, the 7th neurotization scale of the MMPI personality questionnaire, the hospital anxiety scale, the Spielberger scale (situational anxiety), the hospital depression scale, in the SAN test (health, activity, mood), while succinate-containing drugs (mexidol, cytoflavine, metaprot plus) were more active in comparison with succinate-containing drugs (emoxipine and riboxine), the exception of the latter was metaprot, which is comparable in activity to succinate-containing drugs. Finally, of all the studied drugs, mexidol, cytoflavine, metaprot and metaprot plus significantly reduced the craving for alcohol, and the degree of decrease in craving for alcohol was 67.5-76.8%. The antiasthenic effect manifested itself as anti-asthenic, antidepressant, anti-anxiety, nootropic (cognitive) and positive general somatic action of the drugs.

**Conclusion.** It is recommended to pay special attention to the correction of asthenic disorders and to use succinate-containing metabolic protectors in the treatment of patients with formed alcohol dependence (stage II alcoholism) in the post-withdrawal period.

*Keywords:* alcoholism, withdrawal symptoms, asthenic symptom complex, metabolic therapy, emoxipine, mexidol, riboxine, cytoflavine, metaprot, metaprot plus

## Введение

Для лечения астенических состояний соматогенного и психогенного происхождения в последние годы стали активно использовать препараты ноотропного типа действия [1, 2, 19, 20]. Концепция ноотропов, предложенная в начале 1970-х гг. бельгийским фармакологом К. Джурджеа (С. Gurgea), объединила препараты группы рацетамов, производных окспиролидона (пирацетам, этирацетам, прамирацетам, дупрацетам), производных диэтиламиноэтанола (ацефен, меклофеноксат), некоторые пептидные средства природного и искусственного происхождения (семакс, ноопепт, кортексин, церебролизин), отдельные производные ГАМК (аминалон, пантогам), ряд синтетических средств других групп (энцефабол) [21]. По определению, ноотропы – это препараты, улучшающие высшие функции мозга (память, внимание, мышление) и повышающие устойчивость организма к повреждающему действию экстремальных факторов внешней среды (травма, шок, инфекция, интоксикации и прочее). Концепция ноотропов, созданная на базе представлений об адаптогенах, оказалась более живуча, чем ее прототип; в настоящее время она широко распространена, востребована для нужд восстановительного лечения и фармакологической реабилитации. К ноотропам примыкает большое число средств, имеющих отдельные черты ноотропов; как правило, они квалифицируются на ноотропоподобные (вазоактивные церебропротекторы, антигипоксанты, некоторые антиоксиданты, другие средства метаболического типа действия) [9]. Среди метаболических препаратов (метаболических протекторов) распространены средства, имеющее в своей структуре янтарную кислоту в качестве структурного компонента (например, мексидол), либо как компонент фиксированной комбинации препаратов (например, цитофлавин, метапрот плюс). Роль ее не всегда понятна [23], хотя сама янтарная кислота обладает достаточно высокой метаболической активностью. Поэтому целью исследования была оценка эффективности лечения астенического симптомокомплекса у больных с сформировавшейся зависимостью от алкоголя (алкоголизмом II стадии) в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих метаболических протекторов (эмоксипин/мексидол, рибоксин/цитофлавин, метапрот/метапрот плюс).

## Методика

Работу проводили на базе ГБУЗ «Городская больница №40» Курортного района Санкт-Петербурга и ЛБУЗ «Областной наркологический диспансер» (пос. Новое Девяткино Ленинградской области).

Дизайн исследования представлял собой двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное исследование в группах препаратов, не содержащих или содержащих сукцинат (эмоксипин/мексидол, рибоксин/цитофлавин и метапрот/метапрот плюс), применяемых в рамках комплексной терапии больных алкоголизмом со сформированной алкогольной зависимостью средней степени в постабстинентном периоде.

Было обследовано 198 больных с алкогольной зависимостью, госпитализированных в клинику Ленинградского областного наркологического диспансера. Из них были рандомизированы 148 пациентов, мужчин в возрасте от 33 до 35 лет ( $34,5 \pm 1,7$ ) с диагнозом зависимости от алкоголя II стадии (сформировавшаяся алкогольная зависимость, или F19.2 по МКБ-10). Исследование проводили в постабстинентный период по окончании курса стандартной детоксикации (начиная с 5-7 дня после устранения острых проявлений алкогольной интоксикации). Больных отбирали с использованием скринингового клинико-психологического обследования по тесту «Госпитальная шкала».

Для постановки клинического диагноза у больных анализировали анамнестические сведения, результаты объективного осмотра (психиатрический, неврологический и соматический статусы) и стандартного клинико-лабораторного обследования: клинический и биохимический (активность аланин- и аспаратаминотрансфераз, содержание мочевины) анализы крови, общий анализ мочи и кала. Производили забор крови на исследование оксидативного (содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и антиоксидативного (активность супероксиддисмутазы, содержание восстановленного глутатиона) статуса. В первые дни после поступления всех пациентов осматривал терапевт и невропатолог.

Критериями включения был диагноз зависимости от алкоголя II стадии (сформировавшаяся алкогольная зависимость по МКБ-10), мужчины в возрасте 25-49 лет. Критерии исключения подразумевали пациентов с психотическими заболеваниями, не связанными с наркологической патологией, и пациентов с острым соматическим состоянием (острый инфаркт миокарда, инсульт, острое состояние после черепно-мозговой травмы и т.п.).

Для психологического исследования больных применяли набор клинико-психологических тестов: тест мотивации потребления алкоголя; 7-ю шкалу ММРІ (шкалу невротизации/психастении) Миннесотского многомерного опросника профиля личности; госпитальную шкалу тревоги и депрессии Гамильтона; шкалу САН; методику Холмса и Раге (тест определения стрессоустойчивости, или степени стрессовой нагрузки и социальной адаптации); опросник Л.И. Вассермана (тест определения уровня невротизации); шкалу самооценки тревожности Спилбергера; шкалу депрессии Гамильтона (HDRS) [6, 7, 10].

Методом случайной выборки проводили рандомизацию пациентов на 7 групп, в каждую из которых включали по 20 человек, в 2 группы плацебо – 28 человек. Препараты назначали, начиная с 5-7-го дня госпитализации, после купирования основных проявлений синдрома острой алкогольной интоксикации. Эмоксипин (6-метил-2-этилпиридин-2-ола гидрохлорид; ООО МЦ «Эллара» (Москва, Россия; 20 мг, 1%-ный раствор 2 мл) и мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат; ООО МЦ «Эллара», Москва, Россия; 100 мг, 5%-ный раствор 2 мл) вводили один раз в день внутримышечно. Рибоксин (гипоксантина нуклеозид; ПАО «Биосинтез», Россия; табл по 0,2 г), цитофлавин (комплексный препарат, содержащий янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид, рибофлавина мононуклеотида натрия и N-метилглюкамин; ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия; табл по 0,38 г), метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромид; ЗАО «Сотекс», Москва, Россия; капс по 0,25 г) и метапрот плюс (комбинация метапрота 125 мг с 50 мг янтарной кислоты; ООО НПФ «Антивирал», Санкт-Петербург, Россия; капс 0,175 г: метапрот 0,125 г и янтарная кислота 0,05 г) назначали в те же сроки после купирования проявлений острого абстинентного синдрома по 2 табл/капс 3 раза в день после еды. В качестве плацебо применяли 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутримышечно один раз в день (плацебо к эмоксипину и мексидолу) или капсулы (таблетки), внешне идентичные капсулам (таблеткам) исследованных препаратов (рибоксину, цитофлавины, метапроту, метапроту плюс), содержащие крахмал и глюкозу. Курс назначения препаратов составлял 15 дней. Исследуемые психологические показатели, жалобы, основные показатели центральной и системной гемодинамики (АД, пульс, температура тела) регистрировали до начала лечения (Д0), на 7-й (Д7) и 15-й (Д15) дни введения препаратов. Забор крови на исследование оксидативного (содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и антиоксидативного (активность супероксиддисмутазы, содержание восстановленного глутатиона) статуса производили до исследования (Д0) и в последний день его окончания (Д15) [4, 23].

Расчет статистических показателей проводили при помощи программ MS Excel 2007, Statistica 6.0 for Windows, SPSS-15. Среднегрупповые значения, дисперсия результатов исследований, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения показателей вычисляли в

разделе «Описательная статистика», значимость среднегрупповых различий – с помощью «двухвыборочного t-теста для средних» для показателей, имеющих нормальное или стремящееся к нормальному распределению. В ряде случаев применяли поправку Йетса. Для показателей, статистическое распределение которых отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики: U-тест Манна-Уитни, тест Уилкоксона, H-тест по методу Крускала-Уоллеса, тест Фридмана, вычисление W Кендала с использованием критерия  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

У 148 больных с сформировавшейся алкогольной зависимостью (алкоголизмом II стадии, или F19.2 по МКБ-10), рандомизированных для исследования и проходивших стационарное лечение на базе ЛБУЗ «Ленинградский областной наркологический диспансер», исследовали влияние сукцинатсодержащих/сукцинатсодержащих препаратов эмоксипин против мексидола, рибоксин против цитофлавина и метапрот против метапрота плюс на астенический симптомокомплекс в постабстинентный период. Продолжительность курса лечения составила 15 дней.

У всех пациентов с сформированной алкогольной зависимостью был диагностирован астенический синдром с элементами тревожности и субдепрессивности, повышенной психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, рассредоточенностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, высокой психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации.

Исследование клинико-психологических особенностей личности больных со сформированной зависимостью от алкоголя (алкоголизмом II стадии) в постабстинентный период было начало с изучения уровня невротизации по опроснику Л.И. Вассермана. Средний уровень невротизации таких больных составил  $22,5 \pm 1,9$  баллов ( $n=140$ ), что свидетельствовало у них о повышенной эмоциональной возбудимости, в результате у больных проявлялись тревожность, беспокойство, растерянность, напряженность, раздражительность; о низкой инициативности, формирующей переживания, связанные с неудовлетворенностью желаний; об эгоцентрической личностной направленности, что приводит к ипохондрической фиксации на соматических ощущениях и личностных недостатках; о малообщительности, проявляющейся в социальной робости и зависимости (табл. 1).

Таблица 1. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененная по опроснику Л.И. Вассермана (уровень невротизации, баллы,  $M \pm m$ )

№	Группа	День исследования		
		Д0	Д7	Д15
1	Эмоксипин, n=20	22,5±2,2	16,3±1,4 <sup>#</sup>	17,8±3,9 <sup>#</sup>
2	Мексидол, n=20	19,1±2,7	15,4±2,2	11,4±1,7*
3	Рибоксин, n=20	24,5±0,5	18,3±4,8	17,0±5,6 <sup>#</sup>
4	Цитофлавин, n=20	22,8±1,7	17,9±2,3	13,9±1,8 <sup>##</sup>
5	Метапрот, n=20	20,3±1,6	13,6±2,0* <sup>#</sup>	11,3±1,6* <sup>#</sup>
6	Метапрот плюс, n = 20	19,5±1,9	12,5±2,5* <sup>##</sup>	11,2±1,4* <sup>#</sup>
7	Плацебо инъекционно, n = 10	22,8±2,7	17,2±2,3	14,0±2,4 <sup>#</sup>
8	Плацебо внутрь, n=10	22,7±2,3	17,7±2,2	13,7±1,5 <sup>##</sup>

Примечание: 0-10 баллов – низкий уровень невротизации; 11-24 баллов – средний уровень невротизации; 25 баллов и выше – высокий уровень невротизации. \* $p < 0,05$  в сравнении с контролем (плацебо); <sup>#</sup> $p < 0,05$ ; <sup>##</sup> $p < 0,01$  в сравнении с Д0

Лечение больных с помощью метаболических препаратов приводило к положительной динамике устранения нарушений астенического симптомокомплекса. Однако следует отметить, что и в обеих группах плацебо наблюдали аналогичный положительный эффект. Лишь в группах, леченных мексидолом, метапротом и метапротом плюс, регистрировали показатели, достоверно отличающиеся от группы плацебо, причем эффект проявлялся уже к 7-му дню назначения препаратов и не отличался между этими тремя препаратами. В группах, получавших эмоксипин и рибоксин, динамика редукции астенических проявления была наименее выражена в сравнении с другими препаратами.

Важно подчеркнуть, что результатом лечения астенического симптомокомплекса метаболическими протекторами стало в большинстве случаев достижение показателей невротизации до низкого уровня, когда у больных отмечали эмоциональную устойчивость, спокойствие, оптимизм, инициативность, чувство собственного достоинства, независимость,

социальная смелость и легкость в общении. Больные более реально оценивали действительную ситуацию, планировали трудоустройство, активно начинали интересоваться лечением и строить планы на будущее.

Аналогичную динамику редукции астенических проявлений под влиянием лечения сукцинатсодержащими и сукцинатсодержащими метаболическими препаратами прослеживали и по 7-й шкале невротизации личностного опросника ММРІ. Как и в предыдущем случае, в группах плацебо-терапии уровень тревожности с 7-го дня исследования и до 15-го дня умеренно снижался, оставаясь близким к средненормативному уровню, что характеризует тревожно-мнительный тип личности, склонный к сомнениям. Практически все исследованные препараты оказывали сходное терапевтическое действие, уменьшая проявления астении/невротизации, но только динамика редукции в группах больных, получавших мексидол, метапрот и метапрот плюс, была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже в сравнении с группой плацебо. В остальных группах показатели снижения были либо на уровне плацебо, либо даже превышали значения группы плацебо (рибоксин). В любом случае, снижение показателей с уровня средненормативного (20-25 баллов) до уровня низкого (1-19) при оценке результатов по 7-й шкале невротизации личностного опросника ММРІ указывает на позитивность самой процедуры лечения больных алкоголизмом, многие из которых (до 35%) изначально негативно относились к лечебным мероприятиям (наличие алкогольной анозогнозии).

По данным госпитальной шкалы тревоги, в группах до введения препаратов или плацебо отмечали средний, субклинический уровень тревоги, составивший  $9,9 \pm 0,6$  баллов (табл. 2).

Таблица 2. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененная по Госпитальной шкале тревоги, баллы,  $M \pm m$

№	Группа	День исследования		
		Д0	Д7	Д15
1	Эмоксипин, n=20	9,8±0,4	9,3±0,6	8,6±0,5
2	Мексидол, n=20	9,2±0,6	8,4±0,6	7,2±0,3* <sup>#</sup>
3	Рибоксин, n=20	9,5±0,7	9,8±0,3	9,3±1,7
4	Цитофлавин, n=20	10,3±0,6	9,2±0,7	8,2±0,3 <sup>#</sup>
5	Метапрот, n=20	10,1±0,8	8,5±0,4	8,6±0,5 <sup>#</sup>
6	Метапрот плюс, n = 20	9,4±0,8	8,2±0,5	7,4±0,5* <sup>#</sup>
7	Плацебо инъекционно, n = 10	10,2±0,6	9,2±0,7	9,0±0,8
8	Плацебо внутрь, n=10	9,9±0,4	9,9±0,5	8,8±0,6

Примечание: 0-7 баллов – норма; 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 и выше баллов – клинически выраженная тревога/депрессия. \* $p < 0,05$  в сравнении с контролем (плацебо); <sup>#</sup> $p < 0,05$ ; <sup>##</sup> $p < 0,01$  в сравнении с Д0

Анализ общего уровня тревоги показал его незначительное снижение до границ нормы к 7-му дню исследования с сохранением уровня этого показателя к 14-му дню (8,8-9,0 баллов) в группах, получавших плацебо. Достоверное снижение показателя тревоги по сравнению с Д0 наблюдали в группах больных, леченных цитофлавином, метапротом и метапротом плюс. И только показатели лечения мексидолом и метапротом плюс на Д15 достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от группы плацебо. В то же время уровень ситуативной тревоги по шкале Спилберга (как реакции больного на изменение внешней обстановки) в период всего курса лечения сукцинатсодержащими препаратами оставался высоким и имел тенденцию к нарастанию. Такая же динамика, но менее выраженная, отмечена и в группах пациентов, получавших плацебо или мексидол (единственный препарат, значения которого на Д15 отличались от плацебо, хотя следует учесть исходно высокие значения баллов тревожности на Д0).

Повышение тревоги до среднего уровня, когда пациент испытывает немотивированное беспокойство и раздражительность, в данном случае может объясняться более реальной оценкой больным окружающей ситуации при выходе из абстинентного состояния. В то же время уровень личностной тревоги в группах пациентов, получавших сукцинатсодержащие препараты, умеренно снижался относительно значений на Д0, в отличие от групп с плацебо-терапией, где уровень личностной тревоги к Д7 и Д15 оставался высоким на уровне клинических форм (48,2-48,6 на Д7 и 45,0-45,8 на Д15), определяя у больных беспокойное поведение, тоскливое и унылое состояние, нервозность, беспорядочную активность. Анализ уровня депрессии по госпитальной шкале показывает наличие у больных с сформированной зависимостью от алкоголя наличие

депрессивного эпизода на уровне верхней границы малого и начала большого депрессивного эпизода.

Лечение метаболическими сукцинатсодержащими препаратами приводило к снижению депрессивности, при этом значения депрессии были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже в сравнении с плацебо при лечении метапротом и метапротом плюс, равными значениям группы плацебо при лечении эмоксипином и выше при лечении мексидолом, рибоксином и цитофлавином. В группах плацебо в процессе лечения также отмечали положительную динамику редукции депрессии от Д0 к Д7 и Д15. Это привело к тому, что в плацебо-группах к концу исследования показатель уровня депрессии находился на границе нормы/малого депрессивного эпизода.

Результаты психологического обследования по тесту САН (самочувствие, активность, настроение) показали, что все исследованные значения в период лечения больных с сформированной алкогольной зависимостью в постабстинентном состоянии с помощью сукцинатсодержащих средств, повышались к Д7 (мексидол, метапрот плюс) и Д15 (мексидол, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс), оставаясь на уровне хорошего состояния. При этом в группах, получавших метапрот или метапрот плюс, повышение показателей самочувствия, активности и в меньшей степени настроения имело более плавную и выраженную динамику, а в случае мексидола и цитофлавина – резкое увеличение показателей к 7-му дню лечения. В то же время, в группе пациентов, получавших плацебо-терапию, данные показатели имели менее выраженную и плавную динамику улучшения и находились на границе удовлетворительного/хорошего состояния, особенно в отношении активности. Важно также подчеркнуть, что плацебо-терапия в форме инъекций дала более значимые результаты в сравнении с плацебо, принимавшимся внутрь.

При исследовании действия сукцинатсодержащих препаратов у больных с сформировавшейся алкогольной зависимостью в постабстинентном состоянии степень потребности в приеме спиртных напитков в начале исследования находилась на среднем уровне и составляла в целом по выборке  $13,6 \pm 1,0$  баллов (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененная по опроснику потребности в приеме алкоголя (влечение к алкоголю), баллы ( $M \pm m$ )

№	Группа	День исследования		
		Д0	Д7	Д15
1	Эмоксипин, n=20	18,7±2,7	14,1±1,2	14,0±1,6
2	Мексидол, n=20	12,5±1,4	8,6±0,4	9,6±0,6*
3	Рибоксин, n=20	16,8±3,9	15,5±1,7	13,3±5,0
4	Цитофлавин, n=20	15,3±2,0	15,3±4,2	11,1±1,0*
5	Метапрот, n=20	14,8±1,8	11,2±0,8	10,7±1,2*#
6	Метапрот плюс, n = 20	12,0±1,7	10,5±0,7	8,1±0,1*#
7	Плацебо инъекц, n = 10	15,0±1,7	11,7±1,5	14,0±1,5
8	Плацебо внутрь, n=10	16,1±2,0	13,6±1,4	13,8±1,6

Примечание: Влечение к алкоголю не выражено – 8 баллов; выраженное влечение к алкоголю – 56 баллов. \* $p < 0,05$  в сравнении с контролем (плацебо); # $p < 0,05$  в сравнении с Д0

К Д7 исследования влечение к алкоголю во всех группах претерпевало умеренную редукцию, а к Д15 в большинстве групп значения (получавших мексидол, цитофлавин, метапрот либо метапрот плюс) значения влечения к алкоголю достоверно ( $p < 0,05$ ) снижались в сравнении с группой плацебо: мексидол – на 76,8%, цитофлавин – на 72,5%, метапрот – 72,3%, метапрот плюс – на 67,5%, то есть приблизительно в равной степени. Эмоксипин и рибоксин не выявили достоверных результатов снижения влечения к алкоголю, хотя значения редукции в обеих группах составляли порядка 3,5 баллов. В группах плацебо-терапии влечение к алкоголю к концу периода наблюдения снижалось незначительно.

Проведенный курс лечения больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентном периоде с помощью сукцинатсодержащих препаратов способствовал снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов, или ПОЛ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), изначально повышенных у больных алкоголизмом. Такие пациенты, как правило, неоднократно переносили травмы мозга, и хроническое отравление этанолом способствовало повышению продуктов ПОЛ. Важно отметить, что показатели ПОЛ были

приблизительно в 1,5-2 раза выше, чем у пациентов с перенесенной травмой головного мозга в анамнезе, но без злоупотребления алкоголем. Параллельно у таких больных снижалась активность супероксиддисмутазы и уровень восстановленного глутатиона. Все из исследованных препаратов в разной степени уменьшали содержание продуктов ПОЛ и повышали активность антиокислительных систем, однако ни один из видов лечения не восстанавливал исходные показатели до уровня здоровых добровольцев. Любопытно также отметить, что активность супероксиддисмутазы у больных алкоголизмом отличалась значительной ригидностью, и только в одной из всех групп (получавшей метапрот плюс) достоверно повышалась в сравнении с группой плацебо. Наибольший эффект по восстановлению содержания продуктов ПОЛ оказывали мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, то есть те препараты, которые проявили наибольшую клиническую активность. Нельзя сказать, что эмоксипин и рибоксин проявили более слабый эффект, эти препараты в несколько меньшей степени снижали продукцию ПОЛ, хотя их значения были достоверны в сравнении с группой плацебо.

Таблица 4. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененные по показателям ПОЛ и активности антиокислительных систем (M±m)

№№ п/п	Препарат	Показатели	Дни наблюдений	
			Д0	Д15
1	Эмоксипин	ДК, ммоль/л	31,32±0,24	24,31±0,15* <sup>#</sup>
		МДА, мкмоль/л	8,13±0,19	6,37±0,11* <sup>#</sup>
		СОД, А/мг белка	0,48± 0,10	0,82±0,16 <sup>#</sup>
		ВГ, ммоль/л	0,92±0,05	1,29±0,09* <sup>#</sup>
2	Мексидол	ДК, ммоль/л	32,45±0,22	22,39±0,16* <sup>#</sup>
		МДА, мкмоль/л	8,53±0,20	5,98±0,10* <sup>#</sup>
		СОД, А/мг белка	0,53±0,11	0,83±0,16 <sup>#</sup>
		ВГ, ммоль/л	0,87±0,06	1,44±0,10* <sup>#</sup>
3	Рибоксин	ДК, ммоль/л	32,78±0,18	24,97±0,18* <sup>#</sup>
		МДА, мкмоль/л	8,19±0,21	6,29±0,10* <sup>#</sup>
		СОД, А/мг белка	0,52±0,13	0,88±0,14 <sup>#</sup>
		ВГ, ммоль/л	0,92±0,08	1,39±0,07* <sup>#</sup>
4	Цитофлавин	ДК, ммоль/л	33,25±0,16	22,91±0,18* <sup>#</sup>
		МДА, мкмоль/л	8,34±0,21	6,88±0,10* <sup>#</sup>
		СОД, А/мг белка	0,48±0,12	0,87±0,13 <sup>#</sup>
		ВГ, ммоль/л	0,96±0,08	1,64±0,07* <sup>#</sup>
5	Метапрот	ДК, ммоль/л	31,35±0,22	20,32±0,14* <sup>#</sup>
		МДА, мкмоль/л	8,62±0,18	6,92±0,10* <sup>#</sup>
		СОД, А/мг белка	0,51±0,10	0,96±0,13 <sup>#</sup>
		ВГ, ммоль/л	0,92±0,06	1,77±0,08* <sup>#</sup>
6	Метапрот плюс	ДК, ммоль/л	32,64±0,16	20,39±0,17* <sup>#</sup>
		МДА, мкмоль/л	8,53±0,18	6,59±0,10* <sup>#</sup>
		СОД, А/мг белка	0,49±0,11	1,04± 0,12* <sup>#</sup>
		ВГ, ммоль/л	0,91±0,10	2,01±0,09* <sup>#</sup>
8	Плацебо	ДК, ммоль/л	33,79±0,16	27,96±0,14
		МДА, мкмоль/л	8,36±0,18	7,23±0,15
		СОД, А/мг белка	0,56±0,16	0,77±0,14
		ВГ, ммоль/л	0,94±0,07	0,98±0,07
9	Здоровые (норма)	ДК, ммоль/л	15,44±0,14	-
		МДА, мкмоль/л	3,7±0,06	-
		СОД, А/мг белка	1,29±0,14	-
		ВГ, ммоль/л	2,25±0,08	-

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутазы; ВГ – восстановленный глутатион; \*p<0,05 в сравнении с периодом до лечения (Д0). <sup>#</sup>p<0,05 в сравнении с группой контроля (плацебо)

Следовательно, проведенное лечение метаболическими протекторами оказывает нормализующее действие на процессы ПОЛ и активность антиокислительных систем, нарушенных при хроническом алкоголизме. При этом сукцинатсодержащие препараты (метапрот плюс, цитофлавин и мексидол), как правило, проявляли бóльшую активность в сравнении с сукцинатнесодержащими

(метапрот, рибоксин и эмоксипин) препаратами, оказывая более значимое действие на восстановление нарушенного статуса оксидации/антиоксидации крови.

### Обсуждение результатов исследования

Планируя настоящее исследование, мы исходили из предположения, что введение компонента янтарной кислоты в молекулу метаболического средства (в виде сукцинат-радикала или простой смеси с янтарной кислотой) способно изменить базисные свойства препарата [4, 23]. Это означает, что такое замещение может как усилить основное действие препарата, так и вовсе трансформировать его спектр. И, в целом, настоящее исследование в значительной степени доказывает данный предположение.

В частности, найдено, что при алкогольной зависимости формируется астенический симптомокомплекс, проявляющийся элементами тревожности и субдепрессивности, повышенной психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, расщепленностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, высокой психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации. Это в полной мере совпадает с существующими в настоящее время представлениями [3].

Лечение таких больных сукцинатсодержащими и сукцинатсодержащими метаболическими препаратами в целом оказывает благоприятное действие на пациентов при оценке практически по всем клинико-психологическим тестам (шкала невротизации Л.И. Вассермана, 7-й шкала невротизации личностного опросника ММРІ, госпитальная шкала тревоги, ситуативная тревога по шкале Спилбергера, госпитальная шкала депрессии, тест САН: самочувствие, активность, настроение), при этом сукцинатсодержащие препараты (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) были более активны в сравнении с сукцинатсодержащими препаратами (эмоксипин и рибоксин), исключением из последних был метапрот, по активности сопоставимый с сукцинатсодержащими препаратами. Наконец, из всех исследованных препаратов значимо снижали влечение к алкоголю мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, причем степень снижения влечения к алкоголю составляла 67,5-76,8%. Это весьма интересный феномен, по-видимому, связанный с временным выключением (подавлением) генов, участвующих в формировании повышенной алкогольной мотивации [3].

Проведенный курс лечения больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентном периоде с помощью сукцинатсодержащих препаратов способствовал также снижению содержания продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), изначально повышенных у больных алкоголизмом. Важно отметить, что показатели ПОЛ у таких пациентов были приблизительно в 1,5-2 раза выше, чем у больных с перенесенной травмой головного мозга в анамнезе, но без злоупотребления алкоголем. Все из исследованных препаратов в разной степени уменьшали содержание продуктов ПОЛ и повышали активность антиокислительных систем, однако ни один из видов лечения не восстанавливал исходные показатели до уровня здоровых добровольцев. Наибольший эффект по восстановлению содержания продуктов ПОЛ оказывали мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, то есть те препараты, которые проявили наибольшую активность, исходя из клинико-психологической оценки лечебных эффектов. Следовательно, проведенное лечение сукцинатсодержащими препаратами оказывает нормализующее действие на процессы ПОЛ и активность антиокислительных систем, нарушенных при хроническом алкоголизме.

Таким образом, все исследованные метаболические средства улучшают психическое состояние больных с сформированной алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде, уменьшая проявления астенического симптомокомплекса, причем сукцинатсодержащие препараты действуют достаточно выражено и по широкому спектру психопатологических проявлений, проявляя каждый свою специфику.

Основным критерием эффективности средств для лечения астенического симптомокомплекса, регистрируемого при разных состояниях у хирургических больных [1], при неврозах и связанных со стрессом расстройствах [2], перенесших черепно-мозговую травму или больных алкоголизмом был нейропротективный эффект в отношении ЦНС, что во многом объединяет ноотропы и ноотропоподобные средства. Под нейропротекторным действием в данном случае понимаются все виды положительного влияния на высшие функции мозга, включая противострессорное, антигипоксическое, антиоксидантное, вегетотропное и другие положительные виды фармакологической активности в отношении ЦНС в первую очередь, включая антиастеническое и



геропротекторное [9]. С позиции механизма действия данные препараты действуют на несколько биохимических мишеней: 1) на метаболизм, прежде всего энергетический и пластический [2, 14, 16, 17]; 2) на систему сосудов, особенно микрогемодинамику мозга [3, 15]; 3) на медиаторный обмен разных нейротрансмиттеров в головном мозге [13, 18]; 4) на баланс регулирующих пептидов в головном мозге и на периферии [8].

Нарушения энергетического метаболизма при гипоксических состояниях и, аналогично им, при астении рассматривают в настоящее время с позиций развития биоэнергетической гипоксии и изменения адениннуклеотидного пула [4]. Как известно, универсальным поставщиком энергии в клетки, включая клетки ЦНС, служат адениннуклеотиды, никотиновые и флавиновые нуклеотиды, высокоэнергетические (фосфоглицераты, ацетил-КоА и др.) и низкоэнергетические (глюкозофосфаты, фруктозофосфаты и др.) соединения [23]. Клеточная энергия также депонируется в виде различных субстратов. Все эти метаболиты трансформируются в энергию АТФ, в связи с чем пул адениннуклеотидов и субстратов, способствующих их ресинтезу, определяет энергетическую обеспеченность клетки. В круговороте энергии АТФ является связующим звеном процессов, идущих с выделением и потреблением энергии, и основным соединением, определяющим состояние энергетического потенциала биосистемы. На долю АТФ приходится до 80% общего количества всех адениловых нуклеотидов, концентрация которых в клетках поддерживается на относительно постоянном уровне. Основная масса АТФ образуется в результате окислительного фосфорилирования в окислительной цепи, локализованной в митохондриях, незначительная – в результате субстратного фосфорилирования [23]. Скорость образования АТФ уравнивается скоростью ее распада, и для энергетического обеспечения организма необходима координированная деятельность гликолитических процессов и окислительного фосфорилирования. Данные о содержании всех компонентов адениловой системы (АТФ/АДФ/АМФ) позволяют судить о направленности обменных процессов в тканях [4]. Адениловые нуклеотиды представляют собой чрезвычайно лабильные метаболиты, и в течение суток суммарное содержание адениннуклеотидов и величина их энергетического заряда изменяется в широких пределах. Показателем эффективности энергетического обмена является соотношение между количеством синтезированных богатых энергией соединений и потребленного кислорода, используемого в метаболических реакциях. Энергетические преобразования в клетке также зависят от величины НАД/НАДН в митохондриях, потенциала фосфорилирования в цитозоле клетки, значения внутримитохондриального рН и напряжения кислорода в среде [4, 23].

Митохондрии чувствительны к дефициту кислорода и повреждаются одними из первых среди внутриклеточных структур в ответ на травму, воспаление, истощение, стресс. В условиях дефицита кислорода (недопоступления кислорода к тканям) развивается биоэнергетическая гипоксия [4, 14]. В ее основе лежат последовательные изменения свойств митохондриального ферментного комплекса, приводящие к нарушениям энергосинтетической функции дыхательной цепи. Выделяют три стадии этого процесса. Первая стадия (компенсаторная) связана с инактивацией НАД-зависимого пути окисления и усилением сукцинатоксидазного пути. При этом, как его описывает L.D. Лукуанова [14], прерывается поток электронов от НАДН к терминальному участку дыхательной цепи и утрачивается способность образования АТФ в первом пункте окислительного фосфорилирования. Вторая стадия (некомпенсируемая) сопровождается подавлением электронтранспортной функции дыхательной цепи в области цитохромов *b-c*. Третья стадия (терминальная) возникает в условиях аноксии и характеризуется ингибированием цитохромоксидазы. Все стадии биоэнергетической гипоксии коррелируют с изменениями содержания АТФ и ведущих энергозависимых процессов в клетках [4, 14].

Рассматриваемые в работе сукцинатнесодержащие (эмоксипин, рибоксин, метапрот) и сукцинатсодержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) препараты вмешиваются в развитие биоэнергетической гипоксии уже на первой стадии, препятствуя ее патологическому развитию и необратимости процесса. Этим обеспечивается нормальное функционирование клеток ЦНС и предотвращается развитие необратимых гипоксических процессов. Янтарная кислота (сукцинат) в этих процессах может играть двойную роль: являться субстратом окисления глюкозы в цикле Кребса и выступать независимо в форме фармакологического агента, потенцирующего действие антигипоксанта/антиоксиданта [9, 23]. В обоих случаях достигается положительный эффект, что мы и наблюдали в проведенных клинических исследованиях.

Что касается вазоактивного компонента рассматриваемых сукцинатнесодержащих (эмоксипин, рибоксин, метапрот) и сукцинатсодержащих (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) соединений, то следует признать его незначительность для реализации и компенсации таких мощных соматических и психических изменений, которые были у исследованных больных. В то же время, в некоторых исследованиях винпроприл (комбинация винпоцетина и ноотропила) показала высокую антиастеническую активность у больных алкоголизмом в постабстинентный период [3] и

у лиц, перенесших черепно-мозговую травму [8]. При этом винпотропил обладал мягким стимулирующим действием, что подтверждается редуцированием соматизированных жалоб, преимущественно у пострадавших с гипостенической формой астенических расстройств. Винпотропил улучшал работоспособность пациентов и когнитивные процессы, при этом повышая выраженность аффективной, в первую очередь тревожной, симптоматики. Автор выявила у винпотропила сочетание высокой эффективности, хорошей переносимости и отсутствия взаимодействия с другими лекарственными средствами, отсутствие синдрома обкрадывания, отсутствие токсического действия и кумуляции, избирательность действия на ЦНС при отсутствии влияния на функции других органов, отсутствие влияния на уровень АД и частоту сердечных сокращений, безопасность для пациентов пожилого возраста даже при длительном лечении.

Сходное по сути заключение можно сделать и в отношении влияния исследованных соединений на обмен основных медиаторов (ацетилхолина, норадреналина, дофамина, серотонина, ГАМК, глутамата). В очень незначительной степени это влияние отмечено в литературе [11, 12, 22], но считать его определяющим в положительных антиастенических эффектах не представляется возможным.

Вопрос о влиянии исследованных соединений на обмен регуляционных пептидов (имея ввиду значимые для высших функций пептиды типа АКТГ, вазопрессина, BDNF, орексина, грелинов, нейрокининов, галанина и других) остается открытым. Имеются отдельные публикации на этот предмет [9], но до настоящего времени они не представляют возможность сделать окончательное заключение о конкретном вкладе этих пептидов в терапевтические эффекты рассматриваемых сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих соединений [9, 21].

Таким образом, рассматриваемые сукцинатнесодержащие (эмоксипин, рибоксин, метапрот) и сукцинатсодержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) соединения, рассматриваемые как метаболические активаторы, или протекторы могут использоваться в качестве антиастенических средств у пациентов с сочетанными травмами [1], при стрессогенных и невротических расстройствах [2], после перенесенных черепно-мозговых травм [4], в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом. При этом включение препарата в схему лечения должно осуществляться с учетом клинических особенностей астенических расстройств, формы течения, степени тяжести полученной травмы и общего состояния пострадавших и больных на момент начала лечебно-диагностических мероприятий. Так, сукцинатсодержащие препараты (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) могут быть использованы в качестве базисных препаратов, или средств выбора, причем их суточная доза должна подбираться в зависимости от тяжести состояния пациентов, а непрерывный курс лечения составлять не менее 2-3 нед. Рибоксин, наряду с сукцинатсодержащими препаратами, может рассматриваться в качестве препарата выбора при гиперстенической форме, а метапрот – при гипостенической форме астенических нарушений. В то же время, с учетом существования множества переходных клинических вариантов астенических расстройств у рассматриваемой категории больных возможно сочетанное применение метаболических активаторов с целью усиления и дополнения их клинических эффектов.

## Выводы

1. У больных с сформированной алкогольной зависимостью (II стадией алкоголизма) в постабстинентный период формируется астенический симптомокомплекс, проявляющийся элементами тревожности и субдепрессивности, повышенной психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, расщепленностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, высокой психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации.
2. Лечение больных с сформированной алкогольной зависимостью (II стадией алкоголизма) сукцинатнесодержащими и сукцинатсодержащими метаболическими препаратами в целом оказывает благоприятное действие на пациентов. Из всех исследованных препаратов значимо снижали влечение к алкоголю мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, уменьшая как влечение к алкоголю (на 67,5-76,8%), так и проявления астенического синдрома (астении/невротизации, тревоги, субдепрессивности), при этом улучшали самочувствие, повышали активность и настроение, формировали установку на трезвый образ жизни.
3. Антиастеническое действие наиболее выражено при курсовом (2 нед.) назначении сукцинатсодержащих препаратов (цитофлавин, метапрот плюс, мексидол) в сравнении с сукцинатнесодержащими метаболическими протекторами (эмоксипин, рибоксин, метапрот).

4. Противоастеническая активность исследованных препаратов проявляется собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов. При этом препараты метаболического типа действия обладают хорошей переносимостью и практически не проявляют нежелательных (побочных) эффектов.

### Литература (references)

1. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.17, №3. – С.17-30. [Buznik G.V., Shabanov P.D. *Vestnik Smolenskoj meditsinskoi akademii*. Gerald of Smolensk Medical Academy. – 2020. – V.17, N3. – P. 17-30. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.3 (in Russian)]
2. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Сравнение эффективности лечения астенических нарушений вследствие невротических и связанных со стрессом расстройств феназепамом и сукцинатсодержащими метаболическими протекторами // Вестник Смоленской гос. мед. академии. – 2020. – Т.17, №3. – С.31-40. [Buznik G.V., Shabanov P.D. *Vestnik Smolenskoj meditsinskoi akademii*. Gerald of Smolensk Medical Academy. – 2020. – V.17, N3. – P. 31-40. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.4 (in Russian)]
3. Востриков В.В., Шабанов П.Д. Чувствительность к плацебо-терапии у больных с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т.16, №4. – С.55-60. [Vostrikov V.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2018. – V.16, N4. – P. 55-60. doi: 10.7816/RCF16455-60. (in Russian)]
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2002. – 368 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov*. Molecular pharmacology of antihypoxants. – St.-Petersburg: N-L Publ., 2002. – 368 p. (in Russian)]
5. Одинак М.М., Шамрей В.К., Софронов А.Г. и др. Астенические расстройства. – СПб., 2003. – 46 с. [Odinak M.M., Shamrei V.K., Sofronov A.G. I dr. *Astenicheskie rasstroistva*. Asthenic disorders. – St. Petersburg, 2003. – 46 p. (in Russian)]
6. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика (методики и тесты). Самара: Бахрах, 1998. – 672 с. [Raigorodskii D.Y. *Prakticheskaya psikhodiagnostika (metodiki I testy)*. Practical psychodiagnostic (methods and tests). – Samara: Bakhrah, 1998. – 672 p. (in Russian)].
7. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб., 2001. – 272 с. [Tarabrina N.V. *Praktikum po psichologii posttravmaticheskogo stressa*. Guidline on psychology of posttraumatic stress. – St. Petersburg, 2001. – 272 p. (in Russian)].
8. Хабаров И.Ю. Астенические расстройства у военнослужащих с сочетанными травмами (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: ВМедА, 2008. – 23 с. [Khabarov I.Y. *Astenicheskie rasstroistva u voennosluzhaschih s sochetannymi travmami*. (kand. dis.). Asthenic disorders in military men with combined traumas. (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – St. Petersburg: VMedA, 2008. – 23 p. (in Russian)]
9. Шабанов П.Д. Цитофлавин в лечении астенических состояний. – СПб.: ВМедА, 2012. – 46 с. [Shabanov P.D. *Tsitoflavin v lechenii astenicheskikh sostoyanii*. Cytoflavine in treatment of asthenic states. – St. Petersburg: VMedA, 2012. – 42 p. (in Russian)]
10. Guy W. Early clinical drug evaluation (ECDEU) assessment manual. – Rockville: National Institute of Mental Health, 1976. – 65 p.
11. Honorato J., Rubio A., Tristán C. et al. A pharmacovigilance study with bentazepam in a sample of 1046 psychiatric outpatients // Review of Medical University of Navarra. – 1990. – V.34, N2. – P. 80-88.
12. Johnson T., Patel R., Scott N. et al. Access to disease treatment among patients presenting to the emergency department with asthma or hypertension // Journal of Emergency Medicine. – 2015. – V.48, N5. – P. 527-35. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.015.
13. Leyton E., Pross H. Chronic Fatigue Syndrome: Do herbs or homeopathy help? // Canadian Family Physician. – 1992. – V. 38. – P. 2021–2026.
14. Lukyanova L.D. Mitochondria signaling in adaptation to hypoxia // International of Journal Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. – 2014. – V.5. – P. 363-381.
15. Panossian A., Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity // Pharmaceuticals (Basel). – 2010. – V.3, N1. – P. 188-224. doi: 10.3390/ph3010188
16. Schaaf van der M.E., Schmits I.C., Roerink M. et al. Investigating neural mechanisms of change of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial // BMC Psychiatry. – 2015. – V. 15. – P. 144. doi: 10.1186/s12888-015-0515-9

17. Vink M., Vink-Niese A. Cognitive behavioural therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a Cochrane review // *Health Psychology Open*. – 2019. – V.6, N1. – P. 2055102919840614. doi: 10.1177/2055102919840614
18. Vink M., Vink-Niese F. Work rehabilitation and medical retirement for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. a review and appraisal of diagnostic strategies // *Diagnostics (Basel)*. – 2019. – V.9, N4. – P. 124. doi: 10.3390/diagnostics9040124
19. Voronina T.A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects // *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova*. – 2012. – V.112, N12. – P. 86-90.
20. Voronina T.A., Iasnetsov V.V., Smirnov L.D. et al. Mexidol effects in extreme conditions (experiments with animals) // *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. – 2007. – V.41, N1. – P. 42-47.
21. Voronina T.A., Ivanova E.A. Combined administration of mexidol with known medicines // *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova*. – 2019. – V.119, N4. – P. 115-124. doi: 10.17116/jnevro2019119041115.
22. Xiao Zhiwei, Hu Leiha, Lin Jietao et al. // 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 // *Trials*. – 2020. – V.21. – P. 94. doi: 10.1186/s13063-019-3982-3
23. Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothioli succinate-containing antihypoxants // *Bulletin of Experimental and Biological Medicine*. – 2012. – V.153, N3. – P. 336-339.

### **Информация об авторах**

*Бузник Галина Викторовна* – кандидат медицинских наук, докторант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: galina.viki@mail.ru

*Востриков Виктор Васильевич* – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

*Шабанов Петр Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.