

Роль нейромедиаторных аминокислот в патогенезе острого алкогольного галлюциноза и терапия его с применением новых антиконвульсантов

АЛИЕВ З.Н.

АЛИЕВ Н.А.

Республиканский наркологический диспансер Минздрава Республики Азербайджан, Баку

Психоневрологический Диспансер, Баку

У 40 больных острым алкогольным галлюцинозом и 20 здоровых лиц методом высоковольтного электрофореза определены уровни нейромедиаторных аминокислот в плазме периферической крови: глутаминовой (Глу), аспарагиновой (Асп) кислоты, γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и уровень активности их соответствующих ферментов γ-глутаматдекарбоксилазы (ГДК) и ГАМК-трансферазы (ГАМК-Т). Изучена терапевтическая эффективность депакина-хроно и ламиктала у 10 больных. Выявлено патогенетическое значение нейромедиаторных аминокислот и высокая терапевтическая активность новых антиконвульсантов при остром алкогольном галлюцинозе. Предполагается, что симптоматика острого алкогольного галлюциноза связана с дисбалансом между уровнями возбуждающих и медиаторных аминокислот, который частично или полностью компенсируется при применении депакина-хроно и ламиктала.

По данным Европейского регионального Комитета ВОЗ (2003 г.) в западноевропейских странах 41 млн взрослых злоупотребляют алкоголем или зависят от него, причем примерно 66% из этого числа не получают никакого лечения. Число алкогольных психозов в некоторых странах увеличилось в 4 раза. Острый алкогольный галлюциноз по частоте занимает второе место среди алкогольных психозов после делирия. Поэтому исследование острого алкогольного галлюциноза в любом аспекте является весьма актуальным.

Множественные и разнообразные эффекты этанола на ЦНС не оставляют сомнений в отношении влияния его на функцию основных нейромедиаторных систем. Среди нейромедиаторов наряду с моноаминами, ацетилхолином и нейропептидами важное место принадлежит нескольким аминокислотам, одни из которых рассматривают как возбуждающие (глутаминовая и аспарагиновая кислота), другие — как тормозные (ГАМК, глицин, таурин) медиаторы в ЦНС.

Участие медиаторных аминокислот в таких важных физиологических функциях, как высшие интегративные функции мозга (поведение, эмоции, память и др.) гипоталамо-гипофизарные отношения, регуляция функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, делают перспективными исследования роли этих нейромедиаторов в патогенезе острого алкогольного галлюциноза. Выявить лидирующее патогенетическое звено и на базе этого разработать методы фармакотерапии острого алкогольного галлюциноза — актуальная и во многом пока не решенная задача.

Получение эффективных лекарственных препаратов для лечения острого алкогольного галлюциноза является одной из актуальнейших задач современной наркологии. Используемые для этих целей препараты (типичные и атипичные нейролептики и др.) обладают выраженными побочными действиями, ограничивающими их повсеместное применение. А порой острый алкогольный галлюциноз переходит в хроническую форму с психоподобной симптоматикой. Альтернативным решением проблемы, на наш взгляд, мог бы быть поиск новых лечебных средств среди природных биологически активных соединений, играющих патогенетическую роль.

Обязательная коррекция патогенетически важных метаболических нарушений, знание и понимание последних

— один из основных способов добиться успеха в профилактике и лечении наркологических заболеваний.

Анализ существующих литературных данных свидетельствует о том, что в настоящее время в патогенезе алкогольного галлюциноза большую роль играет повышение дофоминергической функции [2, 12, 21], снижение концентрации серотонина [10], увеличение содержания жирных аминокислот [14] и -карболинов [19], однако результаты этих исследований не могут полностью объяснить патогенетические механизмы возникновения острого алкогольного галлюциноза. В этом аспекте большой интерес представляет изучение роли нейромедиаторных аминокислот в патогенезе этого заболевания.

Совершенно очевидно, что основным звеном патогенеза наркологических заболеваний являются изменения нейромедиаторных процессов. Эти процессы могут быть идентифицированы при исследовании, в частности, плазмы крови, спинно-мозговой жидкости. Эффективными могут быть средства и методы, которые непосредственно направлены на стержневые механизмы патогенеза заболевания, т.е. на устранение нарушений нейромедиаторных процессов в ЦНС, являющихся основой формирования наркологических заболеваний [2, 4].

Известно, что лечение острого алкогольного галлюциноза в основном проводится нейролептиками (галоперидол, флюпентоксил — хлорпротиксен), которые вызывают многочисленные побочные явления и не всегда дают желаемого эффекта, а порой переводят болезнь в хроническую форму с психоподобной симптоматикой. Более того, в последние годы попытки терапии этого заболевания атипичными нейролептиками (клозапин, рисперидон) и электрошоковым методом не увенчались успехами. Поэтому возникает необходимость поиска новых препаратов для терапии острого алкогольного галлюциноза. С той целью мы рекомендуем применение новых антиконвульсантов — вальпроаты, ламотриджин и др. Основанием целесообразности применения новых антиконвульсантов в лечении острого алкогольного галлюциноза являются данные о возможной общности некоторых клинических [11, 20] и патофизиологических механизмов [5, 9, 17], лежащих в основе вербального галлюциноза и судорожного синдрома.

Целью настоящей работы явилось изучение роли нейромедиаторных аминокислот в патогенезе острого алкогольного галлюциноза и терапии его новыми антиконвульсантами.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной цели обследованы 40 больных острым алкогольным галлюцинозом и 20 здоровых лиц из числа больничного персонала. Больные острым алкогольным галлюцинозом обнаруживали вторую стадию хронического алкоголизма по И.В. Стрельчуку [7]. Диагноз острого алкогольного галлюциноза установлен, согласно МКБ-10. Общая характеристика обследованных лиц и клиническая картина больных представлены в табл. 1–3.

Уровень нейромедиаторных аминокислот и активность соответствующих ферментов их метаболизма — ГДК (К.Ф. 4.1.1.15), ГАМК-Т (К.Ф. 2.6.1.19) определены по И.А. Сытинскому [8].

Исходя из полученных данных была предпринята попытка целенаправленного фармакологического воздействия на нейромедиаторную аминокислотную систему организма с целью купирования (лечения) симптомов острого алкогольного галлюциноза. Для этого было выбрано два способа воздействия на нейромедиаторную аминокислотную систему. Первый способ заключался в применении блокатора катаболического фермента ГАМК-Т (депакин-хроно, фирмы Sonafi-Syuthelabo, 3000 мг в сутки — по 1000 мг 3 раза в день, per os). Второй способ состоял в применении активатора ГДК (ламиктал, фирмы Glaxo-Smith-Kline, Великобритания, 300 мг в сутки — по 100 мг 3 раза в день per os). Первый способ путем блокады ГАМК-Т увеличивал концентрации ГАМК, а второй путем ускорения распад возбуждающих нейромедиаторных

аминокислот тоже способствовал увеличению уровня ГАМК в организме.

Для изучения эффективности вышеуказанных антиконвульсантов больные методом случайных чисел были распределены на 3 подгруппы по 10 чел. Первой подгруппе было назначено лечение галоперидолом 30 мг в сутки per os. Вторая подгруппа получала депакин-хроно и, наконец, третьей подгруппе был назначен ламиктал в вышеуказанных дозах в течение 7 дней.

Выраженность галлюцинации была оценена по 5-балльной системе: 1 балл — отсутствует, 2 балла — легкие, 3 балла — умеренные, 4 балла — значительные, 5 баллов — тяжело выраженные слуховые галлюцинации. До назначения соответствующего лечебного препарата общая выраженность вербального галлюциноза во всех группах была почти одинакова и обследованные группы не различались по возрасту и длительности злоупотребления алкоголем. Эффективность лечения изучалась с применением критерии Крускала—Уоллиса (H), множественное сравнение между группами проводилось с помощью критерия Данна (Q). Уровень активности соответствующих ферментов и концентрации нейромедиаторных аминокислот подвергались статистической обработке односторонним дисперсионным анализом, достоверность определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования уровня нейромедиаторных аминокислот и активности ферментов их метаболизма в плазме периферической крови представлены в табл. 4. Как видно из этой таблицы, у обследованных больных наблюдаются значительные нарушения в концентрации нейромедиаторных аминокислот и активности ферментов их метаболизма по сравнению со здоровыми лицами. Так,

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Пока затели	Обследованные группы	
	Здоровые	Больные
Количество	60	20
Пол:		
мужчины	59	20
женщины	1	—
Возраст mean±SD	42,0 ± 9,0	36,0 ± 10,0
Образование:		
среднее	29	4
ср/спец.	23	8
высшее	8	8
Семейное положение:		
холост	12	14
женат	40	2
разведенный	8	2
Социальное положение:		
пенсионер	3	20
не работает	49	—
работает	8	—

Клиническая характеристика больных острым алкогольным галлюцинозом

Показатели	Абс.	%
Виды употребляемых алкогольных напитков:		
вино	1	1,7
водка	37	61,7
коньяк	11	18,3
смешанный	11	18,3
Среднесуточное количество употребляемого алкогольного напитка (m SD)	1,2 0,5	—
Длительность злоупотребления алкоголем (m SD), годы	10,0 6,0	—
до 5 лет	13	21,6
5—10 лет	30	50
11—15 лет	10	16,7
свыше 15 лет	7	11,7
Длительность псевдозапоев (m SD)	30,0 19,0	—
До 7 дней	3	5
7—15 дней	10	16,7
15—30 дней	22	36,7
свыше 30 дней	25	41,6
Соматические заболевания	13	21,6
ЧМТ	10	16,7

у больных острым алкогольным галлюцинозом по сравнению со здоровыми, наблюдаются повышения содержания глутаминовой и аспарагиновой кислоты, а также увеличение активности фермента ГДК. В то время как концентрация ГАМК, глицина и уровень активности фермента ГАМК-Т оказались достоверно сниженными.

Для коррекции обнаруженных нарушений в концентрации нейромедиаторных аминокислот и уровень активности ферментов их метаболизма было предпринято лечение этих больных различными способами.

Результаты лечения у всех обследованных групп больных представлены в табл. 5. Как видно из таблицы, эффективность лечения острого алкогольного галлюциноза во второй и третьей группах оказалась статистически достоверно выше по сравнению с первой группой. Побочные явления в виде экстрапирамидных расстройств отмечались только в первой группе, в остальных группах побочные явления не были установлены.

Таким образом, два различных способа воздействия на аминокислотную нейромедиаторную систему разными путями, вызывая нормализацию (или тенденцию к ней) содержания этих медиаторов и активности ферментов их метаболизма, приводят к существенному улучшению клинического состояния больных, что, вероятно, подтверждает патогенетическое значение нарушений нейромедиаторной аминокислотной системы в развитии острого алкогольного галлюциноза.

Полностью механизм действия вальпроатов не выяснен. Однако известно, что при судорожных состояниях снижена функциональная активность ГАМК-ергической системы. Применения самой ГАМК для повышения активности

ГАМК-ергических процессов неэффективно, так как она не проникает через гематоэнцефалический барьер. Вальпроаты являются ингибиторами фермента ГАМК-трансферазы, обуславливающего ферментативный распад и инактивацию ГАМК, и их применение приводит к стабилизации эндогенной ГАМК и повышению ее содержания в тканях мозга, что сопровождается понижением возбудимости и судорожной готовности моторных зон головного мозга. [15]. С другой стороны, вальпроаты активизируют фермент ГДК, тем самым ускоряя распад глутаминовой кислоты [18]. Более того вальпроаты повышают постсинаптическую активность ГАМК-ергической системы [13].

Механизм действия ламотриджина связан со стабилизацией пресинаптических нейрональных мембран, блокадой вольтажзависимых натриевых каналов и предотвращением высвобождения возбуждающих нейромедиаторных аминокислот — главным образом глутамата и аспартата. [16, 23].

Следует отметить, что великий русский ученый И.П. Павлов [6] не раз возвращался к вопросу о сущности галлюцинаций. На одном из клинических разборов, расспрашивая больного с алкогольным галлюцинозом о характере галлюцинаций, И.П. Павлов воскликнул: «Но какие живые образы! Ну как тут считать, что это какое-нибудь сонное состояние... Да это возбуждение клеток, и именно такой механизм они представляют».

Как показано П.К. Анохиным [1], восходящее активирующее влияние ретикулярной формации на кору в зависимости от биологической модальности раздражителя оказывается способным избирательно заряжать энергией элементы различных функциональных систем. По мне-

Таблица 3

Частота проявлений основных симптомов острого алкогольного галлюциноза

Показатели	Абс.	%
Галлюцинозы, возникшие на фоне абстиненции	9	15
Галлюцинозы, возникшие на фоне псевдозапоев	51	85
Характер вербальных галлюцинозов:		
императивный	8	13,3
угрожающий	22	36,7
обвинительный	4	6,7
оскорбительный	1	1,6
комментирующий	18	30
индифферентный	7	11,7
Виды вербальных галлюцинозов:		
истинный галлюциноз	10	16,7
псевдогаллюциноз	50	83,3
Бредовые идеи:		
преследования	3	12,5
отношения	6	25
воздействия	12	50
порчи	1	4,3
величия	2	8,2
Эмоциональные расстройства:		
страх и тревога	58	95
суицид	9	15
субдепрессия	20	33
гипомания	2	3
гетероагрессия	14	23
Количество перенесенных психозов	13	21,6

Таблица 4

Уровни медиаторов аминокислот и активность ферментов их метаболизма в плазме крови (SD)

Показатели	Обследованные группы	
	Здоровые, n = 20	Острый алкогольный галлюциноз (n = 40)
Asp Mole/L	12,0 1,0	65,0 5,0
Glu Mole/L	102,0 2,0	450,0 7,0
GABA Mole/L	5,0 0,5	1,5 0,2
Gly Mole/L	210,0 10,0	30,0 12,5
GAD Mole/ml	1,004 0,337	0,420 0,135
GABA-T Mole/ml	0,740 0,060	2,128 0,83
Примечание. P < 0,05 для всех случаев		

Выраженность острого алкогольного галлюциноза после лечения

Галоперидол (первая группа, n = 10)		Депакин-хроно (вторая группа, n = 10)		Ламиктал (третья группа, n = 10)	
Баллы	Ранги	Баллы	Ранги	Баллы	Ранги
2	24	1	10,5	1	10,5
2	24	1	10,5	1	10,5
2	24	1	10,5	1	10,5
2	24	1	10,5	1	10,5
2	24	1	10,5	1	10,5
2	24	1	10,5	1	10,5
2	24	1	10,5	1	10,5
2	24	1	10,5	1	10,5
3	29	1	10,5	1	10,5
3	29	1	10,5	1	10,5
3	29	1	10,5	1	10,5
Сумма баллов — 23		10	—	10	—
Средний балл — 2,3		1	—	1	—
Сумма рангов		—	105	—	105
Средний ранг		—	10,5	—	10,5

Примечание. Критерий Крускала—Уоллиса $H = 35,48$, $P < 0,05$; при сравнении первой — второй и первой — третьей групп Критерий Данна $Q = 2,544$, $P < 0,05$, между второй и третьей группами различие оказалось недостоверным ($Q = 0$, $P > 0,05$)

нию Д.М. Менделеевича [5], клинической аналогией высказанного положения может служить тот факт, что разнообразные, в том числе и интероцептивные раздражения, поступающие в мозг, могут поддерживать тонус патологической функциональной системы. Известно, например, что у больных, страдающих хроническим алкогольным галлюцинозом, обострения заболевания возникают не только под влиянием алкоголизации, но и при воздействии других факторов — физиогенных и психогенных [3].

Исходя из результатов настоящего исследования следует отметить, что нейромедиаторные аминокислоты играют важную роль в патогенезе острого алкогольного галлюциноза, что в дальнейшем необходимо проверить на большом клиническом материале. Более того, положительный терапевтический эффект новых антиконвульсантов при остром алкогольном галлюцинозе диктует применение этих препаратов при других психических расстройствах (шизофрении, органических психозах), протекающих с синдромом вербального галлюциноза. В этом новом направлении исследования представляются перспективными.

Список литературы

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М., 1968.
2. Анохина И.П., Коган Б.М. Нарушения различных звеньев регуляции катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме// Вопросы наркологии. — 1988. — №3. — С. 3—12.
3. Гасанов Х.А. Острые алкогольные психозы. — Баку: Маариф, 1973.
4. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Валентик Ю.В., Игонин А.Л., Каплан И.С. Современная концепция лечения больных алкоголизмом и наркоманиями// Вопросы наркологии. — 1991. — № 3. — С. 13—16.
5. Менделевич Д.М. Вербальный галлюциноз. — Казань: Издательство Казанского университета, 1980. — 244 с.
6. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности. — Изд. 6. — 1938. — С. 644—645.
7. Стрельчук И.В. Интоксикационные психозы. — М.: Медицина, 1970. — 304 с.
8. Сытинский И.А., Бернштам В.П., Прияткина Т.Н. Активность глутамат-декарбоксилазы и содержание ГАМК в разных отделах головного мозга// Нервная система, 1965. — С. 19—26.
9. Чудновский В.С. Об электрической активности и реактивности структур головного мозга при некоторых психопатологических синдромах и состояниях// Психические заболевания с шизоформными картинами и шизофрения: Труды Куйбышевского мед. Института. — Т. XXXI. — Куйбышев, 1964. — С. 40—151.
10. Branchey L., Branchey M., Worner T.M., Zucker D., Shaw S., Lieber C.S. Association between amino acid alteration and hallucinations in alcohol patients// Biological psychiatry. — 1985. — Vol. 20. — P. 117—1173.
11. Bruens J.H. Psychoses in Epilepsy// Psychiatr., Neural., Neurochir (Amst.). — 1971. — Vol. 74, №2. — P. 175—192.
12. Fadda F., Mosca E., Colombo G., Gessa G. Effect of spontaneous injection of ethanol on brain dopamine metabolism// Life Science. — 1989. — Vol. 44. — P. 281—287.

13. Gent J.P., Phillips N.I. Sodium di-n-propylacetate (valproate) potential responses to GABA and muscimol on single central neurons// Brain Research. — 1980. — Vol. 197. — P. 275–278.
14. Glen A.I.M., Glen E.M.T., Horrobin D.H. et al. Essential fatty acids in alcoholic hallucinosis and schizophrenia// Psychiatry today, Accomplishments and promises, Proceedings of the VIII World Congress of Psychiatry. — 1989. — P. 778.
15. Godin Y., Heiner L., Mark J., Mandel P. Effects of di-n-propylacetate, an anticonvulsive compound, on GABA metabolism// Journal of Neurochemistry. — 1969. — Vol. 16. — P. 869–873.
16. Meldrum B., Leach M. The mechanism of action of lamotrigine// Rev. Contemp. Pharmacother. — 1994. — Vol. 5. — P. 107–114.
17. Mott H., Small I.F., Anderson I.M. Comparative Study of Hallucinations// Arch Gen. Psychiatry. — 1965. — Vol. 12. — P. 595–601.
18. Philips N.I., Fowler L.J. The effects of sodium valproate on γ -aminobutyrate metabolism and behaviour in naive and ethanolamine-0-sulphate pretreated rats and mice// Biochemical Pharmacology. — 1982. — Vol. 31. — P. 2257–2261.
19. Rommelspacher H., Schmidt L.G. & May T. Plasma norharman (beta-carboline) levels are elevated in chronic alcoholics// Alcoholism Clinical and Experimental Research. — 1991. — Vol. 15. — P. 553–559.
20. Sedman G. Experimental and Phenomenological Approaches to the Problem of Hallucinations in Organic Psychosyndromes// Brit. J. Psychiatry. — 1967. — Vol. 113, № 503. — P. 1115–1121.
21. Soyka M. Pathophysiological mechanisms possibly involved in the development of alcohol hallucinosis// Addiction. — 1995. — Vol. 90. — P. 289–290.
22. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorder. Diagnostic criteria for research WHO, Geneva, 1993.
23. Xie X, Lancaster B, Peakman T, Garhwaite J. Interaction of the antiepileptic drug lamotrigine with recombinant rat brain type IIA Na channels and with native Na channels in rat hippocampal neurones// Pflügers Archives Eur. J. Physiol. — 1995. — Vol. 430. — P. 437–446.

THE ROLE OF AMINO-ACID TRANSMITTERS IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE ALCOHOL HALLUCINOSIS AND ITS TREATMENT WITH NEW ANTICONVULSANTS

ALIYEV N.A. Azerbadjanian Republic narcology dispensary, Baku
 ALIYEV Z.N. Azerbadjanian Republic narcology dispensary, Baku

Objective: The impotence of serum levels of amino-acid neurotransmitters and of relevant enzymes has not been evaluated in acute alcohol hallucinosis. Method: The subjects for these evaluation (N = 60) were 40 hospitalized patients with acute alcohol hallucinosis and 20 nonalcoholic controls from hospital personal. The analyses evaluated the serum levels of glutamate (Glu), aspartate (Asp), gamma-aminobutyric acid (GABA) and glycine (Gly), as well as the activity of the relevant enzymes glutamic acid decarboxylase (GAD) and GABA transaminase (GABA-T). Also was calculated the therapeutic efficacy of depakine-chrono and lamotrigine in 10 patients. Results: In the analysis, the subjects with acute alcohol hallucinosis had significantly lower serum values for Gly and GAD, as well as for GABA, while demonstrating elevated values for Asp and Glu than in controls. Conclusion: These data the possibility that some of the symptoms of acute alcohol hallucinosis may be related to an altered balance between excitatory and inhibitory amino-acid neurotransmitters.