

УДК 616.89-08.441.13:616.895:615.214:612.015

Л. М. Маркозова, канд. мед. наук, відділ профілактики та лікування алкоголізму, О. І. Усменцева, наук. співробітн., лабораторія біохімії
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України»
(м. Харків)

ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ НОРМАЗИДОЛУ НА НЕЙРОМЕДІАТОРНІ ТА ФЕРМЕНТАТИВНІ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ВЖИВАННЯ ЕТАНОЛУ В ОСІБ З АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ З АФЕКТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

Проблема афективної патології, особливо депресивних станів [1], має важливе значення для клінічної практики. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно 5 % населення Земної кулі страждають на депресію, кількість яких зростає. У світі сучасних даних депресивний афект становить одну з форм емоційного реагування людини на відміну від природних емоцій за значно більшою тривалістю, інтенсивністю та суїцидальним ризиком [2]. Звісно, що синдром залежності від психоактивних речовин (ПАР) обумовлений специфічними порушеннями функцій нейромедіаторних систем. Ці порушення наростають при повторних та регулярних прийомах ПАР [3]. Отже, нейромедіаторні системи мозку відіграють провідну роль у розвитку алкогольної залежності (АЗ). При цьому не останнє місце належить біогенним амінам, які беруть участь в одному з основних механізмів розвитку даної патології [4, 5]. Залишається актуальним пошук препаратів, спрямованих на відновлення метаболічних процесів в організмі хворих взагалі та на корекцію специфічних змін, наприклад, вмісту серотоніну та ензимів, які беруть участь у метаболізмі моноамінів, етанолу та ацетальдегіду. У цьому плані подовжуються пошуки нових препаратів та більш досконале вивчення вже відомих лікарських засобів з урахуванням новітніх знань стосовно патогенезу хвороби. Треба враховувати, що у хворих на алкогольну залежність виявляються різні форми вживання алкоголю, які обумовлені різними нейромедіаторними порушеннями. Тому заслуговує на увагу багатфакторний вплив препаратів на окремі ланцюги обміну речовин.

У зв'язку з вище наведеним, метою роботи є вивчення клінічних проявів хвороби для оптимізації процесу діагностики та терапії станів залежності з урахуванням механізмів формування та вивчення вмісту серотоніну та етанолметаболізуючих ензимів у хворих з АЗ до та після лікування нормазидолом (який містить в собі властивості класичних антидепресантів та селективних інгібіторів серотоніну і виявляє комплексний вплив на нейрогуморальну систему [6, 7]).

Використано клініко-психопатологічний, анамнестичний, біохімічні методи дослідження. Клініко-психопатологічні прояви синдрому відміни алкоголю (СВА) вивчали за 4-бальною оціночною шкалою (3 бали відповідали максимальній вираженості симптому; 2 і 1 бал відповідали помірному та легкому ступеню вираженості симптому; 0 балів — відсутність симптому); тривоги і депресію — за шкалою HADS; депресію — за шкалами DEPS, Hamilton [8]. Усі хворі клінічно спостерігалися в динаміці лікування.

Біохімічними методами в динаміці було обстежено 31 хворого з АЗ. Концентрацію серотоніну визначали в крові нінгидриновим методом після адсорбції на карбоксиметилцелюлозі [9]; активність АДГ з використанням нікотинаміддинуклеотиду визначали за методом Скорски [10]; активність АЛДГ вивчали за участю оцтового альдегіду за методом Матвєєвої [11]; рівень каталазної активності оцінювали за методом Королик [12]. У групу порівняння (ГП) для біохімічних досліджень було включено 10 практично здорових людей.

Для лікування хворих із синдромом відміни алкоголю використали препарат нормазидол. Препарат застосовували в дозі 100 мг/добу протягом 14 діб на фоні традиційного протиалкогольного лікування.

Отримані дані були проаналізовані візуально та статистично оброблені за Фішером — Стьюдентом, за допомогою ПЕОМ IBM PC Pentium в операційній системі Windows-XP з використанням програм групування даних та математичного аналізу Excel.

Проведено комплексне клініко-біохімічне дослідження пацієнтів ($n = 31$) 2-го наркологічного відділення міської наркологічної лікарні № 9 м. Харкова. Всі обстежені були поділені на дві групи: першу ($n = 11$) склали пацієнти у віці $38,0 \pm 4,11$ років з постійною формою вживання етанолу, другу — хворі ($n = 20$) у віці $40,0 \pm 2,46$ років з запійною формою.

Встановлено, що перше знайомство зі смаком алкоголю відбувалося у обстежених 1-ї групи у віці $15,9 \pm 1,19$ років, 2-ї групи — $16,5 \pm 0,89$ років. Строк формування СВА протягом 3-х років спостерігався у 90 % хворих 1-ї групи та у 50 % 2-ї групи. Амнезія алкогольного генезу відмічалася у 100 % хворих 1-ї групи та у 70 % 2-ї групи, а епілептичні напади — у 35 % хворих обох груп. Добова доза алкоголю, який вживали хворі 1-ї групи, складала $0,75 \pm 0,18$ л горілки, у хворих 2-ї групи — $0,85 \pm 0,7$ л горілки. Треба зазначити, що горілку або самогон вживали 36 % хворих 1-ї групи та 65 % хворих 2-ї групи. В анамнезі черепно-мозкові травми голови перенесли 54 % хворих 1-ї групи та 45 % хворих 2-ї групи. Алкогольний делірій перенесли 9 % хворих 1-ї групи та 40 % 2-ї. Вперше лікувались від алкогольної залежності 18 % хворих 1-ї групи та 25 % хворих 2-ї групи. Під час госпіталізації у 100 % пацієнтів обох груп відмічався потяг до алкоголю, клінічно та субклінічно виражені депресія та тривога (у хворих 1-ї та 2-ї групи відповідно визначена депресія за шкалою DEPS $12 \pm 0,57$ та $19,5 \pm 1,15$ балів, $P < 0,001$; за шкалою Hamilton $27,36 \pm 1,29$ та $31,35 \pm 1,29$, $P < 0,05$; за шкалою HADS депресія $8,8 \pm 0,38$ й $14,6 \pm 0,83$ та тривога $7,3 \pm 0,38$ й $16,85 \pm 0,76$ балів, $P < 0,001$), роздратованість;

у 70 % випадків — ажитація, в 40 % випадків — апатія, в 60 % випадків — перепади настрою. Середній бал проявів симптомів (СВА) до лікування у хворих 1-ї групи склав $37,0 \pm 1,62$ балів, у пацієнтів 2-ї групи — $40,4 \pm 1,53$, в основному за рахунок вегетативного компонента синдрому відміни.

Під впливом нормазидолу до 3-ї доби з початку лікування потяг до алкоголю нівелювався у 75 % хворих 1-ї групи та 45 % хворих 2-ї групи, повністю у 100 % хворих обох груп до 5-ї доби. До 7-ї доби лікування спостерігалось нівелювання депресії у 90 % хворих 1-ї та 85 % хворих 2-ї групи (табл. 1); тривоги у 45 % хворих 1-ї та 75 % хворих 2-ї групи (див. табл. 1), роздратованості у 45 % хворих 1-ї та 70 % хворих 2-ї групи, нормалізація сну спостерігалась у 80 % хворих 1-ї групи на 6—7 добу паралельно з нівелюванням клінічних проявів вегетативного компонента СВА, в усіх хворих 2-ї групи — до 5-ї доби.

Таблиця 1
Динаміка тривожно-депресивної симптоматики в осіб з алкогольною залежністю з різними формами вживання алкоголю (бали)

Показники		1 група (n = 11)	2 група (n = 20)
Показники Д за шкалою DEPS	до лікування	$12,0 \pm 0,57$	$19,5 \pm 1,15$
	після лікування	$1,27 \pm 0,19$	$2,0 \pm 0,31$
Показники Д за шкалою Hamilton	до лікування	$27,36 \pm 1,29$	$31,35 \pm 1,29$
	після лікування	$0,63 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,12$
Показники Д за шкалою HADS	до лікування	$8,8 \pm 0,38$	$14,6 \pm 0,83$
	після лікування	$0,9 \pm 0,54$	$2,0 \pm 0,44$
Показники Т за шкалою HADS	до лікування	$7,3 \pm 0,38$	$16,85 \pm 0,76$
	після лікування	$3,72 \pm 0,64$	$4,2 \pm 0,44$

Примітка: $P < 0,001$ — вірогідність змін показників у динаміці лікування

Повне купірування тривожно-депресивної симптоматики відзначалося до 10-ї доби у хворих 1-ї групи та до 7-ї доби у хворих 2-ї групи (рис. 1).

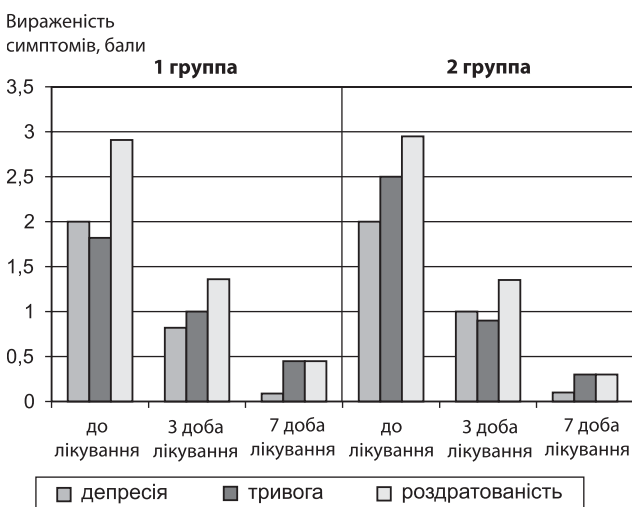


Рис. 1. Динаміка афективних розладів під впливом нормазидолу

Середній бал вираженості СВА після лікування нормазидолом на 3-ю добу склав $10,5 \pm 1,5$ бали ($P < 0,001$) у хворих 1-ї групи та $10,0 \pm 1,40$ балів ($P < 0,001$) у хворих 2-ї групи, до 7-ї доби відповідно $1,9 \pm 0,54$ ($P < 0,001$) та $1,05 \pm 0,5$ балів ($P < 0,001$) (рис. 2).

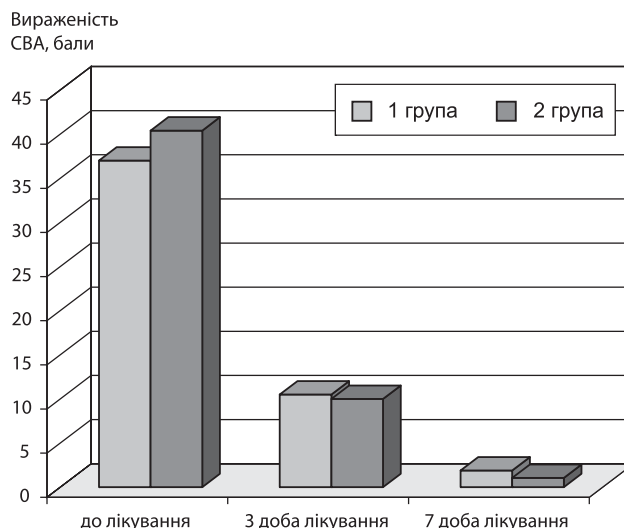


Рис. 2. Динаміка показників синдрому відміни алкоголю під впливом нормазидолу

Відмінною особливістю препарату нормазидол є вплив на симптоми «прихованої» депресії. За результатами використаних шкал у 30 % хворих обох груп тривожно-депресивний розлад не було класифіковано як субклінічно виражений, хоча цифри були на верхній межі норми. У цієї частини хворих мали місце скарги різного характеру (слабкість, біль у ділянці серця, біль в суглобах, прояви дискінезії шлунково-кишкового тракту, ін.). Після лікування нормазидолом відбувалось зменшення роздратованості, поліпшувався настрій, зникали скарги, тощо. У хворих поліпшувався контакт з родиною, оточуючими, що сприяло покращанню якості життя хворих. Це дає нам підстави класифікувати цей стан у 30 % хворих як прояви соматоформної депресії.

Під час дослідження вмісту серотоніну встановлено, що у хворих 1-ї групи вміст серотоніну в крові був статистично підвищеним на 29 % порівняно з показниками групи здорових людей (рис. 3).

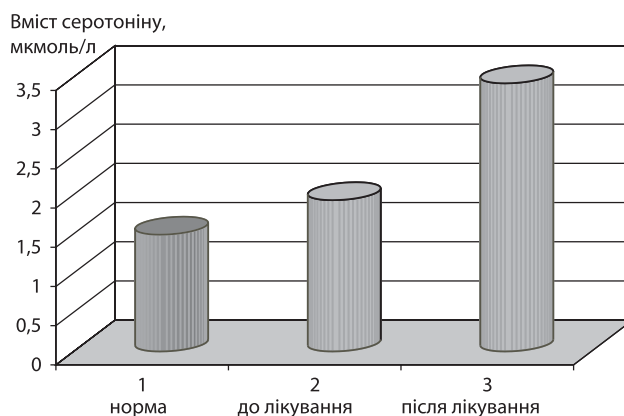


Рис. 3. Вміст серотоніну в крові хворих з постійною формою вживання алкоголю

У 2-й групі хворих, які характеризувалися періодами запою від декількох днів до декількох тижнів з періодами утримання від вживання алкогольних напоїв від декількох тижнів до декількох місяців, вміст серотоніну в крові суттєво перевищував показники як здорових людей, так і значення рівня серотоніну у хворих з постійною формою вживання алкоголю (рис. 4). Ці значення зростали в 2,6 рази порівняно з нормальними показниками.

Отже, постійне зловживання алкоголем зумовлює майже 30 % зростання серотонінової нейромедіації, яке можливе за рахунок стимулюючої дії самого етанолу на серотонінергічні рецептори на тлі вичерпності медіації внаслідок хронічного вживання алкоголю.

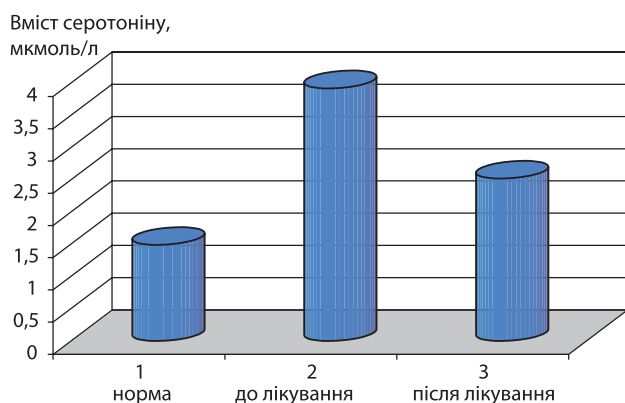


Рис. 4. Вміст серотоніну в крові пацієнтів з запійною формою вживання алкоголю

У стадії запою вживання етанолу спричиняє набагато вищий рівень надходження серотоніну в кров, мабуть, за рахунок вивільнення серотонінового пулу з метою компенсаційного забезпечення життєво важливих функцій та підтримання на належному рівні емоційного стану.

Як видно з таблиці 2, рівень ферментів зростав до восьми разів порівняно з нормальними показниками у здорових людей. Це стосується усіх досліджуваних ферментів. Вивчення активностей етанолметаболізуючих ферментів засвідчує, що відбувається підсилений метаболізм моноамінів, у катаболізмі яких беруть участь ферменти, які інактивують утворені внаслідок розпаду амінів альдегіди. Показники активності ферментів у загальній групі хворих мали однорідний характер та не відрізнялись в окремих групах пацієнтів, тобто не залежали від форми вживання алкоголю.

Таблиця 2

Активність етанолметаболізуючих ферментів у осіб з алкогольною залежністю після лікування нормазидолом

Умови досліджень	АДГ (нкат/л)	АЛДГ (нкат/л)	Каталаза (мкат/л)
Норма	19,67 ± 1,50 (n = 28)	4,87 ± 0,45 (n = 10)	16,83 ± 6,18 (n = 15)
Фон (n = 13)	153,30 ± 30,42*	31,40 ± 4,53*	105,66 ± 10,96*
Нормазидол (n = 13)	110,96 ± 12,59*	32,21 ± 4,38*	135,46 ± 13,53*

Примітка: * — P < 0,05 — вірогідність порівняно з нормою

Це можна пояснити тим, що в усіх хворих набагато підвищений рівень серотоніну (відрізняються вони тільки кількісними показниками), який потрібно метаболізувати та захистити організм від дуже шкідливих метаболітів. Цю функцію беруть на себе ферменти.

В обох групах хворих на фоні високих показників вмісту серотоніну проявлявся високий рівень тривог та депресивних розладів. Відмічалось порушення пам'яті, розсіювання уваги, у зв'язку з чим продуктивний контакт хворих з лікарем був обмеженим.

Застосування нормазидолу для лікування обстежених виявило різноманітність його властивостей та впливу на серотонінергічну систему хворих. В залежності від форми вживання алкоголю змінювалась направленість зрушень обміну серотоніну. У хворих 1-ї групи зафіксовано статистично вірогідне збільшення рівня серотоніну в крові (див. рис. 3). У цьому випадку, імовірно, це пов'язано з генетичною детермінантою пацієнтів, тобто генетичною схильністю хворих до характерних для них змін, а ефект дії нормазидолу зумовлений вибірковою інгібуванням лікарським засобом моноамінооксидази типу А, ізоформи ферменту, який метаболізує серотонін, внаслідок чого досягається збільшення нейромедіатора в організмі хворого. У 2-й групі пацієнтів після лікування спостерігалось зменшення рівня серотоніну в крові (див. рис. 4). Ця реакція серотонінергічної системи, можливо, викликана здатністю нормазидолу блокувати зворотний захват серотоніну з пресинаптичної мембрани нейронів, що призводить до зниження вмісту серотоніну в крові хворих.

Реакція етанолметаболізуючих ферментів на втручання в процеси обміну нормазидолом була різною. Активність алкогольдегідрогенази сироватки крові декілька зменшувалась, натомість активність каталази — зростала (див. табл. 2). Загальна альдегіддегідрогеназна активність у сироватці крові хворих взагалі не змінювалась, тобто навантаження на альдегіддегідрогеназу настільки велике, що зменшення вмісту серотоніну в крові хворих з постійною формою вживання алкоголю не позначалось на величині активності ферменту. Незначне збільшення активності каталази в сироватці крові пацієнтів після застосування нормазидолу свідчить про достатньо високий рівень пероксидного окислення в організмі та слабкість антиоксидантної системи захисту.

Таким чином, в залежності від форми вживання алкоголю після лікування пацієнтів нормазидолом виявлено різну концентрацію серотоніну в крові хворих на алкоголізм. Вона більш ніж у два рази вища у пацієнтів, котрі постійно вживають етанол (1 група). Оскільки, дослідження проводились протягом однакового періоду в обох групах хворих, то можна зробити висновок, що зменшення рівня серотоніну в 2-й групі пацієнтів не пов'язано з відновленням функції моноамінооксидази, а виявляється результатом блокади нормазидолом зворотного захвату серотоніну.

Встановлено, що дія нормазидолу на хворих з постійною формою вживання алкоголю аналогічна дії трициклічних антидепресантів на хворих з АЗ. Вплив нормазидолу на хворих з запійною формою вживання алкоголю подібний до дії селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну на хворих з АЗ, що підтверджує подвійність дії препарату нормазидол.

У процесі вивчення можливостей застосування нормазидолу в осіб з алкогольною залежністю побічної дії препарату не виявлено.

Таким чином, наші дослідження показали, що купірування тривожно-депресивної симптоматики під впливом нормазидолу відбувалося до 10-ї доби у хворих з постійною формою вживання алкоголю, у хворих із запійною формою вживання алкоголю — до 7-ї доби, що пов'язано з двоспрямованою дією препарату. Крім того, виявлено вплив нормазидолу на симптоми «прихованої депресії» у 30 % хворих. Встановлено, що нормазидол позитивно впливав на вегетативний компонент синдрому відміни алкоголю, сприяючи скороченню терміну лікування. Доцільно застосування нормазидолу також у осіб похилого віку з соматоформними розладами. Нормазидол рекомендовано призначати по 50 мг 2 рази на добу протягом 1—2 місяців.

Виявлено, що рівень вмісту серотоніну в крові хворих на алкогольну залежність з постійною формою вживання алкоголю суттєво відрізнявся від показників у пацієнтів із запійною формою. Вплив нормазидолу на вміст серотоніну в цільній крові виявляв двоспрямованість дії препарату: у хворих з постійною формою вживання алкоголю концентрація серотоніну в крові після застосування нормазидолу значно збільшувалась, у хворих із запійною формою — дія нормазидолу сприяла зниженню рівня серотоніну в крові. Показники активності ензимів в усіх хворих мали однорідний характер та не залежали від форми вживання алкоголю.

Л. М. Маркозова, Е. І. Усменцева

Особенности действия нормазидола на нейромедиаторные и ферментативные системы организма при разных формах употребления этанола у лиц с алкогольной зависимостью с аффективными нарушениями

*ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии»
АМН Украины (г. Харьков)*

Проведено клініко-біохімічне дослідження 31 хворого в стані отмені алкоголю з афективними порушеннями. Досліджували особливості дії нормазидолу при різних формах вживання алкоголю. Виявлено двонаправлене дієння нормазидолу: подібно трициклічним антидепресантам діє на хворих з постійною формою вживання алкоголю, у яких рівень серотоніну в крові підвищується до норми; подібно інгібіторам зворотного захоплення серотоніну на хворих з запійною формою вживання алкоголю, у яких рівень серотоніну в крові знижується до нормальних показників, що призводить до купірування афективної патології.

Список літератури

1. Абрамов В. А. с соавт. Первый депрессивный эпизод: социально-демографическая характеристика // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, вип. 1 (50), додаток. — С. 145—146.
2. Сеницкий В. Н. Депрессивные состояния. — Киев: Наукова думка, 1986. — 271 с.
3. Лекции по наркологии // Под ред. проф. Н. Н. Иванца. — М.: Нолидж, 2000. — С. 5—16.
4. Клинико-патогенетическое значение гормона эпифиза — мелатонина в неврологии // Неврол. журнал. — 1999. — № 2. — С. 52—55.
5. Маркозова Л. М., Костюковская Л. С., Усменцева Е. И. Сравнительная оценка взаимосвязи индоламинов и катехоламинов у больных с алкогольной зависимостью под действием нейропсихических препаратов // Архив психиатрии. — 2005. — № 2 (41). — С. 232—235.
6. Сироп'ятов О. Г., Дзеружинська Н. А., Аладишева О. І. Применение нормазидола для лечения психических расстройств в общей медицинской практике // Психічне здоров'я. — 2006. — № 3. — С. 33—40.
7. Бурчинский С. Г. Пиразидол (нормазидол) и его место в фармакотерапии депрессий // Таврический журнал психиатрии. — 2005. — Т. 9, № 3 (32). — С. 1—4.
8. Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицинской практике. — М.: Берег, 2000. — 180 с.
9. Костюковська Л. С. Удосконалений метод визначення серотоніну крові у клінічній неврології та психіатрії // Український вісник психоневрології. — 1993. — № 1. — С. 30—32.
10. Бокий И. В. Использование анализа активности АДГ и липидного состава крови в качестве дополнительных критериев для диагностики острой и хронической интоксикации алкоголем: Метод. рекомендации. — Л., 1985. — 20 с.
11. Матвеева И. М. Активность АДГ в эритроцитах больных алкоголизмом // Лаб. дело. — 1991. — № 6. — С. 20—24.
12. Королик М. А. Метод определения активности каталазы // Там же. — 1988. — № 1. — С. 16—19.

Надійшла до редакції 01.04.2008 р.

L. M. Markozova, E. I. Usmentseva

Peculiarities of influence of Normazydol in the different forms of the use of the ethanol on the neuromediatoric and fermentative organism's systems at persons with alcoholic dependence with emotional disorders

*State institution "Institute of Neurology, Psychiatry
and Narcology of the AMS of Ukraine"
(Kharkiv)*

Clinical-biochemical research has been conducted in the 31 patients in a state of alcohol withdrawal syndrome with emotional disorders. In the different forms of the use of the ethanol the peculiarities of influence of Normazydol was studied. The bidirectional action of Normazydol is exposed: like three-cyclic antidepressants operates on patients with the permanent form of the use of alcohol, who have rising the level of serotonin of blood to the norm; like inhibitors of reverse capture of serotonin on patients with a hard drinking form use, who have lowering the level of serotonin of blood to the normal indexes, all of these are the regress results of emotional pathology.