

**ISSN 1810-3111**

# **СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ**

## **Постоянные рубрики:**

**Трибуна редактора**

**Теоретические исследования**

**Клиническая психиатрия**

**Клиническая наркология**

**Детско-подростковая психиатрия**

**Социальная психиатрия**

**Психотерапия и медицинская психология**

**Лекции. Обзоры**

**Психофармакотерапия**

**Организация психиатрической помощи**

**Этнопсихиатрия и этнонаркология**

**2012. № 3 (72).**

**Научно-практическое издание**

# ПСИХОФАРМАКО- ТЕРАПИЯ

УДК 616. 89-008.441.13:615.357

ББК Р64-52

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО АНТИКОН- ВУЛЬСАНТА ГАЛОДИФА У БОЛЬНЫХ С КОМПУЛЬСИВ- НЫМ ВЛЕЧЕНИЕМ К АЛКОГО- ЛЮ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИЗМЕНЕНИЕМ УРОВНЕЙ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Шушпанова Т. В.<sup>\*1</sup>, Семке В. Я.<sup>1</sup>,  
Бохан Н. А.<sup>1</sup>, Новожеева Т. П.<sup>1</sup>,  
Бадырғы И. О.<sup>2</sup>, Дорошенко А. С.<sup>3</sup>,  
Худолей В. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ НИИ психического здоровья СО РАМН  
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

<sup>2</sup> РГУЗ «Республиканский наркологический диспансер»  
Республика Тыва, Кызыл

<sup>3</sup> ООО «НаукаТехникаМедицина»  
634028, Томск, ул. Карпова, 23-а

Сравнительный анализ уровней нейроактивных стероидных гормонов (НС) показал достоверное снижение прогестерона (ПГ) в крови у больных алкоголизмом по сравнению с концентрацией ПГ у здоровых добровольцев. Исследование уровня кортизола (КЗ) выявило значительное повышение концентрации данного стероида в сыворотке крови у больных алкоголизмом. Более выраженные изменения выявлены у пациентов тувинской национальности. Препараты, нормализующие баланс НС, модулирующих функцию ГАМКАР, перспективны в лечении алкогольной абстиненции и алкоголизма. Курсовое применение оригинального антиконвульсанта галодифа (мета-хлор-бенгидрилмочевина) в течение 21 дня в суточной дозе 300 мг у больных в абстинентном и постабстинентном состоянии вызывало редукцию выраженности симптомов, характерных для синдрома отмены алкоголя. Динамика показателей по шкале Гамильтона была более быстрой и выраженной в исследуемой группе пациентов. Галодиф снижал уровень КЗ на 138 % и повышал уровень ПГ на 160 % в сыворотке крови у больных алкоголизмом, приближая их к уровню гормонов у здоровых. Изменение уровней стероидных гормонов в крови больных алкоголизмом отражает нарушение регуляции стероидов (КЗ и ПГ) как одного из механизмов развития компульсивного влечения к алкоголю.

\* Шушпанова Тамара Владимировна, к. м. н., в.н.с. лаб. нейробиологии; тел. (3822)723209, e-mail:redo@mail.tomsknet.ru

Семке Валентин Яковлевич, проф., акад. РАМН, рук. отд. пограничных состояний, тел. (3822)724379, e-mail:redo@mail.tomsknet.ru

Бохан Николай Александрович, проф., член-кор. РАМН, рук. отд. аддитивных состояний; тел. (3822)724015, e-mail:redo@mail.tomsknet.ru

чтения к алкоголю. **Ключевые слова:** алкоголь, компульсивное влечение, галодиф, стероидные гормоны.

**EFFICACY OF ORIGINAL ANTICONVULSANT GALODIF IN PATIENTS WITH COMPULSIVE CRAVING TO ALCOHOL ASSOCIATED WITH ALTERATION OF LEVELS OF STEROID HORMONES.** Shushpanova T. V.<sup>1</sup>, Semke V. Ya.<sup>1</sup>, Bohan N. A.<sup>1</sup>, Novozheeva T. P.<sup>1</sup>, Badyrgy I. O.<sup>2</sup>, Doroshenko A. S.<sup>3</sup>, Khudoley V. N.<sup>3</sup> **FSBI Mental Health Research Institute SB RAMSci.** 634014, Tomsk, Aleutskaya Street, 4. **2«Republican Substance Use Treatment Dispensary».** Republic of Tyva, Kyzyl. **3 «NaukaTehnikaMeditsina» Ltd.** 634028, Tomsk, Karpov Street, 23-a. Comparative analysis of levels of neuroactive steroid hormones (NS) has shown a reliable decrease of progesterone (PG) in blood in alcoholic patients as compared with concentration of PG in healthy volunteers. Investigation of level of cortisol (CS) has revealed significant heightening of concentration of this steroid in serum of blood in alcoholic patients. More severe alterations have been revealed in patients of Tuvian nationality. Preparations normalizing balance of NS, modulating function of GABA<sub>A</sub>Rs, are perspective in treatment of alcohol withdrawal and alcoholism. Course application of original anticonvulsant Galodif (meta-chlorbenzhydrylurea) for 21 day at daily dose 300 mg in patients in withdrawal and post-withdrawal state provoked reduction of severity of symptoms typical for alcohol withdrawal syndrome. Dynamic of indices according to Hamilton Scale was quicker and severe in investigated group of patients. Galodif decreased level of CS as much as 138 % and increased level of PG as much as 160 % in serum of blood in alcoholic patients approximating them to level of hormones in healthy persons. Alteration of levels of steroid hormones in blood of alcohol patients reflects disturbance of regulation of steroid (CS and PG) as one of mechanisms of development of compulsive craving to alcohol. **Key words:** alcohol, compulsive craving, Galodif, steroid hormones.

Одна из теорий развития алкоголизма предполагает сдвиг в общей возбудимости мозга как результат снижения процессов торможения. У пациентов с алкогольной зависимостью отмечают повышенную возбудимость, импульсивность, экстравагантность и другие расстройства, связанные с этими процессами. Нарушение баланса возбуждения и торможения в мозге может лежать в основе высокой степени риска формирования алкоголизма [10, 15, 31, 32]. Процессы ингибирования в таламусе играют важную роль в регуляции циклов сна и могут участвовать в развитии седативных эффектов острой алкоголизации и формировании алкогольной зависимости.

Выявлено значительное повышение  $\beta$ -активности на ЭЭГ у больных алкоголизмом, в частности в центрально-фронтальной области мозга [24]. Повышение  $\beta$ -активности было также обнаружено у потомков больных алкоголизмом [12, 25]. Колебания бета- (12,5–28 Гц) и гамма- (28,5–50 Гц) частот, регистрируемые на ЭЭГ, формируются повышенной нейрональной активностью и могут вызывать повышенную нервную возбудимость и риск развития алкоголизма [9, 20]. L. O. Bauer (2001) установлено, что усиление высокочастотной  $\beta$ -активности в глубоких отделах фронтальной коры мозга является предиктором рецидива у больных с различной лекарственной зависимостью. Нарушение сна, вызванное хронической алкоголизацией, может играть роль в прогрессировании алкоголизма и являться фактором рецидива у этих больных.

ГАМК является ингибиторным нейротрансмиттером, ГАМКергическая нейротрансмиссия и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы (ГАМК<sub>A</sub>Р) обеспечивают процессы быстрого торможения в ЦНС. ГАМК<sub>A</sub>Р, сопряжённые с местами специфического связывания бензодиазепинов, модулируются различными соединениями, включающими бензодиазепины, барбитураты, алкоголь и эндогенные стероиды, такие как аллопрегнанолон (АЛ) и прегнанолон, предшественниками которых является стероидный гормон прогестерон (ПГ) [4, 7, 8, 17, 29]. Исследования ряда авторов показали, что нейроактивные стероидные гормоны (ПГ и его метаболиты) действуют на рецепторы клеточных мембран и модулируют клеточные функции, повышая продолжительность времени открытого состояния хлорного канала, связанного с ГАМК<sub>A</sub>Р [14, 23, 29], что обеспечивает их анксиолитический и противосудорожный эффекты. Это взаимодействие стероидов с рецепторами клеточной поверхности имеет важное физиологическое значение.

Нейроактивные стероиды вовлечены в физиологические и патофизиологические процессы, в частности в развитие депрессии, эпилепсии [26], тревожных состояний [22], панических атак [30], алкогольной реакции и алкоголизма [27]. Отмечено значительное колебание уровней стероидов у пациентов с депрессивными эпизодами, которые могут быть скорректированы лечением антидепрессивными препаратами, в частности флуоксетином [18, 28].

Многие исследования предполагают роль ГАМК и ГАМКергической нейромедиаторной передачи в механизмах действия этанола [3, 4, 7, 8, 17], что выражается в нарушении баланса процессов возбуждения и торможения в ЦНС [13] и, возможно, связано с пароксизмальными и компульсивными расстройствами у больных алкоголизмом. Алкоголь обладает свойствами агониста к ГАМК<sub>A</sub>-рецепторам [16]. Препараты, облегчающие функцию ГАМК<sub>A</sub>Р и нормализующие баланс возбуждающей и ингибирующей нейромедиаторных систем, являются весьма перспективными в лечении алкогольной абстиненции и алкоголизма [18, 21, 28, 29].

Этанол проявляет фармакологический профиль, подобный ГАМК, который сходен с фармакологической активностью и поведенческим проявлением эффектов прегнан-нейростероидов [4, 11, 16]. Показано, что в период отмены этанола у крыс повышалась чувствительность к противосудорожному действию 3 $\alpha$ -восстановленных прегнанстероидов. Снижение концентраций этих стероидов было выявлено у больных алкоголизмом при синдроме отмены этанола [27]. Повышение возбудимости при синдроме отмены модуляторов ГАМК<sub>A</sub>Р, таких как бензодиазепины и алкоголь, связано с быстрыми колебаниями уровней эндогенных нейростероидов. Снижение ГАМКергической трансмиссии (как рецепторного связывания, так и абсолютного уровня ГАМК) может лежать в основе нарушения процессов торможения и приводить к гипервозбудимости, характерной для больных эпилепсией, алкоголизмом и лиц с высоким риском развития алко-

гольной зависимости. Исследования с использованием магнитно-резонансной спектроскопии выявили, что кортикальные уровни ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов были ниже у пациентов с алкогольной зависимостью по сравнению с контрольными испытуемыми [13, 19].

Роль гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси при ряде психических расстройств подтверждается тем, что у животных при стрессе и сходных с депрессией состояниях в крови значительно повышено содержание КРФ, АКТГ и кортикостероидов. Важным фактором является и дефицит ГАМК. Показано, что от цитотоксического действия глюкокортикоидов и глутамата в первую очередь страдают именно ГАМКергические тормозные интернейроны. Предполагаемая общность патогенетических механизмов эпилептических пароксизмов и очагов биоэлектрической активности в гипоталамусе, обуславливающих компульсивное влечение к алкоголю [1, 2, 5, 6, 20, 21, 24, 25], послужило предпосылкой для проведения клинического исследования эффективности галодифа в комплексной терапии алкоголизма.

Нами проведено исследование эффективности оригинального противосудорожного препарата галодиф (мета-хлор-бенгидрилмочевина) в комплексной терапии больных алкоголизмом с абстинентным синдромом и в постабстинентном состоянии, а также уровней нейроактивных стероидных гормонов (КЗ и ПГ) в сыворотке крови у этих пациентов. Ограниченное клинико-фармакологическое изучение галодифа проводилось на базе клинических отделений ФГБУ НИИ психического здоровья СО РАМН. Параллельно проводилось исследование уровней стероидных гормонов в сыворотке крови больных алкоголизмом при алкогольном абстинентном и постабстинентном состоянии у пациентов тувинской национальности, находившихся на лечении в Республиканском наркологическом диспансере (г. Кызыл).

**Материалы и методы.** Проведено обследование группы больных алкоголизмом, находившихся на лечении в НИИПЗ СО РАМН, включающей 68 мужчин в возрасте от 24 до 53 лет (средний возраст – 38,3 $\pm$ 8,9 года), проживающих в Томске. Возраст большинства больных – от 30 до 45 лет, относительно небольшое число больных – до 30 и после 45 лет (11,6 и 8,4 %). Группа больных тувинской национальности – 67 человек. Тип течения алкоголизма у больных носил среднепрогредиентный характер. Диагноз больных алкоголизмом по МКБ-10 соответствовал рубрикам F10.201 и F10.202 (психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя, синдром зависимости, в настоящее время – воздержание). Оценка динамики клинических проявлений алко-

лизма в процессе применения психофармакологических методов лечения больных проводилась при помощи разработанных в отделении аддиктивных состояний НИИПЗ СО РАМН специализированных карт: «Карты стандартизованного обследования больных алкоголизмом» (Томск, 1985, 1990) и «Карты стандартизованного описания психических и поведенческих расстройств вследствие употребления психоактивных веществ» (Томск, 1998) с квантифицированной оценкой синдрома отмены, постабстинентного синдрома, симптомокомплекса патологического влечения к ПАВ.

Клиническая оценка состояния пациентов проводилась традиционным клиническим описанием с использованием методов: *клинико-психопатологического* (оценка симптомов и состояния больных), *клинико-динамического* (оценка клинической картины невротических состояний на различных этапах их лечения в процессе применения медикаментозных и психотерапевтических программ). Количественная характеристика проводилась по шкале тревоги и шкале депрессии Гамильтона (HAS – Hamilton's Anxiety Scale и HDS – Hamilton's Depression Scale).

Для изучения уровней стероидных гормонов (кортизола и прогестерона) под влиянием терапии препаратом галодиф в исследование были включены: 1) 23 мужчины-добровольцы, не предъявлявшие на момент исследования никаких жалоб и признанные здоровыми по стандартному набору клинико-лабораторных тестов (на базе поликлиники профилактических осмотров); 2) 38 больных алкоголизмом мужчин, находившихся на лечении в НИИПЗ СО РАМН; 3) 67 больных алкоголизмом мужчин тувинской национальности, находившихся на лечении в Республиканском наркодиспансере (Кызыл).

У всех обследованных больных отсутствовали серьезные заболевания печени. Кровь для исследования забирали у обследуемых лиц (пациентов и здоровых добровольцев) утром натощак. Пациенты были информированы о проведении запланированных исследований и дали согласие. Собранные образцы сыворотки крови немедленно замораживали и хранили до анализа при  $-70^{\circ}\text{C}$  в морозильной камере. Для определения уровней стероидных гормонов (кортизола и прогестерона) были использованы соответствующие наборы гормонов для иммуноферментного анализа, в данной работе использовались наборы фирмы «Био-Рад». Принцип метода универсален и используется для определения кортизола, прогестерона. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного программного обеспечения «Statistika 6,0» для «Windows» на основе параметрических и непараметрических критериев.

**Результаты и обсуждение.** Галодиф назначали 38 больным алкоголизмом, находившимся на лечении в клинике НИИПЗ СО РАМН, и 23 здоровым добровольцам, проживающим в Томске.

Исследуемую группу составили больные алкоголизмом, средний возраст которых составил  $36,50 \pm 9,51$  года, средняя масса тела –  $71,83 \pm 11,80$  кг, средний рост –  $176,30 \pm 8,26$  см, средняя давность заболевания –  $10,2 \pm 7,4$  года. Все больные получали базисную терапию с момента поступления в стационар, продолжавшуюся к моменту начала исследования в течение 1–3 суток в зависимости от тяжести состояния больного и выраженности симптомов ААС и завершённую к моменту начала исследования.

Состав базисной терапии в группе больных алкоголизмом включал плазмозамещающие растворы: изотонический 0,9 % раствор натрия хлорида до 1–1,5 л/сут в/в капельно, 5 % раствор глюкозы до 1 л/сут, гемодез до 400 мл в/в капельно); диуретики: фуросемид (лазикс) по 40–80 мг/сут в/в, в/м; витамины: 5 % раствор аскорбиновой кислоты по 50–400 мг/сут в/м, 3 % раствор тиамин бромид по 50–300 мг/сут в/м, в/в, 5 % раствор пиридоксина гидрохлорида по 20–100 мг/сут в/м, 1,7 % раствор натрия никотината по 50–200 мг/сут в/м; ноотропные средства: 20 % раствор пирацетама (ноотропила) по 10–20 мл/сут в/м, в/в; транквилизаторы: диазепам по 10–40 мг/сут, феназепам по 5–10 мг/сут; нейролептики: неупелтил (перициазин) по 5–30 мг/сут, соннапак (тиоридазин) по 150–300 мг/сут.

К моменту начала исследования у больных алкоголизмом большинство вышеописанных курсов отменялось. Добровольцы не принимали никаких лекарственных средств, кроме галодифа, или прекращали их использование за 2 недели до начала исследования.

В настоящее время активно разрабатывается «эпилептогенная концепция» возникновения немотивированного пароксизмально-компульсивного влечения в период отмены алкоголя. Предрецидивные «ауры» и пароксизмально возникающие насильственные воспоминания проалкогольного содержания обозначены как «флэшбеки» – пароксизмальный выброс воспоминаний. Это состояние может расширяться, «разжигаться» и доходить до генерализованной формы влечения с ажитацией, когда реализуется тяга к алкоголю. Этот процесс генерализации, разжигания (лимбической психотической триггерной реакции) обозначен термином «киндлинг». Модель киндлинга рассматривается в структуре алкоголизма как хроническая эпилептиформная активность, которая проявляется на поведенческом уровне.

Показанием для назначения галодифа были клинические проявления патологического влечения к алкоголю, имевшего периодический характер, с насыщенно аффективной окраской и признаками пароксизмальности. Галодиф назначали по 100 мг 3 раза в день в абстинентный и постабстинентный периоды при разной степени выраженности аффективной симптоматики (компульсивных, пароксизмальных, дистимических и дисфорических нарушений), длительность курса составила 21 день.

В качестве симптомокомплекса-мишени фармакотерапевтического действия галодифа анализировалась клиническая динамика нейротропных токсических эффектов этанола в структуре ААС (астения, краниалгия, кардиалгия, диссомния, вегетативно-сосудистые и дискоординаторно-атактические нарушения). Изучались седативные, тимолептические аспекты действия препарата в коррекции аффективных нарушений, а также исследовались возможности воздействия антиконвульсивных свойств галодифа на первичное патологическое влечение к алкоголю. В исследовании применялись клиничко-психопатологический метод, шкала тревоги и депрессии Гамильтона.

При алкоголизме депрессивные расстройства имеют облигатные признаки эндогенной депрессии. Во время синдрома отмены в начале исследования при оценке депрессии по шкале Гамильтона средний суммарный балл составлял  $28,3 \pm 1,3$ . При оценке уровня депрессии через 3—7 дней средний общий показатель по шкале Гамильтона составил  $17,2 \pm 1,7$  балла (легкое депрессивное состояние). К моменту окончания исследования средний общий показатель по шкале составил  $5,7 \pm 1,9$  балла. К концу исследования практически все симптомы, которые оценивались шкалой Гамильтона, исчезали. Лишь средние показатели работоспособности и гастроинтестинальных нарушений равнялись 1 баллу по шкале оценки состояния (наиболее легкая степень расстройства). Динамика показателей по шкале Гамильтона была более быстрой и выраженной в исследуемой группе пациентов. В отношении основных психопатологических проявлений тревоги также достигалась положительная динамика, отмечалось почти полное исчезновение немотивированного страха, беспокойства, сниженного фона настроения.

Среди аффективных нарушений наибольшую тропность к галодифу имеют дисфорические проявления. Из других клинических проявлений в структуре ААС наиболее выраженной чувствительностью к препарату обладают церебральные (цефалгия, дизэнцефальные пароксизмы), кардиоваскулярные (кардиалгия) и миофасциальные (локальные мышечно-тонические гиперкинезы типа крампи) симптомокомплексы.

Применение галодифа в дозе 300 мг в сутки (по 100 мг 3 раза в день) в комплексной терапии больных алкоголизмом выявило следующее: нормотимолептическое действие на дисфорический компонент аффективных нарушений (72,2 %), на тревожно-фобические проявления (50,0 %), что выражалось в снижении суммарного балла в 5 раз по шкале депрессии Гамильтона (HDRS), в 6 раз по шкале тревоги Гамильтона (HARS); выраженное действие при качественных нарушениях сна, «психовестибулярных» сновидениях (85,7 %), при локальных мышечно-тонических гиперкинезах типа «крампи» (60 %); вегетостабилизирующее действие при кардиоваскулярных расстройствах с нормализацией ритма сердечных сокращений (66,7 %) и купированием кардиалгий (63,6 %); выраженное действие на цефалгические и дизэнцефальные расстройства — наблюдалось ослабление интенсивности сенестопатического и алгического компонентов цефалгий (71,4 %), купирование дизэнцефальных пароксизмов (57,1 %); снижение патологического влечения к алкоголю во время абстинентного (88 %) и постабстинентного (57 %) состояний; прием препарата не усугублял дискоординаторно-атактические проявления в структуре ААС и не вызывал нежелательных побочных реакций (рис. 1).



Рис. 1. Клиническая эффективность галодифа в терапии алкоголизма

Сравнительный анализ уровней стероидных гормонов у больных алкоголизмом и добровольцев из группы контроля показал, что содержание прогестерона в плазме крови было достоверно ниже у пациентов ( $2,65 \pm 0,32^*$  нмоль/л) по сравнению с его концентрацией в контрольной группе ( $3,99 \pm 0,54$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Хроническое злоупотребление алкоголем значительно снижало концентрацию прогестерона в плазме крови у обследованных пациентов. Более выраженные изменения выявлены у больных тувинской этнической принадлежности ( $1,78 \pm 0,23^*$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Прогестерон

является предшественником в цепи биосинтеза прегнан-нейростероидов, сниженный уровень прогестерона ведёт к уменьшению его производных, включая аллопрегнанолон.

Курсовое применение галодифа в течение 21 дня в суточной дозе 300 мг у больных алкоголизмом вызывало редукцию выраженности симптомов, характерных для синдрома отмены алкоголя, приводя к повышению уровня прогестерона в сыворотке крови почти до уровня контрольных значений ( $4,28 \pm 0,63$  нмоль/л – у пациентов после лечения галодифом,  $3,99 \pm 0,54$  нмоль/л – в контроле,  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

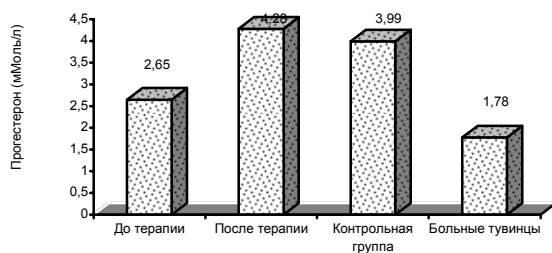


Рис. 2. Уровень прогестерона у больных алкоголизмом

Исследование уровня кортизола выявило значительное повышение уровня данного стероида у больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой добровольцев ( $661,31 \pm 108,27^*$  и  $491,59 \pm 68,23$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ), причём более выраженные изменения обнаружены у больных тувинской национальности ( $874,66 \pm 79,53^*$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). После проведения терапии галодифом уровень кортизола существенно понизился, составив  $478,52 \pm 97,13$  нмоль/л (рис. 3).

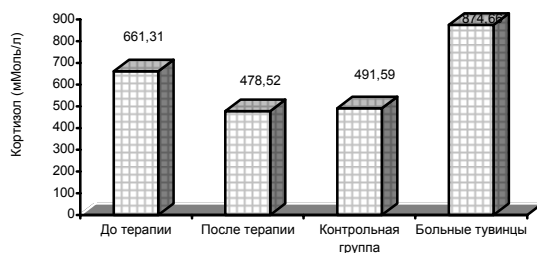


Рис. 3. Уровень кортизола у больных алкоголизмом

Курсовое применение галодифа у больных алкоголизмом снижало уровень кортизола в плазме крови на 138 %, повышало уровень прогестерона на 160 %, приближая их к уровню гормонов у здоровых лиц. Изменение уровней стероидных гормонов в крови больных алкоголизмом отражает нарушение регуляции нейроактивных стероидных гормонов как одного из механизмов развития и формирования алкоголизма.

Гипотеза стимуляции синтеза аллопрегнанолон (АЛ) из прогестерона и истощения депо

прогестерона сходна с концепцией истощения норадреналина в условиях длительной хронической алкоголизации и развития синдрома отмены этанола [2]. Данные, подтверждающие взаимодействие АЛ и этанола с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами, стимулировали ряд исследований, выясняющих потенциальный вклад уровня эндогенного АЛ в эффекты этанола. Исследования R. H. Purdy et al. (1991) установили, что АЛ и аллотетрагидродеоксикортикостерон связывались с высокой аффинностью с ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепиновым рецепторным комплексом, являясь эндогенными аллостерическими модуляторами.

Таким образом, выявленное нами снижение уровня ПГ – основного предшественника нейростероидов в мозге, обладающего анксиолитическим действием на экстрасинаптические ГАМК<sub>A</sub>/БД-рецепторы у больных алкоголизмом, может являться компенсаторным механизмом в условиях дефицита ГАМКергической функции. Повышение метаболизма ПГ приводит к снижению его уровня, возникновению дефицита как самого прогестерона, так и его метаболитов, что может вносить вклад в формирование тревожных, пароксизмальных и компульсивных расстройств, к повышению судорожной готовности, к выраженной вегетативной симптоматике, связанной с дефицитарным состоянием ГАМКергической нейротрансмиссии [32]. Нейростероиды (ПГ и АЛ) являются позитивными ГАМК-агонистами. В условиях дефицита ГАМК при достаточной их концентрации они сами способны стимулировать  $Cl^-$ -ионный ток через экстрасинаптические ГАМК<sub>A</sub>/БДР, обеспечивая тоническое ингибирование, поддерживая необходимые процессы торможения в ЦНС.

В состоянии алкогольной абстиненции развивается дефицит ГАМКергической функции, связанный со снижением чувствительности к ГАМК и агонистам ГАМК и уменьшением уровней прогестерона и его метаболитов – позитивных аллостерических модуляторов, что приводит к формированию симптомов, характерных для синдрома отмены алкоголя. E. Romeo et al. (1996) обнаружили определенную супрессию АЛ в плазме крови пациентов, что соответствует усилению тревоги и депрессии у больных с синдромом отмены. Предварительное введение индометацина и флуоксетина, регуляторов биосинтеза АЛ, приводило к частичному восстановлению концентрации АЛ, при этом отмечалось снижение суммарного балла выраженности симптомов, оцениваемых по шкале тревоги и депрессии Гамильтона у пациентов с синдромом отмены алкоголя [27]. Показано, что алкоголь оказывает цитотоксическое действие, вызывающее достоверное уменьшение объема гиппокампа. В зубчатой извилине в полях CA1 и CA3 гиппокампа уменьшаются размеры тел пирамидных клеток,

развивается атрофия их апикальных дендритов, что ведет к нарушению нормального функционирования лимбической системы и ее связей с другими отделами мозга [33]. Этим деструктивным процессам способствует повышенное содержание кортикостероидов (в основном, кортизола), характерное также для состояний дистресса и депрессивных расстройств и дефицита основного тормозного нейротрансмиттера ЦНС – ГАМК. При аффективных расстройствах и алкоголизме происходит, скорее всего, нарушение механизма отрицательной обратной связи, по которому выделяющийся из надпочечников кортизол тормозит продукцию КРФ, в результате чего содержание КРФ, АКТГ и кортизола аномально увеличивается. В этих условиях запускается сложный каскад внеклеточных и внутриклеточных нейрохимических поражений головного мозга, в том числе при эпилепсии, ишемическом инсульте, нормальном и патологическом старении, приводящих к повреждению клеточных мембран, атрофии синаптических контактов, укорочению дендритов, гибели части нервных и глиальных клеток [14].

Клинические исследования [27] продемонстрировали модуляторную роль нейростероидов и их метаболитов в связи с эффектами потребления этанола, отменой и излечением от зависимости. Данные наблюдения на людях позволяют предположить, что изменение уровней нейростероидов и их метаболизма может представлять перспективу для развития новых подходов в терапии многих аспектов алкоголизма.

В результате проведенных исследований нами установлено, что терапевтический эффект галодифа был выражен при изучении его влияния на интенсивность идеаторного компонента патологического влечения к этанолу. Так, была выявлена редукция патологического влечения к алкоголю во время ААС, наблюдалось ослабление или исчезновение влечения к алкоголю в постабстинентном состоянии, причем в данных наблюдениях больные не были осведомлены (для исключения суггестивного эффекта) о характере действия назначаемого им препарата. Особенно выраженным влияние галодифа на влечение к алкоголю оказалось у больных с компульсивным спонтанным характером актуализации первичного патологического влечения к алкоголю.

Нарушенный гомеостаз нейроактивных стероидов может быть фактором риска для развития психических заболеваний, в частности депрессии, эпилепсии, алкогольной зависимости. И наоборот, психофармакологические препараты, модулирующие активность нейростероидов, могут оказывать клинические эффекты посред-

ством влияния на равновесие нейроактивных стероидов. Разработка новых фармакологических препаратов, влияющих на метаболизм эндогенных нейроактивных стероидов, особенно с учётом индивидуальных особенностей, связанных с этнической принадлежностью, что выражается в более глубоких сдвигах уровней стероидных гормонов, формирующих более высокие риски развития алкогольной зависимости, является значимой стратегией в лечении психических расстройств и алкоголизма.

Клинические исследования показали, что обладающие нормотимическим эффектом препараты могут использоваться в терапии алкоголизма как средства, снижающие патологическое влечение к алкоголю (anticraving effect). Результаты проведенных исследований продемонстрировали положительную перспективу использования противосудорожных средств, обладающих нормотимическим действием, при терапии патологического влечения к алкоголю и депрессивного расстройства у больных алкоголизмом, что согласуется с данными других авторов [5, 21]. У больных с осложненными формами алкоголизма эффективно применение галодифа также в фазе ремиссии при спонтанно возникающем симптомокомплексе нейровегетативных проявлений первичного патологического влечения к этанолу, т. н. сухой абстиненции, для купирования дисфорических расстройств. Тропность к действию антиконвульсантов позволяет отнести его к препаратам с anticraving-эффектом. Последнее определяет целесообразность использования препарата в период стабилизации ремиссии как противорецидивного средства для дезактуализации патологического влечения к алкоголю и превенции срыва. Это позволяет рекомендовать использование препарата не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях как противорецидивное и профилактическое средство.

#### Л и т е р а т у р а

1. *Альтшулер В. Б.* Алкоголизм // Руководство по психиатрии / под ред. А. С. Тиганова. – М. : Медицина, 1999. – Т. 2. – С. 250–338.
2. *Анохина И. П.* Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // Наркология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2008.
3. *Балашов А. М., Панченко Л. Ф.* Аллостерическая регуляция рецепторных систем. 1. Кооперативное взаимодействие и функциональная регуляция // Биомед. химия. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 517–541.
4. *Балашов А. М.* Система ГАМК и алкоголь: существует ли «этанольный рецептор»? (обзор) // Журн. неврологии и психиатрии. – Алкоголизм. Приложение к журналу – 2007. – Вып. 1– С. 56–62.
5. *Бохан Н. А., Ляшенко Г. П., Семке В. А., Агарков А. П., Степанова Л. А.* Применение препарата финлепсин-200 при алкоголизме с коморбидной патологией головного мозга: основные показания и оценка эффективности.

- сти // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 1996. – Вып. 2. – С. 50–62.
6. *Судаков К. В.* Биологические мотивации как основа наркотической зависимости и алкогольного влечения // *Вопр. наркологии.* – 1990. – Вып. 3. – С. 3–14.
  7. *Шушпанова Т. В., Семке В. Я.* Свойства бензодиазепиновых рецепторов центрального и периферического типов в различных структурах головного мозга человека при алкоголизме // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1999. – Т. 127. – Приложение 1. – С. 40–43.
  8. *Шушпанова Т. В., Семке В. Я.* Периферические бензодиазепиновые рецепторы тромбоцитов при алкоголизме // *Журн. неврологии и психиатрии.* – 2006. – № 11 (106). – С. 53–56.
  9. *Begleiter H., Porjesz B., Bihari B. et al.* Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism // *Science.* – 1984. – V. 225. – P. 1493–1496.
  10. *Begleiter H., Porjesz B.* What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1999. – V. 23. – P. 1125–1135.
  11. *Barbaccia M. L., Africano D., Trabucchi M., Purdy R. H., Colombo G., Agabio R., Gessa G. L.* Ethanol markedly increases «GABAergic» neurosteroids in alcohol-preferring rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – V. 384. – R1-R2.
  12. *Bauer L. O.* Predicting relapse to alcohol and drug abuse via quantitative electroencephalography // *Neuropsychopharmacology.* – 2001. – V. 25. – P. 332–340.
  13. *Behar K. L., Rothman D. L., Petersen K. F. et al.* Preliminary evidence of low cortical GABA levels in localized 1H-MR spectra of alcohol-dependent and hepatic encephalopathy patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – V. 156. – P. 952–954.
  14. *Chen H. C., Fares Jr. R. V.* Steroid hormones: interactions with membrane-bound receptors // *Current Biology.* – 1999. – V. 9. – P. 478–481.
  15. *Cohen H. L., Porjesz B., Begleiter H. et al.* Neurophysiological correlates of response production and inhibition in alcoholics // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1997. – V. 21. – P. 1398–1410.
  16. *Criswell H. E., Breese G. R.* A conceptualization of integrated actions of ethanol contributing to its GABA-mimetic profile: a commentary // *Neuropsychopharmacology.* – 2005. – V. 30. – P. 1407–1425.
  17. *Davies M.* The role of GABA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system // *Rev. Psychiatr. Neurosci.* – 2003. – V. 28, N. 4. – P. 263–274.
  18. *Gasior M., Carter R. B., Witkin J. M.* Neuroactive steroids: potential therapeutic use in neurological and psychiatric disorders // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1999. – V. 20. – P. 107–112.
  19. *Gilman S., Koeppe R. A., Adams K. et al.* Positron emission tomographic studies of cerebral benzodiazepine-receptor binding in chronic alcoholics // *Ann. Neurol.* – 1996. – V. 40. – P. 163–171.
  20. *Haenschel C.* Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: a comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – V. 97. – P. 7645–7650.
  21. *Litten R. Z., Allen J. P.* Advances in development of medications for alcoholism treatment // *Psychopharmacol. (Berl.)* – 1998. – V. 139. – P. 20–33.
  22. *McLeod D. R., Foster G. V., Hoehn-Saric R., Svikis D. S., Hipsley P. A.* Family history of alcoholism in women with generalized anxiety disorder who have premenstrual syndrome: patient reports of premenstrual alcohol consumption and symptoms of anxiety // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1994. – V. 18. – P. 664–670.
  23. *Purdy R. H., Morrow A. L., Moore P. H., Paul S. M.* Stress-induced elevation of  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1991. – V. 88. – P. 4553–4557.
  24. *Rangaswamy M., Porjesz B., Chorlian D. B. et al.* Beta power in the EEG of alcoholics. – *Biol. Psychiatry.* – 2002. – V. 52. – P. 831–842.
  25. *Rangaswamy M., Porjesz B., Chorlian D. B. et al.* Resting EEG in offspring of male alcoholics: beta frequencies // *Int. J. Psychophysiol.* – 2004. – V. 51. – P. 239–251.
  26. *Reddy D. S.* Role of neurosteroids in catamenial epilepsy // *Epilepsy Rev.* – 2004. – V. 62. – P. 99–118.
  27. *Romeo E., Brancati A., De Lorenzo A., Fucci P., Furnari C. et al.* Marked decrease of plasma neuroactive steroids during alcohol withdrawal // *Clin. Neuropharmacol.* – 1996. – V. 19. – P. 97–110.
  28. *Rupprecht R., Rammes G., Eser D. et al.* Neuroactive steroids: Mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives // *Trends Neurosci.* – 1999. – V. 22. – P. 410–416.
  29. *Smith S. S., Woolley C. S.* Cellular and molecular effects of steroid hormones on CNS excitability // *Cleve Clin. J. Med.* – 2004. – V. 71 (Suppl. 2). – P. 4–10.
  30. *Strohle A., Romeo E., Di M. F. et al.* Induced panic attacks shift gamma-aminobutyric acid type A receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder: Preliminary results // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – V. 60. – P. 161–168.
  31. *Taber K. H., Hurlley R. A., Abi-Dargham A., Porjesz B.* Cortical inhibition in alcohol dependence // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2000. – V. 12, № 2. – P. 173–176.
  32. *Volkow N. D., Wang G. J., Hitzemann R. et al.* Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics // *Am. J. Psychiatry.* – 1993. – V. 150. – P. 417–422.
  33. *Yan H., Li Q., Madison R., Wilson W. A., Swartzwelder H. S.* Differential Sensitivity of Hippocampal Interneurons to Ethanol in Adolescent and Adult Rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2010. – V. 335, № 1. – P. 51–60.
1. *Altshuler V. B.* Алкоголизм // *Руководство по психиатрии / под ред. А. С. Тиганова.* – М.: Медицина, 1999. – Т. 2. – С. 250–338.
  2. *Anohina I. P.* Osnovnyie biologicheskie mehanizmyi zavisimosti ot psihoaktivnyih veschestv // *Narkologiya: natsionalnoe rukovodstvo / pod red. N. N. Ivantsa, I. P. Anohinoy, M. A. Vinnikovoy.* – М.: GEOTAR – Media, 2008.
  3. *Balashov A. M., Panchenko L. F.* Allostericheskaya regulyatsiya retseptornyih sistem. 1. Kooperativnoe vzaimodeystvie i funktsionalnaya regulyatsiya // *Biomed. himiya.* – 2003. – T. 49, # 6. – S. 517–541.
  4. *Balashov A. M.* Sistema GAMK i alkogol: suschestvuet li «etanolnyiy retseptor»? (obzor) // *Zhurn. nevrologii i psikiatrii.* – Алкоголизм. Prilozhenie k zhurnalul – 2007. – Vyip. 1–S. 56–62.
  5. *Bohan N. A., Lyashenko G. P., Semke V. A., Agarkov A. P., Stepanova L. A.* Primenenie preparata finlepsin-200 pri alkogolizme s komorbidnoy patologiyey golovnogogo mozga: osnovnyie pokazaniya i otsenka effektivnosti // *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii.* – 1996. – Vyip. 2. – S. 50–62.
  6. *Sudakov K. V.* Biologicheskie motivatsii kak osnova narkoticheskoy zavisimosti i alkogolnogo vlecheniya // *Vopr. narkologii.* – 1990. – Vyip. 3. – S. 3–14.
  7. *Shushpanova T. V., Semke V. Ya.* Svoystva benzodiazepinovyih retseptorov tsentralnogo i perifericheskogo tipov v razlichnyih strukturah golovnogogo mozga cheloveka pri alkogolizme // *Byul. eksperim. biologii i meditsiny.* – 1999. – T. 127. – Prilozhenie 1. – S. 40–43.
  8. *Shushpanova T. V., Semke V. Ya.* Perifericheskie benzodiazepinovyie retseptoryi trombotsitov pri alkogolizme // *Zhurn. nevrologii i psikiatrii.* – 2006. – # 11 (106). – S. 53–56.