

На правах рукописи

ЧЕРЕДНИЧЕНКО

Николай Валерьевич

**АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ КАК СРЕДСТВА
ПОДАВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО
ВЛЕЧЕНИЯ К АЛКОГОЛЮ**

14.00.45. - наркология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2002

Работа выполнена в отделении клинических исследований алкоголизма
Научно-исследовательского института наркологии Минздрава России
(директор - член-корреспондент РАМН, профессор Н.Н.Иванец).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук , профессор

В.Б.Альтшулер

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

И.Д.Даренский

доктор медицинских наук

Е.М.Новиков

Ведущая организация:

Московский Научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава России

Защита состоится << 23 >> апреля 2002 г. на заседании
диссертационного совета Д 208.051.01 НИИ наркологии Минздрава России.

Адрес: 121921, Москва, Малый Могильцевский пер., 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ наркологии
(121921, Москва, Малый Могильцевский пер., 3).

Автореферат разослан << 12 >> декабря 2002 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат биологических наук

О.Ф.Львова.

Р 645.021.11 - 52, 0

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы.

Проблемы, связанные с купированием патологического влечения к алкоголю, кардинального и стержневого признака алкоголизма, являются одними из самых актуальных в наркологии. Особенно это касается случаев, когда патологическое влечение к алкоголю отличается большой силой и резистентностью к терапии.

Многочисленные исследования и наблюдения говорят о большом участии эпилептических механизмов в патогенезе и клинических проявлениях алкогольного абстинентного синдрома (Goddard G.V. с соавт., 1969; Ballinger J.C., Post R.M., 1978; Adinoff B. с соавт., 1995), особенно когда он грозит перейти в алкогольный делирий (Lechtenberg R., Wornor T.M., 1990; Booth V.M., 1993; Карташова Е.В., Красильников А.М., 1991). С другой стороны, имеются клинические данные, убедительно свидетельствующие о преемственности и общности симптоматики абстинентных состояний и обострений первичного патологического влечения к алкоголю, об отсутствии принципиальной разницы между первичным и вторичным влечением к алкоголю (Ludwig A.M. с соавт. 1974; Adinoff B. с соавт. 1995; Kaplan R.F. с соавт. 1984, 1985). Исходя из этих соображений, резонно допустить, что эпилептический механизм, играющий столь значительную роль в абстинентных состояниях алкоголизма, участвует, пусть не столь явно, и в генезе первичного патологического влечения к алкоголю. Более того, имеются данные, полученные экспериментальным путем на животных, прямо говорящие о том, что нейрофизиологической основой патологического влечения к алкоголю является пароксизмальный процесс, локализующийся в лимбических структурах головного мозга (Воробьева Т.М., 1982; Backer H.C., Hale R.L., 1993; Veatch L.M., 1995).

В этой связи представляется целесообразным применить антиконвульсанты в качестве средств, подавляющих первичное патологическое

влечение к алкоголю и изучить различные стороны терапевтического действия ряда антиконвульсантов.

Цель исследования.

Изучение эффективности антиконвульсантов в качестве средств подавления первичного патологического влечения к алкоголю.

Задачи исследования.

1. Разработка методики структурно-количественной оценки патологического влечения к алкоголю и его компонентов.
2. Разработка неинвазивного способа электрофизиологической верификации обострений патологического влечения к алкоголю посредством топографического картирования ЭЭГ.
3. Определение клинической эффективности и структуры терапевтического эффекта различных антиконвульсантов в качестве средств подавления первичного патологического влечения к алкоголю.

Научная новизна.

Разработана методика количественной оценки синдрома ПВА и структурных его компонентов, с помощью которой удобно и надежно отслеживается терапевтическая динамика ПВА. Впервые для подавления первичного патологического влечения к алкоголю применен целый класс лекарственных препаратов - антиконвульсанты, установлена их терапевтическая эффективность, определены дифференцированные показания к их назначению. Тем самым создано новое направление исследований, касающихся других антиконвульсантов, различных комбинаций этих препаратов, сроков их применения и др.

На основе метода топографического картирования мозга разработан способ объективной диагностики патологического влечения к алкоголю, выявлены электроэнцефалографические корреляты ПВА, которые подтверждают гипотезу о пароксизмальном процессе в головном мозге как нейрофизиологической базе первичного ПВА у больных алкоголизмом, дают представление о силе и локализации этого патологического процесса.

Практическое значение работы.

Результаты проведенного исследования позволяют:

- 1) использовать разработанный глоссарий для более объективной количественной оценки ПВА в ходе его терапии различными средствами;
- 2) использовать метод топографического картирования мозга (ТКМ) для диагностики обострений ПВА и контроля их лечения;
- 3) использовать антиконвульсанты - финлепсин, дифенин и конвулекс в случаях малокурабельного алкоголизма, когда ведущая роль в развитии болезни принадлежит биологическим факторам;
- 4) изучать другие антиконвульсанты и их комбинации в целях подавления и предупреждения обострений патологического влечения к алкоголю;
- 5) расширить арсенал средств лекарственной терапии алкоголизма.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Антиконвульсанты способны эффективно подавлять состояния обострения первичного патологического влечения к алкоголю, что является принципиально новым путем их использования.
2. Разработанная методика количественной оценки патологического влечения к алкоголю способна правильно оценивать терапевтическую динамику синдрома ПВА в ходе его терапии.
3. Нейрофизиологической основой обострения патологического влечения к алкоголю является пароксизмальная активность в глубоких структурах головного мозга.
4. Метод топографического картирования ООГ может быть использован для дополнительного объективирования ПВА и оценки терапевтических средств его подавления.

Апробация работы.

Материалы диссертации доложены:

1. На симпозиуме "Нейропсихотропные препараты" Москва, 22-23 ноября 1994г.
2. На VII Международной специализированной выставке "Аптека - 2000", 19-23 сентября 2000 г.

3. На заседании проблемной комиссии по наркологии ИИИ наркологии 27 июня 2001 г.

Публикация результатов исследования.

По материалам результатов исследования опубликовано 8 статей, список которых приведен в конце автореферата.

Объем и структура работы.

Работа изложена на 156 страницах машинописного текста и содержит введение, четыре главы, заключение, выводы и указатель литературы (278 наименований, из них 92 отечественных и 186 зарубежных источников). Диссертация иллюстрирована 25 таблицами, 12 рисунками и 4 историями болезни. Во введении изложены актуальность, сформированы цель и задачи исследования, показаны научная новизна и практическая значимость работы. Первая глава содержит аналитический обзор литературы, посвященный проблеме первичного патологического влечения к алкоголю, его биологических механизмах, способам диагностики, количественной оценке и лечению. Во второй главе содержится общая характеристика обследованных больных и методов исследования. В третьей главе приведены результаты клинического исследования терапевтической активности антиконвульсантов - финлепсина, дифенина и конвулекса. Четвертая глава посвящена исследованию ПВА при помощи метода топографического картирования мозга в процессе терапии антиконвульсантами. В заключении и выводах обобщены основные результаты исследования.

Материалы и методы исследования.

В исследование включались находившиеся на стационарном лечении больные алкоголизмом мужчины и женщины с обострениями первичного патологического влечения к алкоголю, которое возникало на фоне полного благополучия по прошествии 10-14 дней после купирования признаков алкогольного абстинентного синдрома. Контингент исследования составил 168 человек, из них - 148 женщины и 20 - мужчины.

Подавляющее большинство обследованных были молодыми: 66,1% - в возрасте до 41 года, от 41 до 50 - 26,2%.

Семейная отягощенность алкоголизмом среди родственников первой степени родства была высока и составляла 58,93% (99 человек). У 30 человек (17,86%) страдали алкоголизмом деды и/или бабки, т.о., в целом наследственность была отягощена алкоголизмом у 76,8% наших больных. Кроме того, у 19 человек (11,32%) наследственность была отягощена психической патологией родителей, у 8 человек (4,76%) - психической патологией у дедов и/или бабок).

Из преморбидных характерологических особенностей на первом месте по частоте встречаемости были личности синтонные (31,55%) и истероидные (25%), затем следовали неустойчивые 19,64%, эпилептоидные 19,64%, тревожно-мнительные (3%) и эмоционально-лабильные (3%).

Алкоголизм 1-2 стадии был диагностирован у 9 больных (5,4%), 2 стадии - у 137 больных (81,6%), 2-3 стадии - у 19 больных (11,3%), 3 стадии - у 3 больных (1,8%).

У 54,8% (92 человека) отмечалось прогрессивное течение алкоголизма, у 36,3% (61 человек) - среднепрогрессивное и у 8,9% (15 человек) - малопрогрессивное.

Сомато-неврологическая патология в той или иной степени присутствовала у всех больных. В частности, алкогольная кардиомиопатия отмечена у 36,9%, затем следовали алкогольный гепатит -26,2%, гастрит и язвенная болезнь -22,0%.

Признаки неврологической патологии были зарегистрированы у 139 человек (82,74%). Среди них у 72 человек отмечалось изменение поверхностной болевой чувствительности. У 52 (30,95%) - асимметрия черепно-мозговой иннервации, у 57 (33,93%) изменения сухожильных и периостальных рефлексов, у 41 (24,4%) - снижение брюшных рефлексов, у 23 (13,69%) - нарушение статики.

У 92 человек (54,8%) имелся псевдозапойный тип злоупотребления алкоголем, у 11 (6,6%) - истинные запои, у 39 (23,2%) - постоянный тип, у 24 (14,3%) - перемежающийся тип и у 2 (1,2%) - частые однодневные эксцессы.

У 69,9% (117 человек) имели место те или иные признаки социального снижения.

До поступления в клинику НИИ наркологии 78,6% (132 человека) уже обращались за помощью к наркологам, из них 25% (33 человека) - несколько раз. У 52,3% (69 человек) больных ремиссий не было, у 14,4% (19 человек) ремиссии - до 3 месяцев, у 13,6% (18 человек) - ремиссии до 6 месяцев, у 6,1% (8 человек) - ремиссии до 1 года и у 13,6% (18 человек) - ремиссии более года.

Приведенная общая характеристика контингента больных указывает на наличие ряда особенностей данной группы, а именно:

1. Высокая отягощенность наследственности по алкоголизму и психическим заболеваниям.
2. Преобладание прогрессивного темпа алкоголизма у данной группы больных.
3. Малая курабельность, высокая частота безремиссионного течения, преобладание коротких ремиссий после лечения.
4. Выраженность социальных последствий вследствие болезненного пристрастия к алкоголю.
5. Высокая частота сомато-неврологической патологии.

Все это позволяет говорить о тяжелом течении заболевания у данной группы больных.

Определение эффективности тех или иных средств лечения, применяемых для подавления патологического влечения к алкоголю, требует преодоления субъективизма и вольной трактовки степени выраженности ПВА. С этой целью нами был разработан специальный инструмент количественной оценки, т.е. измерения силы ПВА. При его создании учитывалось наличие в структуре синдрома ПВА четырех компонентов - аффективного, вегетативного, индаторного и поведенческого (Альтшулер В.Б. 1985). Производить измерение силы ПВА мы намеревались не только по отношению к данному явлению в целом,

но и в пределах каждого из названных компонентов, т.е. структурно. Нашей целью было обеспечить определение "локализации" (в рамках синдрома ПВА) действия отдельных препаратов, иными словами - дифференцированных показаний к их применению.

Все компоненты синдрома ПВА определяют соответствующие им ряды симптомов. Эти симптомы предметно описываются и располагаются в порядке нарастания тяжести состояния, которое они отражают. Кроме того, внутри каждого компонента ПВА могут существовать относительно самостоятельные симптоматические линии, которые требуют особого описания и измерения (например, в рамках аффективного компонента - депрессия, тревога, дисфория, эмоциональная лабильность). Таким образом, инструмент измерения силы ПВА представляет собой своеобразный глоссарий, содержащий формализованные описания симптоматики, оцененные в баллах тяжести. В окончательном варианте глоссарий имеет следующий вид:

АФФЕКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ.

1. Субдепрессивное состояние.

- | | |
|--|---------|
| а.) пасмурный внешний вид, пассивность, неразговорчивость..... | 1 балл |
| б.) избегает общения из-за отсутствия интереса. Жалобы на скуку, однообразие жизни. Избегает всякой деятельности. Медлительность, вялость. Фиксация на жизненных невзгодах и понесенных обидах..... | 2 балла |
| в.) подавленность, жалобы на плохое настроение, безразличие к окружающему, утрату эмоциональных контактов, нежелание чем-либо заниматься. Стремление залеживаться в постели. Перестают следить за собой, становятся неряшливыми..... | 3 балла |

2. Тревога.

- | | |
|---|---------|
| а.) озабоченность по различным конкретным поводам..... | 1 балл |
| б.) мрачные предчувствия, пугающая неопределенность будущего, неуверенность в собственных силах..... | 2 балла |
| в.) напряженное ожидание надвигающегося срыва. Ощущение беспомощности. Не находят себе места, неуспокоены, назойливы..... | 3 балла |

3. Эмоциональная лабильность.

- | | |
|--|---------|
| а.) слезы и омраченность только при обсуждении неприятных для больного вопросов. Перепады настроения незначительны и непродолжительны..... | 1 балл |
| б.) взволнованность и слезы в течение всей болезни и некоторое время после нее..... | 2 балла |
| в.) обидчивость, капризность, слезливость в течение всего дня..... | 3 балла |

4. Дисфория.

- | | |
|---|---------|
| а.) недовольство, ворчливость, угрюмый вид, мрачное настроение..... | 1 балл |
| б.) напряженность, раздражительность, ощущение внутреннего дискомфорта..... | 2 балла |
| в.) подавленность, напряженность, взрывчатость, агрессивность..... | 3 балла |

АЛКОГОЛЬНЫЕ СНОВИДЕНИЯ.

- | | |
|---|---------|
| а.) спокойная констатация сновидения с алкогольной тематикой. Могут быть трудности при его воспроизведении..... | 1 балл |
| б.) яркое алкогольное сновидение, оставляющее сильное впечатление. Оживление мимических реакций при воспроизведении содержания сновидения | 2 балла |
| в.) яркие будоражащие "алкогольные" сновидения, частые пробуждения | 3 балла |

ИДЕАТОРНЫЙ КОМПОНЕНТ.

1. Симптоматика, отражающая отношение к алкоголю.

- | | |
|--|---------|
| а.) эпизодически появляющиеся мысли (воспоминания) о спиртном..... | 1 балл |
| б.) частые возвращения к мыслям о спиртном..... | 2 балла |
| в.) постоянные размышления о спиртном..... | 3 балла |

2. Симптоматика, отражающая отношение к болезни и лечению.

- | | |
|--|---------|
| а.) формальная критика к болезни, сомнения в необходимости лечения..... | 1 балл |
| б.) частичная критика к болезни, мнение о нецелесообразности дальнейшего лечения..... | 2 балла |
| в.) отсутствие критики к болезни, уверенность в ненужности и бессмысленности лечения | 3 балла |

ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ.

- | | |
|---|---------|
| а.) смакование алкогольной тематики в беседах. Гиперактивность и хлопотливость в попытках отвлечься от мыслей о спиртном. Просьбы о дополнительном лечении. Горячность, показной пафос в осуждении пьянства. Несобранность, забывчивость, непоседливость. Мимические реакции при беседе о спиртном | 1 балл |
| б.) стремление уклониться от лечения. Недовольство режимом, желание ускорить выписку из больницы. Изменение круга общения (общение с больными, не настроенными на лечение). Неустойчивость и непоследовательность в повседневных делах. Суеязность, рассеянность. Не сразу включаются в беседу. Медленно осмысливают вопросы. С трудом переключаются на другие темы | 2 балла |
| в.) враждебность, оппозиционность к лицам, навязывающим трезвость. "Эксперименты" с алкоголем. Обращения с жалобами на тягу к спиртному. Стремление немедленно выписаться под всякими предлогами или без них | 3 балла |

В качестве показателя объективности и валидности данной методики можно привести факт успешного ее использования другими исследователями (Дубинина Л.А., Ерышев О.Ф. 1996; Тетенова Е.Ю., 2002).

Изучение церебральных механизмов патологического влечения к алкоголю осуществлялось с помощью метода топографического картирования ЭЭГ (ТКМ). Смысл применения ТКМ для нашего исследования состоял в выявлении у больных алкоголизмом во время обострения патологического влечения к алкоголю медленнo-волновой активности в дельта- и тета-диапазонах, особо интересовавшей нас своей близостью к пароксизмальной. Её далеко не всегда можно визуально определить при рутинном анализе ЭЭГ.

Причинами, по которым особое внимание было уделено медленнo-волновой активности мозга, являются следующие: во-первых, дельта-ритм оказался наиболее чувствительным коррелятом ПВА; во-вторых, дельта-ритм по своим волновым параметрам соответствует пароксизмальной активности, которая являлась предметом нашего особого интереса; в третьих, дельта-ритм отражает участие лимбико-ретикулярного комплекса, тесно связанного с ПВА.

Компьютерная программа "Нейрокартограф", разработанная в Институте ВНЦ РАН, позволяет усреднить показатели ЭЭГ отдельных больных с обострениями ПВА и получить групповые характеристики фона и реакций ЭЭГ на стимулы. При этом ЭЭГ автоматически анализируется; из нее "извлекаются" колебания в интересующем исследователя диапазоне частот (в нашем случае это дельта-диапазон) и затем представляются на экране дисплея в виде участков поверхности мозга, окрашенных в различные цвета - в зависимости от мощности изучаемой активности, начиная с нулевой (синий цвет) и кончая максимальной, 20 мкВ²/Гц (красный цвет). Таким образом, одновременно с абсолютными показателями мощности можно наблюдать локализацию и распространенность дельта-активности.

Результаты исследования.

Проведенное клинико-терапевтическое исследование показало высокую эффективность антиконвульсантов - карбамазепина (финлепсин), вальпроата натрия (конвулекс) и дифенина, примененных в качестве средств подавления первичного патологического влечения к алкоголю.

Финлепсин применялся для купирования развернутого синдрома обострения патологического влечения к алкоголю у 93 больных алкоголизмом. Суточная доза препарата колебалась в пределах от 200 мг до 1000 мг, она обычно делилась на 2-3 приема. Явный терапевтический эффект отмечался у 76 человек (81,7%) и наступал обычно довольно быстро - в течение 1-3 суток; за этот период, как правило, удавалось добиться полного подавления патологического влечения к алкоголю либо значительного улучшения состояния (см таб. 1).

Таблица 1. Количественная оценка терапевтической динамики синдрома ПВА при лечении Финлепсином.

(В таблице приведены средние арифметические и стандартное отклонение).

Компоненты ПВА	до лечения	1 сутки	2 сутки	3сутки	4 сутки
Аффективный	1,54±0,63	0,51±0,72*	0,41±0,70	0,19±0,50*	0,15±0,40
Поведенческий	2,02±0,76	2,00±0,74	0,63±0,94*	0,51±0,90	0,34±0,79
Идеаторный	1,44±0,54	1,19±0,72*	0,67±0,73*	0,37±0,66*	0,29±0,61
С-м ПВА в целом	5,84±2,82	3,63±2,82*	2,03±2,83*	0,94±1,82*	0,77±1,62*

Примечание. * $p < 0,05$; сравнение с предыдущим днем.

Наиболее рельефно благоприятные сдвиги при лечении финлепсином проявлялись в сфере аффективных нарушений, которые находятся как бы "на фасаде" патологического влечения к алкоголю. Кроме того, быстро нормализовался сон, исчезали алкогольные сновидения. В определенной мере удавалось купировать и психопатоподобные расстройства в рамках болезненного влечения к алкоголю (конфликтность, недовольство режимом, стремление к досрочной выписке, уклонение от лечения, враждебность к тем, кто "навязывает" трезвость и др.). Большую податливость к действию финлепсина обнаруживает

так называемое "алкогольное мышление" - в том случае, если оно является компонентом патологического влечения к алкоголю: быстро наступают благоприятные перемены в точках зрения и суждениях о пьянстве, отражающих наличие тяги к алкоголю.

Дифенин наиболее эффективен был при купировании обострений патологического влечения к алкоголю в тех случаях, когда в состоянии больных преобладали апатическая депрессия, дисфория, а также эмоциональная лабильность. Положительная динамика отмечалась у 26 больных (83,9%) уже со второго дня лечения: у больных с преобладанием депрессивных расстройств наблюдалось выравнивание настроения, а у больных с дисфорическими расстройствами наступало общее успокоение, они становились доступными рациональной психотерапии, у них редуцировались психопатоподобные нарушения. У всех больных улучшался сон и аппетит. Полное купирование обострения патологического влечения к алкоголю происходило за 2-4 суток.

Таблица 2. Количественная оценка терапевтической динамики синдрома ПВА при лечении Дифенином.

(В таблице приведены средние арифметические и стандартное отклонение).

Компоненты ПВА	до лечения	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки
Аффективный	1,88 ± 0,60	0,71 ± 0,59*	0,47 ± 0,62	0,12 ± 0,33	0,12 ± 0,33
Поведенческий	2,00 ± 0,70	2,00 ± 0,89	0,55 ± 0,93*	0,36 ± 0,81	0,36 ± 0,81
Идеаторный	2,00 ± 0,86	1,50 ± 0,89	1,00 ± 1,03	0,60 ± 1,40	0,5 ± 1,15
С-м ПВА в целом	7,56 ± 2,99	4,43 ± 1,82*	2,30 ± 2,22*	0,95 ± 2,33*	0,95 ± 2, 28

Примечание. * $p < 0,05$; сравнение с предыдущим днем

Препарат оказался не эффективным в тех случаях, когда на первом плане в структуре патологического влечения к алкоголю выступали грубые психопатоподобные расстройства с расторможенностью, возбуждением, полным отсутствием критики к болезни.

Коввулкс (депакин) назначался 44 больным в суточной дозе от 300 до 1200 мг, разделенной на 3-4 приема. Купирующий эффект наблюдался у 33 человек

(75%). Положительный результат в виде подавления патологического влечения к алкоголю с нормализацией психического состояния чаще отмечался при преобладании в структуре влечения подавленности, тревоги, неустойчивости настроения, внутреннего дискомфорта; купировались также состояния с раздражительностью, конфликтностью и истерическими реакциями. Лечебный эффект возникает, как правило, к 2-3 дню приема препарата. Малоэффективно использование конвулекса для лечения больных с преобладанием в структуре патологического влечения грубых дисфорий, возбужденности, ажитации, т.е. отрицательного эмоционального фона, окрашенного возбуждением. Особенно это касается пациентов со значительной давностью заболевания, выраженной алкогольной деградацией и постоянным пьянством. В большинстве же случаев данный препарат оказывает отчетливое купирующее воздействие при обострениях патологического влечения к алкоголю; при этом, кроме стабилизации настроения, у больных улучшается и общее самочувствие, налаживается сон, они испытывают ощущение подъема и бодрости, пропадают тягостные раздумья и сомнения, полностью исчезает "тяга". Каким-либо осложнений лечение конвулексом не вызывает (см. таб. 3).

Таблица 3. Количественная оценка терапевтической динамики синдрома ПВА при лечении Конвулексом.

(В таблице приведены средние арифметические и стандартное отклонение).

Компоненты ПВА	До лечения	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки
Аффективный	1,56 ± 0,58	0,78 ± 0,58*	0,70 ± 0,61	0,37 ± 0,49	0,33 ± 0,48
Поведенческий	1,89 ± 0,96	1,89 ± 0,96	0,44 ± 0,62*	0,39 ± 0,61	0,22 ± 0,55
Идеаторный	1,81 ± 0,80	1,42 ± 0,70	1,08 ± 0,84	0,69 ± 0,97	0,69 ± 0,97
С-м ПВА в целом	6,58 ± 3,20	4,68 ± 2,26*	2,96 ± 2,00*	1,61 ± 1,74*	1,67 ± 1,59

Примечание. * $p < 0,05$; сравнение с предыдущим днем.

Конвулекс в первую очередь оказывает благотворное влияние на аффективный компонент ПВА: в течение первых суток интенсивность аффективных нарушений снижалась в два раза. Отмечен несколько отставленный эффект в отношении идеаторного компонента. Плавно снижалась

интенсивность поведенческого компонента. Медленнее, чем при применении финлепсина и дифенина, нормализовался сон. К исходу четвертых суток можно констатировать значительное угасание всех составляющих симптомокомплекса ПВА.

Несмотря на различные механизмы действия перечисленных антиконвульсантов, все они оказывают однонаправленный эффект - подавляют патологическое влечение к алкоголю. Причем, все антиконвульсанты в первую очередь оказывают влияние на аффективный компонент и нередко сопутствующие ему нарушения сна; далее следуют идеаторный и поведенческий компоненты.

Надо отметить, что самые быстрые и заметные изменения в психическом статусе больных отмечались в случаях применения финлепсина. Из этого следует, что финлепсин является более предпочтительным препаратом из всех исследованных при купировании состояний обострения ПВА.

Во время выраженного обострения ПВА фоновая дельта-активность представляла собой локус с максимальной мощностью $13,3 \text{ мкВ}^2/\text{Гц}$, расположенный в затылочной области справа. Около 30% площади скальпа занимала медленно-волновая активность мощностью до $10 \text{ мкВ}^2/\text{Гц}$. Предъявление нейтрального обонятельного (парфюмерного) стимула приводило к небольшому уменьшению дельта-активности как по абсолютному значению (максимальная мощность снизилась до $10 \text{ мкВ}^2/\text{Гц}$), так и по зоне распространности.

Предъявление алкогольного обонятельного раздражителя приводило к немедленному резкому увеличению дельта-ритма до максимального значения. При этом максимальное значение интенсивности и соответствующий ему красный цвет на картограмме занимает около 50% поверхности скальпа и локализуется в областях, где он раньше отсутствовал - затылочных, темных и отчасти лобных.

После купирования клинических проявлений ПВА и стабилизации состояния больных (39 человек) усредненное максимальное фоновое значение

дельта-ритма резко уменьшилось. Характеризующий это голубой цвет занимает ограниченное место в затылочной области и в прилегающих зонах парietальных областей. В ответ на нейтральный раздражитель отмечалось небольшое увеличение интенсивности медленно-волновой активности, которое носило ограниченный характер. Предъявление алкогольного раздражителя меняло картину незначительно.

Очевидная разница между ответами на алкогольные раздражители до и после лечения обусловлена терапевтическим эффектом антиконвульсантов. Во время манифестации ПВА специфический алкогольный раздражитель вызывал немедленную мощную разлитую "вспышку" дельта-активности. После лечения реакция на тот же раздражитель практически отсутствовала или носила ограниченный характер. Она сравнима с таковой в ответе нейтральный раздражитель.

В группе больных, где эффект от применения антиконвульсантов отсутствовал (11 человек), медленно-волновая активность при предъявлении специфического алкогольного раздражителя сохраняла свою высокую реактивность, увеличиваясь так же, как и до лечения. Таким образом, существуют четкие корреляции между выраженностью клинических проявлений ПВА и интенсивностью вызванной медленно-волновой активности, которые имеют закономерный характер. Найденные соотношения подтверждают гипотезу о пароксизмальном процессе в лимбических структурах головного мозга как нейрофизиологической базе ПВА у больных алкоголизмом и делают применение антиконвульсантов более обоснованным.

Применение антиконвульсантов в качестве средств подавления патологического влечения к алкоголю дало неодинаковые результаты. В одних случаях удавалось в короткий срок полностью купировать болезненные проявления, в других случаях эффект был неполным, в третьих положительной динамики не отмечалось. Соответственно этому были выделены три группы больных. Первую группу составили случаи с хорошим эффектом (114 человек), вторую - с неполным эффектом (22 человека), в третью группу вошли случаи с

отсутствием эффекта (33 человека). Эффект оценивался как неполный, если препарат значительно снижал интенсивность влечения в первые дни, но отдельные признаки влечения продолжали иметь место спустя 4-5 дней после начала терапии. Надо отметить, что выделение группы с отсутствием эффекта во много условно, поскольку снижение интенсивности ПВА имело место и в этой группе, но происходило оно гораздо медленнее, чем в других.

Для выявления факторов, определяющих неэффективность использования антиконвульсантов, сравнивались по многим параметрам преморбида и клиники заболевания две противоположные группы - группа с хорошим эффектом (первая группа) и группа с отсутствием эффекта (третья группа).

Анализ семейной отягощенности алкоголизмом и психическими заболеваниями показал следующее. Алкоголизм родителей у больных первой группы отмечался несколько реже - в 54,4%, в третьей группе - у 60,6% ($p>0,05$). Несколько чаще пациенты первой группы сообщали об алкоголизме дедов и бабок - 17,5% против 12,1% в третьей ($p>0,05$). Психическая патология у родителей в первой группе встречалась только в 6,1% случаев, тогда как в третьей группе почти в три раза чаще - в 18,2% ($p<0,05$).

Менструация у женщин в обеих группах начинались примерно в одном возрасте - в первой группе в 13,3 года, в третьей - в 13,6 ($p>0,05$). К моменту исследования 13,2% больных первой группы отмечали нерегулярность менструального цикла; в третьей группе эта доля была почти в три раза выше и составляла 36,3% ($p<0,05$). Помимо этого, в третьей группе чаще прослеживалась связь появления патологического влечения к алкоголю с наступлением менструаций - у 12,1%; в первой группе - у 2,6% ($p<0,05$).

В значительном количестве случаев страдала сексуальная сфера женщин в обеих группах. Так, гармоничные половые отношения наблюдались только у 46,6% больных первой группы и у 30,3% больных третьей группы ($p<0,05$). Помимо этого, в третьей группе чаще отмечались беспорядочные половые связи (42,4%), излишества (3,0%) и сексуальная неудовлетворенность (12,1%); в первой

группе, соответственно, 14%, 1,8% и 10,5% ($p < 0,05$). Больные первой группы несколько чаще жаловались на дефицит сексуальных отношений (16,7%), в третьей подобного рода жалобы предъявляли 12,1% больных ($p > 0,05$).

Среди характерологических особенностей в первой группе преобладали черты синтонные (37,7%), истерические (21%) и неустойчивые (20,2%). В третьей группе синтонные черты встречались в 3 раза реже - у 9,1% больных ($p < 0,05$). Достоверно чаще встречались в третьей группе истерические личности - в 45,5% больных. Отмечалась также тенденция к преобладанию эпилептоидных черт характера у больных третьей группы, однако межгрупповые различия недостоверны.

В группе с отсутствием эффекта достоверно раньше начинается этап систематического употребления спиртного - в 23 года, в группе с хорошим эффектом - в 26 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что формирование алкоголизма во всех 3-х группах характеризовалось высокопрогредиентным темпом. Не наблюдалось достоверных различий по таким параметрам, как длительность этапа систематического употребления спиртного, возраст формирования первой и второй стадий алкоголизма, длительность заболевания.

В картине алкогольного абстинентного синдрома у обеих групп в равной степени широко были представлены вегетативные нарушения в виде слабости, тремора, потливости, повышения артериального давления. Среди вегетативных расстройств в третьей группе достоверно чаще отмечались сердцебиения - 84,8% против 68,4% в первой ($p < 0,05$).

Что касается аффективной составляющей ААС, то различия оказались неоднородными. Так, тревога отмечалась несколько чаще у больных первой группы - 59,7% против 42,2% в третьей ($p > 0,05$), дисфория достоверно чаще встречалась у больных третьей группы - 36,4% против 19,3% в первой ($p < 0,05$). Значительно чаще больные алкоголизмом третьей группы сообщали о наличии у них суицидальных мыслей и попыток (30% против 10,5%; $p < 0,05$). Наличие суицидальных тенденций в данном случае отражает глубину психопатологических расстройств.

Абстинентные висцеральные расстройства имели место чаще у больных третьей группы. Они чаще испытывали тошноту (66,7 % против 57,9% в первой группе), рвоту (51,5% против 38,6%), боли в животе (24,2% против 11,4%), что свидетельствует о более тяжелой токсикогенной патологии у больных третьей группы.

Нравственно-этические признаки алкогольной деградации, которые часто являются прямым отражением патологического влечения к алкоголю (Альтшулер В.Б.1995), несколько чаще встречались в группе с отсутствием эффекта и составляли 90,9% против 87,6% в первой ($p>0,05$). Достоверно чаще в третьей группе встречались такие признаки нравственно-этического снижения, как эгоизм (39,4% против 15,9 % в первой), лживость (39,4% против 16,8%), сексуальная распущенность (27,3% против 10,6%), паразитизм (30,3% против 14,4%), раздражительность (69,7% против 53,1%), а также заострение преморбидных черт характера (66,7% против 7,8%).

Указанные различия свидетельствуют о том, что резистентность к терапии антиконвульсантами, обнаруженная у некоторых больных алкоголизмом, имеет глубокие биологические основания, которые оказывают влияние на гормональную сферу, на психический склад, на течение и курбельность алкоголизма. Существование этих биологических основ нуждается в специальном изучении, без него терапевтические успехи остаются недостаточными.

С помощью предлагаемой методики количественной оценки первичного ПВА стало возможным выделение полярных групп, различающихся терапевтической динамикой ПВА. Обнаруженные таким образом полярные группы по другим существенным параметрам алкоголизма вполне соответствуют описанию в научной литературе полярных типов течения заболевания (А.Г.Врублевский 1989; Н.Н.Иванец, Л.М. Савченко 1996; С.Р. Cloninger 1987; Th. Vabor, 1992).

ВЫВОДЫ.

1. Антиконвульсанты - финлепсин (карбамазепин), конвулекс (вальпроат натрия), дифенин (дифенил-гидантонин) - эффективно подавляют (купируют) обострения первичного патологического влечения к алкоголю (ПВА) у больных алкоголизмом, в том числе - при малокурабельном характере заболевания.

2. Общим для всех антиконвульсантов в структуре их терапевтического действия является порядок наступления положительных сдвигов в структуре синдрома патологического влечения к алкоголю: в первую очередь редуцируется аффективный компонент, затем - идеаторный и поведенческий.

3. Различия в структуре терапевтического эффекта изученных антиконвульсантов заключается в следующем: дифенин наиболее эффективен в случаях, когда в состоянии больных преобладают апатическая депрессия, дисфория, эмоциональная лабильность, и неэффективен при наличии расторможенности, возбуждения и грубых психопатоподобных расстройств; конвулекс более эффективен в случаях преобладания тревоги, чувства внутреннего дискомфорта, истерических реакций и малоэффективен при ажитации, взбудораженности и бессоннице; финлепсин обладает универсальными терапевтическими свойствами.

4. Полное отсутствие терапевтического эффекта антиконвульсантов как средств подавления первичного ПВА наблюдается редко, в 20% случаев; при этом больные характеризуются отягощенной психическими заболеваниями наследственностью, ранним началом систематического злоупотребления алкоголем, суицидальными тенденциями при опьянении и абстинентных состояниях, быстрым развитием морально-этического снижения.

5. Электрофизиологическим коррелятом ПВА является медленно-волновая активность в дельта-диапазоне, имеющаяся в составе нативной ЭЭГ. При обострениях ПВА она усиливается, особенно в ответ на специфический алкогольный стимул; после купирования обострения ПВА в ходе лечения антиконвульсантами дельта-активность исчезает и не вызывается.

6. Топографическое картирование ЭЭГ может быть использовано для селективного изучения дельта-активности, которая по своим волновым

характеристикам и по реакции на действие антиконвульсантов близка к пароксизмальной. Регистрация мощности и распространенности дельта-активности позволяет объективизировать ПВА и терапевтический эффект средств его подавления.

7. Разработанный на основе специального глоссария метод объективной количественной оценки ПВА позволяет измерять не только силу ПВА в целом, но и соотношения его компонентов в процессе лечения, что дает возможность изучать структуру терапевтического действия различных средств, применяющихся для подавления ПВА.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Н.В.Чердниченко, В.Б.Альтшулер. Количественная оценка структуры и динамики патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом. //Журн. Вопросы наркологии, -1992, -N.3-4. -С.14-17.
2. В.Б.Альтшулер, А.Я.Бурлаков, С.Л.Кравченко, О.О.Павлова, В.А.Плетнев, В.А.Пузиенко, Е.П.Соколова, Н.В.Чердниченко. Противосудорожные средства в терапии алкоголизма: новый подход. //Журн. Вопросы наркологии, -1992, -N 3-4. -С.47-51.
3. Г.Н.Лакоза, Н.В.Чердниченко, С.Л.Кравченко, В.Б.Альтшулер. Гормональный статус у больных алкоголизмом женщин при обострении патологического влечения к алкоголю. //Материалы международной научной конференции. Гродно, 1993. Часть 2. Стр. 374-375.
4. В.Б.Альтшулер С.Л.Кравченко Н.В.Чердниченко. Топографическое картирование мозга как метод изучения антиконвульсантов в качестве средств подавления патологического влечения к алкоголю. //Человек и лекарство. II Российский национальный конгресс 10-15 апреля 1995 г.; тезисы докладов. М., "Фарммединфо". - 1995.-С.301.
5. С.Л.Кравченко, Н.В.Чердниченко. Перспективы использования метода топографического картирования ЭЭГ в клинике алкоголизма. XII съезд психиатров России 1-4 ноября 1995 г. (Материалы съезда). Российское общество психиатров. Стр. 743-744.
6. С.Л.Кравченко, Н.В.Чердниченко. Опыт применения финлепсина для подавления патологического влечения к алкоголю. //Нейропсихотропные

- препараты; Сб. докл. симпозиума. Москва 22-23 ноября 1994г. Arzneimittelwerk Dresden GmbH, НИИ фармакологии АМН РФ. М.,1995.- С.149 -153.
7. Altshuler V.B., Kravchenko S.L., Cherednichenko N.V. Pharmacotherapy of craving for alcohol. European congress of World Psychiatric Association: Neurosciences, psychopharmacology and biological psychiatry. Geneva, 1997.- P.206.
8. В.Б.Альтшулер, С.Л.Кравченко, Н.В.Череди́ченко. Способ диагностики патологического влечения к алкоголю. Патент на изобретение N 2139674. 1996.