

Антипсихотики увеличивают потребление алкоголя у крыс с экспериментальной шизофренией

КУЧЕР Е.О.^{1,2}

к.м.н., ст.н.с., доцент

ЕГОРОВ А.Ю.^{1,2,3}

д.м.н., профессор, заведующий лабораторией; e-mail: draegorov@mail.ru

ЧЕРНИКОВА Н.А.¹

к.б.н., н.с.

ДОРОФЕЙКОВА М.В.^{1,2}

м.н.с., клинический ординатор

1 — ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, лаборатория нейрофизиологии и патологии поведения; г. Санкт-Петербург, Мориса Тореза, д. 44;

2 — Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра психиатрии и наркологии, Санкт-Петербург

3 — Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.М.Мечникова, Санкт-Петербург

В эксперименте было оценено влияние антипсихотиков на поведение животных с экспериментальной шизофренией, подвергшихся полупринудительному спаиванию. Найдено, что антипсихотики усиливают предпочтение алкоголя. Введение галоперидола вызывает максимальное снижение поведенческой активности как у интактных крыс, так и у крыс с экспериментальной шизофренией. Полученные нами результаты подтверждают точку зрения об отсутствии антикрейвингового эффекта антипсихотиков.

Ключевые слова: экспериментальная шизофрения, коморбидная патология, антипсихотики.

Введение

Более одной трети пациентов, страдающих шизофренией, имеет алкогольную зависимость и преобладание алкоголиков среди них в 2,7—4 раза выше, чем в целом в популяции [1, 4, 15, 19]. Исследование, проведенное Московским НИИ психиатрии при изучении контингента больных шизофренией, зарегистрированных в психоневрологических диспансерах г. Москвы, показало, что в 12,2% всех случаев шизофрении отмечается ее сочетание с алкоголизмом [2].

Употребление алкоголя больными шизофренией связано с увеличением частоты и продолжительности госпитализаций, увеличением резистентности к лечению и ухудшением социального статуса [22]. Такие пациенты часто преждевременно выбывают из лечения, особенно когда оно не связано с госпитализацией. Пациенты, имеющие двойной диагноз, сталкиваются с предубеждением и стигматизацией со стороны других специалистов, оказывающих помощь [13].

Другой проблемой пациентов с коморбидными расстройствами является низкий комплаенс. Они нерегулярно принимают лекарства, часто снижают дозировки или вовсе отменяют прием препарата во время употребления алкоголя, не информируя об этом врача. Пациенты с двойным диагнозом поч-

ти всегда исключаются из клинических исследований новых препаратов: из исследований лекарств для лечения шизофрении — из-за злоупотребления алкоголем; из исследований лекарств для лечения зависимости — как пациенты, страдающие шизофренией [13].

Несмотря на значимость проблемы, количество исследований, посвященных поиску эффективной терапии для пациентов с шизофренией, злоупотребляющих алкоголем, явно недостаточно.

Scheller-Gilkey и др. [21] показали, что атипичные антипсихотики по сравнению с типичными у пациентов с двойным диагнозом связаны с более низким риском злоупотребления алкоголем и не отличаются по влиянию на проявление негативных и позитивных симптомов, депрессии, экстрапиримидных расстройств.

Наиболее убедительные данные получены в отношении клозапина и снижения употребления алкоголя. В работе Zimmet и соавт. [23] было продемонстрировано, что прием клозапина приводит к сокращению употребления алкоголя у 83% пациентов с двойным диагнозом. Имеется взаимосвязь между сокращением приема алкоголя и редукцией клинической симптоматики. Drake и др. [14] обнаружили, что у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством при приеме клозапина сокращается тяжесть и число дней употребления

алкоголя, и это сокращение связано с уменьшением проявлений анергии, но не с проявлениями позитивной симптоматики. В одном исследовании было также показано, пациенты, получавшие лечение клозапином, достоверно меньше возобновляли употребление алкоголя, чем пациенты, получавшие лечение рисперидоном [14].

Кроме того было подтверждено [12], что прием клозапина приводит к редукции психопатологической симптоматики и улучшению социального функционирования в той же степени, что и у пациентов, не страдающих от злоупотребления алкоголем. Kim и др. [17] обнаружили, что среди пациентов, получавших лечение клозапином, было меньше количество регоспитализаций, чем среди пациентов, получавших лечение рисперидоном.

К сожалению, клозапин обладает серьезными побочными эффектами, требует регулярного контроля клинической формулы крови и при передозировке может вызвать тяжелые отравления, особенно при совместном употреблении с алкоголем. Именно поэтому многие врачи избегают назначения клозапина пациентам с шизофренией, имеющим проблемы с алкоголем.

Менее очевидные результаты получены при применении оланзапина у пациентов с коморбидными расстройствами. Littrell и др. [20] показали, что применение оланзапина улучшает как течение психоза, так и алкогольной зависимости.

Одним из возможных методов изучения механизмов патогенеза болезней психики является экспериментальное моделирование их на животных, которое помогает как раскрыть механизмы возникновения патологии, так и наметить эффективные методы ее лечения. Хотя работы по экспериментальному моделированию на животных двойного диагноза — шизофрении и алкоголизма — сегодня носят единичный характер и построены на разных моделях шизофрении, результаты во всех оказались достаточно однозначными: экспериментальная шизофрения увеличивает потребление алкоголя у крыс [5, 6, 11]. Изучение влияния антипсихотиков на питьевое поведение крыс при моделировании двойного диагноза ранее не проводилось.

Целью настоящей работы было оценить влияние антипсихотиков на поведение крыс, подвергшихся полупринудительному спаиванию и на поведение крыс с экспериментальной шизофренией, также подвергшихся полупринудительному спаиванию.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 105 взрослых крысах самцах, сток Wistar. Все животные содержались на стандартном рационе по пять особей в клетке.

В первой части исследовали влияние антипсихотиков на поведение, в том числе и на предпочтение алкоголя. Одна группа крыс ($n = 20$) получала галоперидол в дозе 5 мг/кг перорально, другая ($n = 20$) — оланзапин в дозе 2 мг/кг перорально, третья группа, контрольная ($n = 20$), получала воду в течение 5 дней дважды: до начала эксперимента и через 60 дней опыта.

Во второй части опыта изучали влияние антипсихотиков на поведение крыс с экспериментальной шизофренией. Для этого использовали предшественник дофамина леводопу в сочетании в карбидопой (ЛК) в дозе 300/30 мг/кг перорально. Все крысам вводили ЛК в течение пяти дней дважды: до начала эксперимента и через 60 дней опыта. Одна группа ($n = 15$) получала галоперидол в дозе 1,5 мг/кг перорально, другая группа ($n = 15$) — рисперидон в дозе 0,5 мг/кг, контрольная группа получала воду также в течение 5 дней дважды.

После первой серии введений лекарств все крысы получали алкоголь в режиме полупринудительного спаивания: понедельник, среда, пятница — доступ только к 15%-ному раствору этанола, вторник, четверг — питьевая депривация, суббота и воскресенье — доступ только к воде.

Предпочтение этанола оценивали в тесте «двух-стаканная проба» до начала спаивания и каждые две недели после питьевой депривации в течение 24 ч. Для этого животное помещали в индивидуальную клетку с двумя поилками. Все крысы перед началом опыта были адаптированы к этим клеткам и обучены питью из новых поилок. Одна из поилок содержала воду, другая — 15%-ный раствор этилового спирта. Оценивали время питья из каждой поилки в течение 10 минут.

Поведение оценивали в тесте «открытое поле» до начала спаивания, через 2 и 3,5 месяца эксперимента. «Открытое поле» представляет собой арену 600х600, с 5 «норковыми» отверстиями, освещенную лампой накаливания 60 Вт, на расстоянии 1 м. В течение 2 минут регистрировали несколько параметров: латентный период выхода со стартового квадрата, длину пройденного пути (в том числе всего пути, пути пройденного в условном центре арены, вновь пройденного пути) вертикальную активность (стойки), заглядывания в «норки», груминг, болюсы, уринации. Также регистрировали реакцию на звуковой раздражитель с помощью стандартного генератора звука, в баллах:

- 0 — отсутствие реакции;
- 1 — вздрагивание;
- 2 — подпрыгивание.

Для статистического анализа использовали Mann—Whitney U-тест.

Результаты и их обсуждение

Было обнаружено, что крысы, получавшие оланзапин, больше предпочитали алкоголь по сравнению с контролем через 2 и 2,5 ($p < 0,028$) месяца эксперимента. Крысы, получавшие галоперидол, больше предпочитали алкоголь по сравнению с контрольными животными через 2 ($p < 0,006$) и 2,5 ($p < 0,006$) месяца эксперимента (рис. 1). Интересно, что крысы, получавшие оланзапин, предпочитали алкоголь уже в первом тесте до начала спаивания ($p < 0,049$ по сравнению с галоперидолом и $p < 0,077$ по сравнению с контролем).

Локомоторная активность животных, получавших антипсихотики, не отличалась от таковой у контрольных до начала опыта и после четырех месяцев спаивания. Как тенденцию можно было бы отметить меньший путь, проделанный в центре поля крысами, получавшими галоперидол ($p < 0,12$). Через четыре месяца спаивания достоверных отличий по этому показателю не было.

Крысы, получавшие галоперидол, меньше заглядывали в норки по сравнению с контрольными животными ($p < 0,049$), а крысы, получавшие оланзапин, не отличались от контрольных животных (рис. 2).

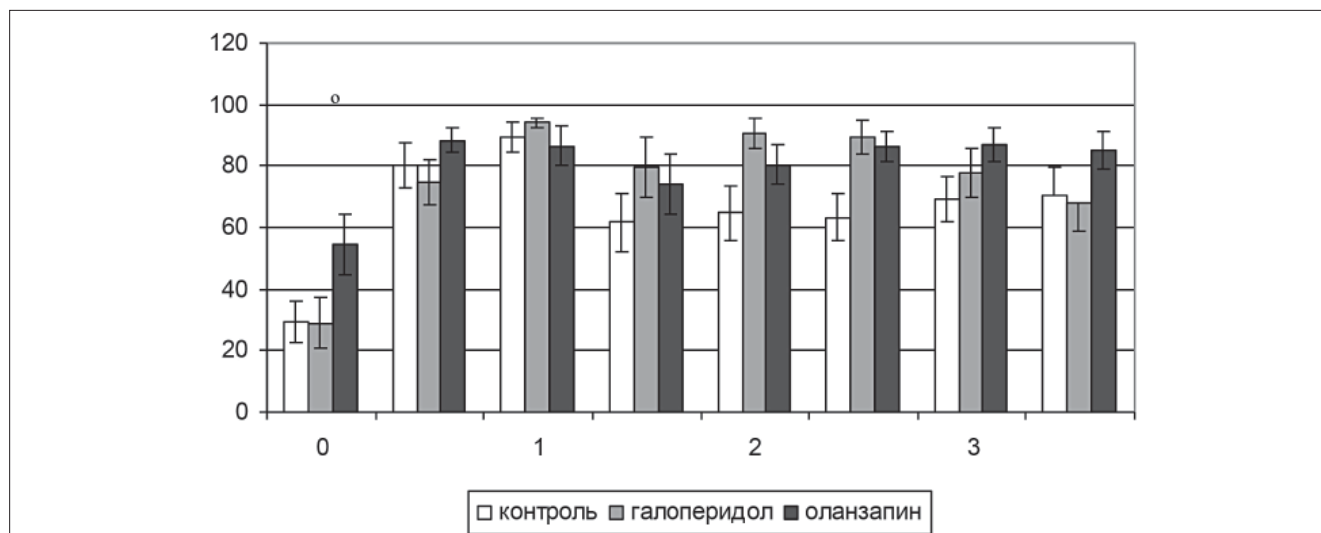


Рис. 1. Влияние галоперидола и оланзапина на предпочтение этанола в тесте «двухстаканная проба». По оси абсцисс. — месяцы эксперимента, по оси ординат. — доля этанола по отношению к общему количеству выпитой жидкости. °. — $p < 0,05$ по сравнению с галоперидолом.

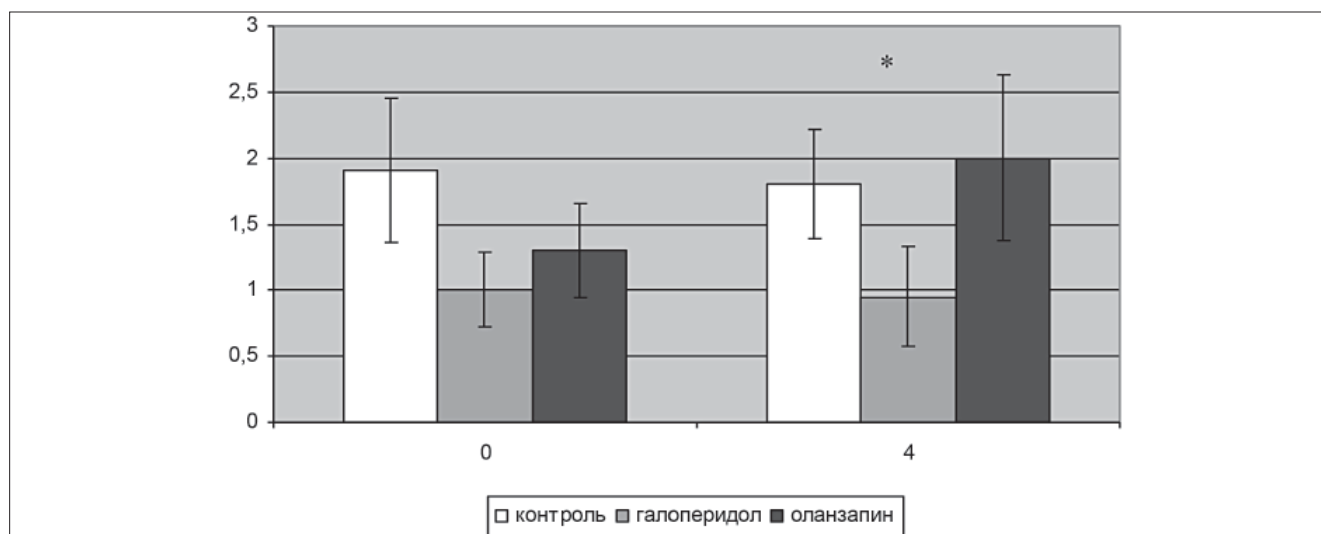


Рис. 2. Влияние галоперидола и оланзапина на исследовательскую активность в тесте «открытое поле». По оси абсцисс. — месяцы эксперимента, по оси ординат. — количество заглядываний в норки. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таким образом, крысы, получавшие антипсихотики, обнаруживали предпочтение алкоголя раньше по сравнению с контрольными животными. При этом оланзапин в большей степени влиял на предпочтение алкоголя, чем галоперидол. Галоперидол в большей степени уменьшал исследовательскую активность.

При исследовании влияния галоперидола и рисперидона на поведение крыс с экспериментальной шизофренией было получено, что живот-

ные, получавшие лекарства наряду с ЛК, обнаруживали большее предпочтение алкоголя в тесте «двухстаканная проба» (за весь период наблюдения $p < 0,004$ для галоперидола+ЛК по сравнению с ЛК и $p < 0,004$ для рисперидона+ЛК по сравнению с ЛК). Оно было максимально выражено у крыс, получавших галоперидол, через 1 ($p < 0,054$ по сравнению с ЛК) и 2 ($p < 0,077$) месяца спаивания (рис. 3).

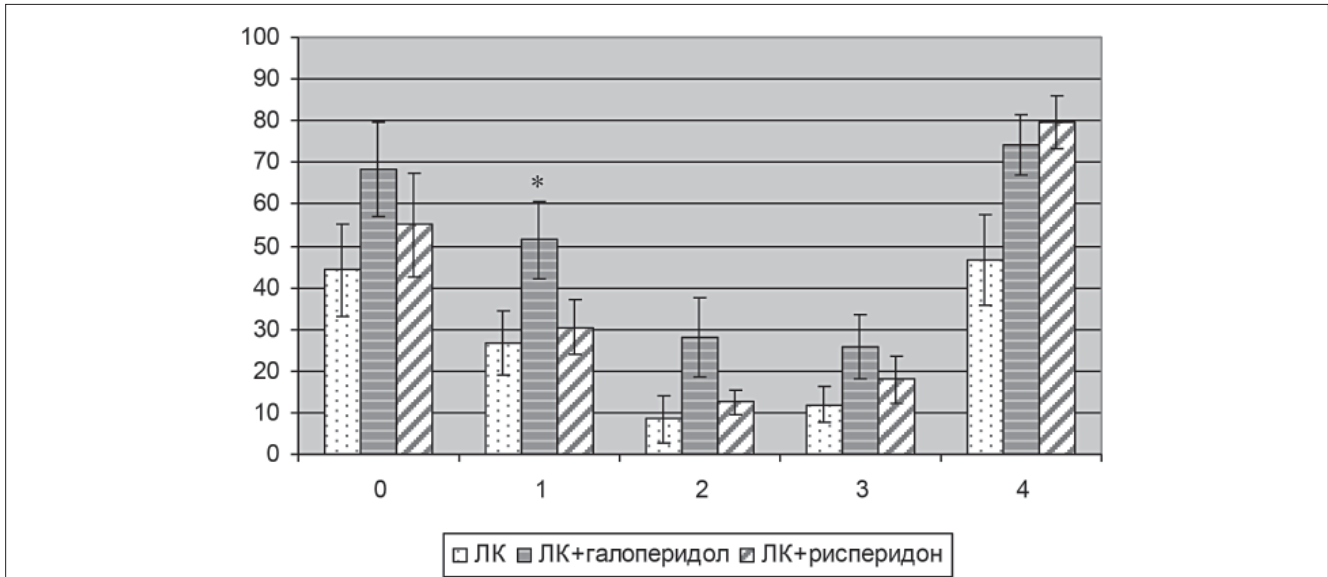


Рис. 3. Влияние галоперидола и рисперидона на предпочтение этанола в тесте «двухстаканная проба». По оси абсцисс — месяцы эксперимента, по оси ординат — доля этанола по отношению к общему количеству выпитой жидкости. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

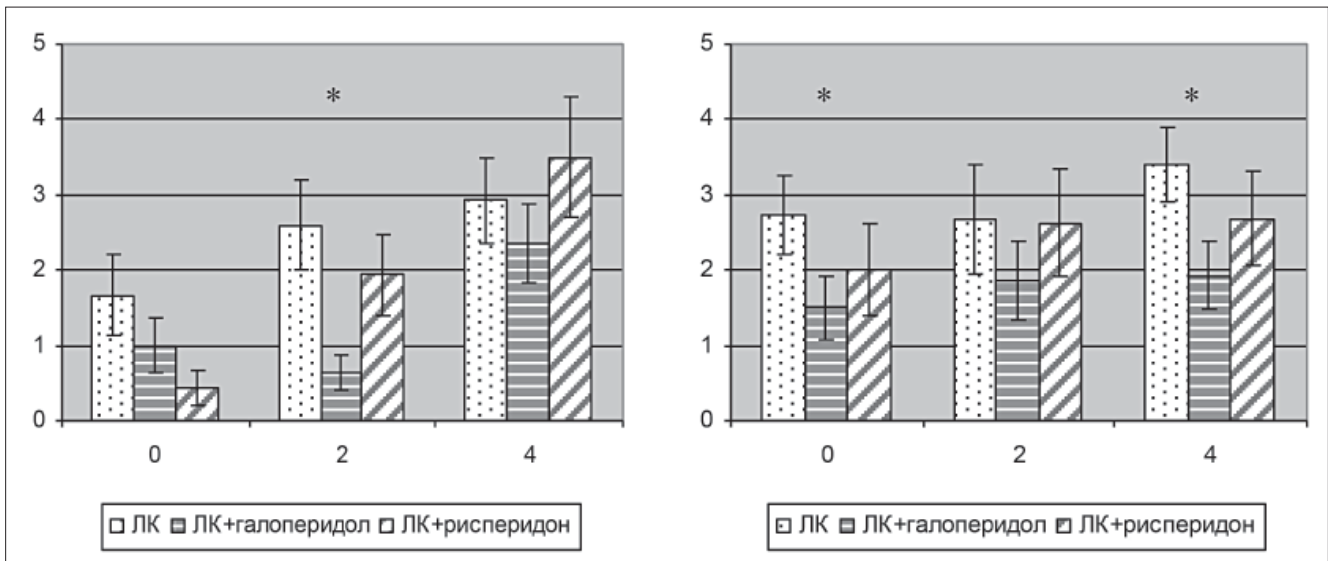


Рис. 4. Влияние галоперидола и рисперидона на исследовательскую активность в тесте «открытое поле». По оси абсцисс — месяцы эксперимента, по оси ординат слева — количество вертикальных стоек, справа — количество заглядываний в норки. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

В «открытом поле» все животные не отличались по горизонтальной активности. У животных, получавших галоперидол, наблюдали достоверно меньше стоек ($p < 0,020$ по сравнению с ЛК через 2 месяца) и заглядываний ($p < 0,046$ и $0,040$ по сравнению с ЛК до начала и через 4 месяца), рис. 4. Крысы, получавшие рисперидон, проходили достоверно больший путь в центре поля через 4 месяца исследования ($p < 0,029$ по сравнению с ЛК, и $p < 0,048$ по сравнению с ЛК+галоперидол).

Нам представляется особо важным факт, что все исследуемые антипсихотики усилили пищевое поведение у экспериментальных животных. Увеличение потребления алкоголя, наступающее на более ранних этапах в случае типичного нейролептика галоперидола, может быть связано с его способностью вызывать большее число нежелательных побочных эффектов, по сравнению с атипичными нейролептиками (оланзапин, рисперидон), что и вызвало реакцию «самолечения» у экспериментальных животных. Это косвенно подтверждается фактом снижения именно галоперидолом двигательной и исследовательской активности, по сравнению с животными, получавшими только ЛК и ЛК и рисперидон.

В отечественной наркологии до сих пор сохраняется традиция лечения влечения к алкоголю (как и к другим психоактивным веществам) с помощью нейролептиков [8, 10], чего нет нигде в мире. Федеральные клинические рекомендации неоднократно подвергались критике из-за отсутствия доказательной базы [3, 7, 9]. Более того, ни в одном из официально зарегистрированных показаний использования антипсихотиков нет упоминания об их эффективности при аддиктивных расстройствах. Недавний метаанализ 13 доказательных исследований (на 1553 больных) различных антипсихотиков при лечении алкогольной зависимости показал отсутствие эффективности, по сравнению с плацебо, в 12 из них. Лишь в одном протоколе (30 пациентов) антипсихотик арипипразол достоверно превышал по эффективности плацебо в плане редукции дней тяжелого пьянства. При отсутствии эффекта антипсихотики вызывали существенно больше побочных реакций [18]. Полученные нами результаты подтверждают точку зрения об отсутствии антикрейвингового эффекта антипсихотиков.

Таким образом, у крыс с экспериментальной шизофренией введение антипсихотиков привело к увеличению потребления алкоголя в тесте «двухстаканная проба», наступающее на более ранних этапах в случае галоперидола. Введение галоперидола привело к снижению двигательной и исследовательской активности, по сравнению с животными, получавшими только ЛК, и ЛК и рисперидон.

Выводы

1. Типичные (галоперидол) и атипичные (оланзапин и рисперидон) антипсихотики не только не снижают, а, наоборот, могут усилить предпочтение алкоголя как у интактных крыс, так и у крыс с экспериментальной шизофренией;

2. По сравнению с атипичными антипсихотиками, введение галоперидола вызывает максимальное снижение поведенческой активности как у интактных крыс, так и у крыс с экспериментальной шизофренией, что может объясняться дофаминергическим механизмом действием препарата.

Работа выполнена с использованием средств государственного бюджета по госзаданию на 2013—2017 годы (№г.р. 01201351570).

Список литературы

1. Бохан Н.А., Анкудинова И.Э., Мандель А.И. Коморбидные формы алкоголизма у женщин. — Томск, 2013. — 182 с.
2. Гофман А.Г., Малков К.Д., Шлемина И.В. Шизофрения, сочетающаяся с алкоголизмом (клиническая картина и лечение) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2008. — №3. — С. 23—27.
3. Зобин М.Л. Снижение вреда при алкогольных проблемах: расширение возможностей лечения // Неврологический вестник. — 2014. — №1. — С. 65—73.
4. Красильников Г.Т., Дресвянников В.Л., Бохан Н.А. Коморбидные аддиктивные расстройства у больных шизофренией // Наркология. — 2002. — №6. — С. 24—31.
5. Кучер Е.О., Егоров А.Ю., Черникова Н.А. Формирование предпочтения алкоголя у крыс с экспериментальной шизофренией, вызванной введением Леводопы + Карбидопы // Вопросы наркологии. — 2013. — №5. — С. 33—43.
6. Кучер Е.О., Егоров А.Ю., Черникова Н.А. Ранняя социальная изоляция увеличивает предпочтение алкоголя в эксперименте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т. 116, №4. — С. 57—62.
7. Менделевич В.Д. Синдром зависимости: терапия, основанная на доказательствах // Наркология. — 2014. — №8. — С. 94—103.
8. Наркология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Иванца, И.П.Анохиной, М.А. Винниковой. — М.: ГОЭТАР, 2008. — 720 с.
9. Сиволап Ю.П. Федеральные стандарты по диагностике и лечению в наркологии: критический анализ // Наркология. — 2014. — №9. — С. 68—74.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома зависимости. 2014. URL: <http://psychiatr.ru/download/1640?view=1&name>
11. Berg S.A., Czachowski C.L., Chambers R.A. Alcohol seeking and consumption in the NVHL neurodevelopmental rat model of schizophrenia // Behavioural Brain Research. — 2011. — Vol. 218, №2. — P.346—349.

12. Buckley P., Thompson P.A., Way L., Meltzer H.Y. Substance abuse and clozapine treatment // *Journal of Clinical Psychiatry*. — 1994. — Vol.55 (suppl. B). — P. 114—116.
13. Crome I. B., Myton T. Pharmacotherapy in dual diagnosis // *Advances in Psychiatric Treatment*. — 2004. — Vol. 10. — P. 413—424.
14. Drake R.E., Xie H., McHugo G.J., Qreen A.I. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. — 2000. — Vol. 26. — P. 441—449.
15. Green A.I., Brown E.S. Comorbid schizophrenia and substance abuse // *The Journal of Clinical Psychiatry*. — 2006. — Vol. 67 (9). — e08 p.
16. Green A.I., Burgess E.S., Dawson R., Zimmet S.V., Strous R.D. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone // *Schizophrenia Research*. — 2003. — Vol. 60 (1). — P. 81—85.
17. Kim J.H., Kim D., Marder S.R. Time to rehospitalization of clozapine versus risperidone in the naturalistic treatment of comorbid alcohol use disorder and schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. — 2008. — Vol. 32 (4). — P. 984—8.
18. Kishi T., Sevy S, Chekuri R., Correll C.U. Antipsychotics for primary alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials // *The Journal of Clinical Psychiatry*. — 2013. — Vol. 74, №7. — P. 642—654.
19. Koskinen, J., Lyytinen, J., Koponen, H., Isohanni, M., Miettunen, J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia. — A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. — 2009. — Vol. 120 (2). — 85—96.
20. Littrell K. H., Petty R. G., Hilligross N. M. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse // *Journal of Substance Abuse Treatment*. — 2001. — Vol. 21. — P. 217—221.
21. Scheller-Gilkey G. Woolwine B.J., Cooper I., Gay O., Moynes K. A., Miller A.H. Relationship of Clinical Symptoms and Substance Use in Schizophrenia Patients on Conventional Versus Atypical Antipsychotics // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. — 2003. — Vol. 29 (3). — P. 553—566.
22. Sullivan G. Wells K. B., Morgenstern H. Identifying modifiable risk factors for rehospitalization: a case—control study of seriously mentally ill persons in Mississippi // *American Journal of Psychiatry*. — 1995. — Vol. 152. — P. 1749—1756.
23. Zimmet S. V., Strous R. D., Burgess E. S. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. — 2000. — Vol. 20. — P. 94—98.

Antipsychotics increase alcohol consumption in rats with experimental schizophrenia

Kutcher E., Egorov A., Chernikova N., Dorofeikova M.

The effect of antipsychotics on the behavior of animals with experimental schizophrenia and alcohol abuse was evaluated. It was found that antipsychotics increase the alcohol preference. Compared to atypical antipsychotic, haloperidol has induced a maximum reduction in behavioral activity in intact rats and in rats with experimental schizophrenia. The obtained data testify for the lack of antipsychotic anticraving action.

Keywords: *experimental schizophrenia, comorbid pathology, antipsychotics.*