

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК

*Е. О. Кучер, М. К. Шевчук¹, К. В. Сивак¹***ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АЛКОГОЛЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ**

Лаборатория нейрофизиологии и патологии поведения УРАН ИЭФБ им. В. М. Сеченова

¹ Лаборатория лекарственной токсикологии ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России

Злоупотребление алкоголем может быть существенной проблемой, осложняющей лечение пациентов с депрессивными расстройствами [1]. Еще Крепелин в 1908 г. описал злоупотребление алкоголем у 43,5% больных маниакально депрессивным психозом.

Данные о распространенности злоупотребления алкоголем среди больных депрессивными расстройствами различаются, что, видимо, вызвано различными методологическими подходами и, возможно, недостаточной изученностью вопроса, субъективностью оценки этого явления. Частота встречаемости колеблется от 5 [2] до 67% [3, 4, 5, 6, 7].

Злоупотребление алкоголем, с одной стороны, утяжеляет течение депрессивного расстройства: приводит к удлинению и утяжелению депрессивных эпизодов с переходом в непрерывное течение, вызывает трансформацию структуры депрессии [8], существенно повышает риск гибели от суицида у больных депрессивными расстройствами до 17,7% [9] против 4% у непьющих больных депрессивными расстройствами [1].

С другой стороны, злоупотребление алкоголем существенно затрудняет лечение, так как есть основания предполагать, что алкоголь может существенно влиять на биологические эффекты антидепрессантов, меняя как их основной (лечебный), так и побочные (неблагоприятные) эффекты.

Остается не вполне ясным насколько неблагоприятными последствиями может сопровождаться злоупотребление алкоголем на фоне лечения антидепрессантами. Учитывая политропность действия алкоголя, нельзя исключить изменение эффективности антидепрессантов на фоне приема алкоголя, влияния антидепрессантов на токсичность этанола, на выраженность алкогольной интоксикации. В литературе имеются сведения лишь об острых отравлениях при совместном употреблении алкоголя и антидепрессантов. Так по исследованиям финских токсикологов венлафаксин, моклобемид, миансерин и миртазапин обусловили значительно большее число смертельных случаев, чем селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, но меньшее, чем трициклические антидепрессанты [10]. Согласно анализу смертности от применения антидепрессантов в Англии и Уэльсе в 1998–2000 гг. наиболее часты смертельные случаи при употреблении антидепрессантов в сочетании с алкоголем и опиатами [11].

Целью настоящей работы являлась оценка влияния алкоголя на биологическую активность антидепрессантов при длительном применении антидепрессантов, алкоголя и их комбинаций.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах массой тела 160–180 г питомника Рапполово, разделенных на 6 групп. Исследуемые вещества и алкоголь вводили внутривентрикулярно в течение 4-х недель. Флувоксамин и amitриптилин вводили в дозах, 8,43 и 12,64 мг/кг, что соответствует средней ежедневной терапевтической дозе для человека. Этиловый спирт вводили в виде 40° раствора в дозе 3,2 г/кг через 1 час после введения лекарственных средств. Введение этилового спирта в течение 4-х недель в указанных концентрации и дозе вызывает изменения поведения и социальной активности у экспериментальных животных и эквивалентно «злоупотреблению алкоголем» у человека. Соответственно, 1-ю группу составили животные, получавшие флувоксамин, 2-ю — получавшие amitриптилин, 3-ю — получавшие флувоксамин и этиловый спирт, 4-ю — получавшие amitриптилин и этиловый спирт, 5-ю — получавшие этиловый спирт и 6-ю группу составили интактные животные (за исключением тех методов, где в качестве сравнения использовались фоновые показатели для опытных групп). Количество животных в группе 10.

По окончании введения у всех животных исследовали память по методу условного рефлекса пассивного избегания, способность к обучению по методу условного рефлекса активного избегания, поведение в тесте «открытое поле» с помощью стандартных методов [12]. У всех животных регистрировали показатели, характеризующие работу вегетативной нервной системы: суммационно-пороговый показатель, ректальную температуру, артериальное давление, показатели электрокардиограммы, частоту дыхания в соответствии с рекомендациями [13]. У всех животных дважды определяли активность ферментов сыворотки крови: аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы — через 2 недели и через 4 недели введения исследуемых веществ стандартными методами [14].

Обработка всех полученных результатов проводилась с использованием t-критерия Стьюдента с помощью пакета статистических программ табличного процессора Microsoft Excel. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Активность ферментов крови определяли дважды через 2 недели и через 4 недели введения исследуемых веществ, так как предполагали, что эти показатели наиболее чувствительны и способны меняться раньше, чем другие при воздействии алкоголя и лекарственных средств.

Через 2 недели введения испытуемых химических веществ уровень активности аминотрансфераз (табл. 1) был повышен по сравнению с интактными животными во всех группах, причем наибольшие изменения, в том числе и достоверные, наблюдали у животных, получавших флувоксамин с этиловым спиртом и amitриптилин с этиловым спиртом.

Через 4 недели введения у животных всех групп кроме интактных наблюдали повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, увеличивающееся в ряду: amitриптилин < amitриптилин + этиловый спирт < флувоксамин < этиловый спирт < флувоксамин + этиловый спирт.

Щелочная фосфатаза была повышена у крыс, получавших amitриптилин с этиловым спиртом, флувоксамин и флувоксамин с этиловым спиртом. Гамма-глутамилтрансфераза была повышена во всех группах, получавших этиловый спирт.

Таким образом, введение этилового спирта усугубляет в значительной степени изменения активности ферментов, вызванные введением флувоксамина, и не влияет на

Таблица 1. Влияние длительного введения антидепрессантов и этилового спирта на биохимические показатели крови, M±m

Регистрируемый показатель	Экспериментальные группы					
	Флувоксамин	Флувоксамин + этиловый спирт	Амитриптилин	Амитриптилин + этиловый спирт	Этиловый спирт	Интактные
Через 2 недели						
Аланинаминотрансфераза, ммоль/ч*л	0,21±0,01	0,23±0,03	0,22±0,02	0,26±0,01*	0,23±0,01	0,18±0,02
Аспаргатаминотрансфераза, ммоль/ч*л	0,21±0,01	0,38±0,03* ^o	0,28±0,03*	0,36±0,03*	0,30±0,03*	0,21±0,03
Щелочная фосфатаза, ммоль/ч*л	324±40	575±77* [#]	363±47	342±85	413±83	254±39
Гамма-глутамилтрансфераза, ммоль/ч*л	0±0●	288±218	11±13●	166±88°	150±108	17±0
Через 4 недели						
Аланинаминотрансфераза, ммоль/ч*л	0,26±0,01* [#]	0,31±0,01* ^o [#]	0,19±0,01●	0,23±0,01●	0,28±0,02*	0,17±0,03
Аспаргатаминотрансфераза, ммоль/ч*л	0,30±0,02* [●]	0,39±0,01* ^o [#]	0,26±0,04●	0,28±0,02* [●]	0,39±0,02*	0,20±0,03
Щелочная фосфатаза, ммоль/ч*л	356±25*	414±14* ^o [#]	305±44	529±47* ^o	356±85	265±43
Гамма-глутамилтрансфераза, ммоль/ч*л	18±13●	170±49* ^o	10±10●	98±51°	159±33*	35±0,0

Примечание: * — p<0,05 по сравнению с интактными животными, ° — p<0,05 по сравнению с интактными животными, получавшими тот же препарат без спирта, ● — p<0,05 по сравнению с интактными животными, получавшими этиловый спирт, # — p<0,05 по сравнению с интактными животными, получавшими амитриптилин (или амитриптилин + спирт соответственно)

Таблица 2. Влияние длительного введения антидепрессантов и этилового спирта на поведение крыс в «открытом поле», M±m

Регистрируемый показатель	Экспериментальные группы					
	Флувоксамин	Флувоксамин + этиловый спирт	Амитриптилин	Амитриптилин + этиловый спирт	Этиловый спирт	Интактные
Латентный период выхода со стартовой площадки, сек, сек	8,3±3,0●	7,0±2,6	38,3±19,8	51,6±25,5	1,5±0,6	3,2±0,7
Количество пересеченных квадратов, акты	9,2±3,1	10,6±3,6	4,0±1,8*	6,4±4,3	7,0±3,4	13,5±3,5
Вертикальные стойки, акты	3,8±1,4	5,2±3,4	2,3±1,2	1,8, ±1,1*	3,0±2,8	5,2±1,8
Заглатывания, акты	3,0±1,4	2,2±0,9	3,5±2,1	0,8±0,9*	0,8±0,6*	5,3±1,6
Груминг, акты	3,8±2,5	9,2±7,3	4,2±3,0	0,0±0,0	0,0±0,0	2,7±1,2
Волосы*, кол-во	1,8±1,2	1,2±0,9	3,2±1,2	1,8±1,1	1,5±1,4	2,5±1,2

Примечание: * — p<0,05 по сравнению с интактными животными, ● — p<0,05 по сравнению с интактными животными, получавшими спирт

Таблица 3. Влияние длительного введения антидепрессантов и этилового спирта на вегетативные показатели, М±m

Регистрируемый показатель	Экспериментальные группы					
	Флувоксамин		Флувоксамин + этиловый спирт		Амитриптилин + этиловый спирт	
Суммационно-пороговый показатель, мВ	фон	8,2±0,9	8,2±0,5	9,2±0,5	8,2±0,5	12,0±0,7
	опыт	8,9±0,5	8,0±1,1	8,6±0,5	7,7±0,1*	8,7±0,4*
Частота дыхания, дых./мин	фон	98,3±3,5	98,3±3,5	100,0±3,5	98,3±3,5	95,8±1,8
	опыт	96,7±3,5	100,0±3,5	96,7±1,8	95,0±1,8	99,2±3,5
Температура, °С	фон	34,7±0,4	34,4±0,1	36,2±8,0	36,8±0,3	36,9±0,3
	опыт	36,6±0,3*	36,1±0,8	35,7±2,7	35,4±0,3*	34,2±0,2*
Артериальное давление, мм рт. ст.	фон	129,2±5,3	130,0±3,5	119,2±0,2	122,5±2,7	114,2±4,4
	опыт	125,8±6,2	108,3±5,3*	109,2±0,3*	108,3±0,9*	112,5±4,4
Частота сердечных сокращений, уд./мин	фон	421,7±21,3	426,7±24,8	420,0±16,0	426,7±24,8	430,0±12,4
	опыт	425,0±21,3	443,3±21,3	440,0±12,4	465,0±17,7	430,0±10,6

Примечание: * — p<0,05 по сравнению с фоном

Таблица 4. Влияние длительного введения антидепрессантов и этилового спирта на показатели электрокардиограммы, М±m

Регистрируемый показатель	Экспериментальные группы					
	Флувоксамин		Флувоксамин + этиловый спирт		Амитриптилин + этиловый спирт	
P, мВ	фон	0,13±0,01	0,12±0,00	0,11±0,00	0,12±0,01	0,13±0,01
	опыт	0,12±0,01	0,12±0,01	0,13±0,01	0,12±0,01	0,12±0,00
R, мВ	фон	0,42±0,10	0,35±0,06	0,32±0,04	0,29±0,04	0,32±0,03
	опыт	0,36±0,03	0,37±0,05	0,33±0,07	0,27±0,02	0,37±0,05
S, мВ	фон	0,24±0,08	0,21±0,06	0,18±0,03	0,16±0,01	0,12±0,03
	опыт	0,18±0,03	0,22±0,04	0,15±0,02	0,13±0,01	0,16±0,05
T, мВ	фон	0,23±0,02	0,17±0,02	0,20±0,02	0,19±0,02	0,19±0,02
	опыт	0,18±0,02*	0,18±0,01	0,23±0,01	0,23±0,01	0,17±0,01
PQ, с	фон	0,032±0,001	0,029±0,003	0,028±0,003	0,032±0,002	0,031±0,002
	опыт	0,023±0,002*	0,028±0,003	0,032±0,002	0,051±0,001*	0,030±0,003
QT, с	фон	0,043±0,002	0,047±0,004	0,052±0,004	0,045±0,004	0,047±0,004
	опыт	0,045±0,002	0,045±0,002	0,050±0,002	0,050±0,001	0,052±0,004

Примечание: * — p<0,05 по сравнению с фоном

эффекты, вызванные введением амитриптилина (за исключением щелочной фосфатазы).

Анализируя изменения ферментов во времени, можно сказать, что наиболее быстро (через 2 недели) повышается уровень аспаратаминотрансферазы, достоверное повышение других ферментов в целом происходит к 4-й неделе.

При исследовании поведенческой активности в тесте «открытое поле» (табл. 2) установлено, что введение спирта вызывало снижение двигательной активности по всем исследованным параметрам.

При введении флувоксамина и флувоксамина со спиртом поведение животных было сравнимо с поведением интактных животных, за исключением достоверного увеличения латентного периода выхода со стартовой площадки.

Исследовательская активность была снижена у животных, получавших амитриптилин с этиловым спиртом и получавших этиловый спирт. У животных, получавших этиловый спирт, было достоверно снижено количество заглядываний в норки, а у животных, получавших амитриптилин в комбинации с этиловым спиртом — количество вертикальных стоек и заглядываний в норки. У животных этих групп совсем не наблюдали груминг (ряд последовательных умывательных движений, что всегда присутствует у эдоровых животных).

Необходимо отметить, что у животных получавших амитриптилин и амитриптилин и спирт, был увеличен с тенденцией к достоверности латентный период выхода со стартовой площадки, что может свидетельствовать о выраженном седативном эффекте.

При изучении влияния исследуемых веществ на вегетативные показатели и показатели электрокардиограммы обнаружено достоверное снижение систолического значения артериального давления во всех экспериментальных группах, кроме животных, получавших флувоксамин, и животных, получавших этиловый спирт (табл. 3).

Введение этилового спирта, флувоксамина и их комбинации не вызывало существенных изменений показателей электрокардиограммы по сравнению с интактными животными (табл. 4). При введении амитриптилина и спирта, наблюдали достоверное замедление предсердной проводимости (увеличение интервала PQ).

Способность к обучению исследовали методом условного рефлекса активного избегания (УРАИ), в котором процесс обучения характеризуется постепенным уменьшением общего латентного периода перехода и увеличением количества ответов на условный раздражитель (табл. 5, 6).

Наибольший латентный период перехода наблюдали в группе животных получавших спирт, достоверно больший, чем у интактных животных, начиная с 3-го дня обучения. Как тенденцию можно отметить увеличение латентного периода перехода в группах, получавших флувоксамин и амитриптилин и спирт по сравнению с интактными животными.

Достоверно меньшее количество ответов на условный раздражитель наблюдается у животных получавших спирт, флувоксамин и амитриптилин и спирт (в середине обучения).

Таким образом, лучшую способность к обучению проявили животные, получавшие флувоксамин с этиловым спиртом. Крысы, получавшие флувоксамин и крысы, получавшие амитриптилин, обучались несколько хуже. Крысы, получавшие амитриптилин с этиловым спиртом и крысы, получавшие этиловый спирт практически не обучались.

Длительное введение антидепрессантов и спирта не оказывало влияния на процессы памяти, исследованные методом условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Но у экспериментальных животных был в разной степени нарушен норковый рефлекс.

Норковый рефлекс является естественным рефлексом грызунов и заставляет их предпочитать темную часть установки. Под воздействием нейротропных ядов (ртуть, анилин, этиловый спирт) происходит извращение норкового рефлекса, и животное остается в светлой части установки. У крыс, получавших флувоксамин и флувоксамин с этиловым спиртом, норковый рефлекс был сохранен у 100% и 80% животных, соответственно. У крыс, получавших амитриптилин и у крыс, получавших этиловый спирт, норковый рефлекс наблюдали у 60% животных, а крыс, получавших амитриптилин с этиловым спиртом, норковый рефлекс практически отсутствовал.

Таким образом, длительное введение этилового спирта в комбинации с флувоксамином приводит к увеличению активности аминотрансфераз.

Длительное введение этилового спирта в комбинации с амитриптилином приводит к нарушению способности к обучению, снижению исследовательской активности, извращению норкового рефлекса и замедлению предсердной проводимости.

В клиническом отношении это может приводить к отказам от лечения вследствие увеличения проявлений побочных эффектов и снижения его переносимости у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Кроме того, это может приводить к усугублению предрасполагающей соматической патологии.

Литература

1. *Bauer M., Bschor T., Pfenning A. et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2007. Vol. 8. N 2. P. 67–104.
2. *Hasin D. S., Grant B. F., Endicott J.* Lifetime psychiatric comorbidity in hospitalized alcoholics: subject and familial correlates // *Intern. J. Addict.* 1988. Vol. 23. N 8. P. 827–850.
3. *Powell B. J., Read M., Penick E. et al.* Primary and secondary depression in alcoholic men: an important distinction // *J. Clin. Psychiat.* 1987. Vol. 48. N 3. P. 98–101.
4. *Ross H., Glaser F., Germanson T. et al.* The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems // *Arch. Gen. Psychiat.* 1988. Vol. 45, N 11. P. 1023–1031.
5. *Schacter R., Sobieraj K., Hollyfield R.* Severity of Alcohol Dependence and Its Relationship to Additional Psychiatric Symptoms in Male Alcoholic Inpatients // *Am. J. Drug Alcohol. Abuse*. 1987. Vol. 13. N 4. P. 435–447.
6. *Schukit M., Monteiro M.* Alcoholism, anxiety and depression // *Br. J. Addict.* 1988. Vol. 83. N 12. P. 1373–1380.
7. *Weissman M., Myers J.* Clinical depression in alcoholism // *Am. J. Psychiat.* 1980. Vol. 137. N 3. P. 372–373.
8. *Гофман А. Г., Ойфе И. А.* Алкоголизм и эндогенные депрессии. Available from URL: http://www.psychiatry.ru/book_show.php?booknumber=5&article_id=9.
9. *Малин Д. И., Янкин Е. В., Медведев В. М и др.* Депрессии у больных алкоголизмом // *Психиатрия и психофармакотерапия [serial online]*. 2004. Том 6. №5. Available from URL: http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/04_05/243.shtml
10. *Koski A., Vuori E., Ojanpera I.* Newer antidepressants: evaluation of fatal toxicity index and interaction with alcohol based on Finish postmortem data // *Int. J. Legal. Med.* 2005. Vol. 119. N 6. P. 344–348.
11. *Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A.* Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998–2000 // *British Journal of Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 41–47.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: «Медицина», 2005. 827 с.
13. Рекомендации для предварительной оценки токсичности химических веществ ускоренным методом. Методическое письмо. Л., 1971. 15 с.

14. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Сост. В. В. Меньшиков. М., 1987. 365 с.

Статья поступила в редакцию 2009 г.