



УДК 612.821.2+577.17

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВАЗОПРЕССИНА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА*

ИВАНИЦКИЙ А. М., ПЯТОВ И. Д., СТРЕЛЕЦ В. Б., ПИРОГОВА Е. К.,
НОВИКОВ Е. М.

ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского, Москва

Установлено, что гормон задней доли гипофиза лизин-вазопрессин может быть использован для повышения эффективности условнорефлекторной терапии хронического алкоголизма. Лизин-вазопрессин применялся для усиления негативного рефлекса на алкоголь, вырабатываемого на базе введения апоморфина и облегчения формирования и закрепления условного рефлекса на алкоголь у больных хроническим алкоголизмом. Полученные результаты показывают существенное увеличение эффективности условнорефлекторной терапии при введении вазопрессина на высоте негативной реакции на алкоголь. Значительно возрастает процент больных, у которых удается выработать условный рефлекс, увеличиваются скорость выработки, выраженность и стойкость условного негативного рефлекса на алкоголь.

Работы последних лет выявили связь гормонов задней доли гипофиза, в частности вазопрессина, с процессами памяти и обучения как у животных, так и у человека [1]. Имеются указания на положительное влияние вазопрессина в отношении процессов консолидации следов памяти, процессов хранения и воспроизведения информации [2]. В литературе можно найти описание терапевтического использования вазопрессина при различных нарушениях памяти у человека [3].

Исходя из этого, мы предположили, что использование вазопрессина при лечении больных хроническим алкоголизмом методом условнорефлекторной терапии (УРТ) может дать положительные результаты. УРТ предполагает закрепление условной связи—отрицательного рефлекса больного на введение алкоголя в организм, то есть использование мнестических процессов, на которые, как уже отмечалось, влияет вазопрессин. Помимо этого, вазопрессин оказывает общее неспецифическое активирующее воздействие на организм. В нашем случае это приводит к усилению безусловной реакции, облегчающей формирование условного рефлекса. Целью настоящего исследования явилось использо-

* Статья не соответствует профилю журнала и печатается в виде исключения, так как в ней содержатся оригинальные данные, касающиеся важных аспектов клинического применения нейропептидов.

вание лизин-вазопрессина (фирма «Sandoz») для повышения эффективности УРТ, под которой подразумевают скорость формирования, уровень выраженности и стойкость условного негативного рефлекса на алкоголь.

Материалы и методы

Всего было исследовано 27 больных хроническим алкоголизмом. Среди них преобладали лица молодого возраста от 25 до 38 лет с давностью заболевания от 3 до 14 лет. У 25 больных была диагностирована II стадия заболевания, 16 лечились впервые, 11 повторно. Все больные были разделены на 2 группы: экспериментальную (20 человек), получавшую лизин-вазопрессин в процессе лечения, и контрольную (7 человек), без его использования. В среднем с каждым из больных было проведено 15—17 сеансов УРТ. Специального отбора больных не производили. Выработку отрицательного условного рефлекса на алкоголь проводили по общепринятой методике с использованием элементов психотерапевтического воздействия. Всем больным как в экспериментальной, так и в контрольной группах вводили 0,1%-ный раствор солянокислого апоморфина, который вызывает головокружение, тошноту, рвотную реакцию и различные вегетативные нарушения (сердцебиение, понижение артериального давления, бледность). На фоне этих симптомов больному предлагали понюхать алкоголь, а затем прополоскать им рот. Таким образом предполагалось формирование условного рвотного рефлекса на алкоголь. Дозу вводимого препарата, начиная с 0,1 мл, постепенно увеличивали, чтобы избежать привыкания. В среднем дозы вводимого солянокислого апоморфина составляли 0,5—0,7 мл, но у отдельных больных доходили до 1,2—1,3 мл. Следует отметить, что индивидуальная чувствительность к апоморфину и его переносимость очень вариабельны у различных больных. В отдельных случаях безусловная реакция на введение апоморфина отсутствовала или отмечались отдельные незначительные вегетативные проявления. Следовательно, в таких случаях не ожидалось выработки условного рефлекса. В других случаях отмечались маловыраженные реакции на введение апоморфина, что, естественно, затрудняло формирование условного рефлекса. Наконец, у ряда больных безусловные реакции были достаточно хорошо выражены. Конечной целью данного метода лечения являлась выработка отрицательного рефлекса на вид, вкус, запах алкоголя без введения апоморфина. Использование солянокислого апоморфина в сочетании с вазопрессином предполагало увеличение выраженности безусловной рвотной реакции больного на апоморфин за счет общей неспецифической активации и облегчение закрепления условного отрицательного рефлекса на алкоголь за счет улучшения консолидации, хранения и воспроизведения следов, что в совокупности позволило бы повысить эффективность УРТ.

На первом сеансе была проведена беседа о целях УРТ, больных проинструктировали как себя вести, затем вводили подкожно 0,1 мл

0,1%-ного раствора солянокислого апоморфина. При появлении признаков подташнивания или позывов на рвоту больному предлагали понюхать алкоголь, а затем полоскать им рот; полоскание предлагалось проводить в течение всего времени, пока сохранялась рвотная реакция или подташнивание. В экспериментальной группе, когда достигался максимум реакции на апоморфин, больному закапывали по 3 капли вазопрессина в каждую ноздрю; в контрольной группе вместо вазопрессина закапывали воду. После проявления реакции на апоморфин и на всем протяжении сеанса использовали элементы психотерапевтического внушения, вызывая отвращение к алкоголю и связывая рвотные реакции с его запахом и вкусом. После окончания действия солянокислого апоморфина, которое обычно продолжалось около 10 мин, то есть после окончания рвотной реакции и реакции подташнивания, больным экспериментальной группы вторично закапывали по 2 капли вазопрессина в каждую ноздрю, контрольной группы—по 2 капли воды. Интервал между двумя закапываниями в среднем составлял 25—30 мин.

На всех последующих сеансах перед введением раствора солянокислого апоморфина больному предлагали понюхать алкоголь, а затем прополоскать им рот и фиксировали наличие или отсутствие условного рвотного рефлекса на запах и вкус алкоголя, а также его выраженность. Затем делали инъекцию солянокислого апоморфина и повторяли вышеописанную процедуру.

Во время сеанса на каждого больного вели протокол, в котором фиксировали следующие данные: номер сеанса; вводимая доза апоморфина; наличие или отсутствие условного рефлекса на запах и вкус алкоголя, а также уровень выраженности этого рефлекса; время в минутах до начала рвотной реакции после введения апоморфина и выраженность этой реакции; время в минутах до появления максимальной рвотной реакции у данного больного; последствие (после окончания сеанса УРТ). В процессе исследования выделили следующие уровни выраженности рвотной реакции: 1) подташнивание, позывы на рвоту, гиперсаливация; 2) постоянное сильное чувство тошноты, слабая рвотная реакция, гиперсаливация; 3) обильная профузная рвота с выраженными вегетативными проявлениями (головокружение, учащение пульса, понижение артериального давления, бледность).

Кроме того, у 9-ти больных экспериментальной группы были проведены по две контрольные проверки сохранности выработанного в процессе лечения условного рефлекса. Первый контроль был проведен через 14 дней, а второй—через 21 день после окончания курса лечения.

Результаты и обсуждение

В данном исследовании были получены результаты, отраженные в табл. 1 и 2 и на рис. 1 и 2.

Отмечались различия во времени, протекающем с момента введения апоморфина до начала рвотной реакции,—в экспериментальной группе в среднем—6,8 мин, в контрольной—8,1 мин.

В процессе эксперимента фиксировали время, на протяжении которого у больных сохранялись неприятные ощущения (подташнивание, рвота, головокружение) после окончания сеанса. Было отмечено увеличение в экспериментальной группе (47 мин) по сравнению с контрольной (19 мин) времени последствия (рис. 3). Кроме того, в экспериментальной группе неустойчивый рвотный рефлекс без введения апоморфина появлялся в среднем на вкус алкоголя на 3-м сеансе, на запах— 4—5 сеансах, тогда как в контрольной группе отрицательный условный рефлекс у большинства больных не вырабатывался. После окончания основного эксперимента была проведена контрольная проверка стойкости основного рефлекса у 9 больных экспериментальной группы через 14 и 21 день после окончания УРТ. У 8 больных из 9 сохранился условный рефлекс на запах и вкус алкоголя (у 1 больного снизилась выраженность реакции на запах алкоголя на 14 день после окончания курса УРТ; у 2 больных такое же явление наблюдалось на 21 день). У 1 больного проверка дала отрицательные результаты на запах и вкус алкоголя, то есть выработанный рефлекс оказался нестойким. Таким образом, выработанный отрицательный рефлекс на алкоголь был достаточно устойчивым и выраженным (проведенные проверки показали незначительное снижение выраженности отрицательного рефлекса, особенно на вкус алкоголя, на запах снижение выраженности условного рефлекса несколько более заметно).

Таблица 1

Наличие или отсутствие рвотного рефлекса

Экспериментальные группы			Контрольная группа		
безусловный рефлекс	условный рефлекс		безусловный рефлекс	условный рефлекс	
	запах алкоголя	вкус алкоголя		запах алкоголя	вкус алкоголя
1 чел.	6 чел. (-)	3 чел. (-)	1 чел.	5 чел. (-)	5 чел. (-)
19 чел. (от+ до+++)	8 чел. (+)	2 чел. (+)	6 чел. (от+ до+++)	1 чел. (+)	1 чел. (++)
	3 . (++)	6 . (++)			
	1 . (+++)	7 . (+++)			

Примечание.—отсутствие рефлекса; +наличие слабого рефлекса; ++наличие средневыраженного рефлекса; +++ наличие выраженного рефлекса

Задачей данного исследования являлась проверка влияния вазопрессина на эффективность УРТ алкоголизма. Результаты показали, что применение вазопрессина для закрепления лекарственного воздействия (в данном случае, солянокислого апоморфина) при лечении больных хроническим алкоголизмом методом УРТ увеличивает его эффективность. Так, в экспериментальной группе с применением вазопрессина как вспомогательного препарата у 79% больных был выработан отрицательный условный рефлекс, тогда как в контрольной груп-

Выраженность рвотной реакции

Экспериментальная группа			Контрольная группа		
выраженность безусловной рвотной реакции в усл. ед.	выраженность условной рвотной реакции в усл. ед.		выраженность безуслов. рвотной реакции в усл. ед.	выраженность условной рвотной реакции в усл. ед.	
	запах алкоголя	вкус алкоголя		запах алкоголя	вкус алкоголя
2,53	0,89	1,84	1,71	0,14	0,23

Примечание. 3 усл. ед.—максимальная выраженность рвотной реакции; 1 усл. ед.—минимальная выраженность рвотной реакции

не с использованием одного солянокислого апоморфина он был лишь у 14% больных (рис. 4). Так как экспериментальная и контрольная группы были идентичны по всем параметрам, кроме одного—закрепления лекарственного воздействия апоморфина вазопрессинном в экспериментальной, то, возможно, что увеличение числа выработанных отрицательных условных рефлексов на алкоголь в экспериментальной

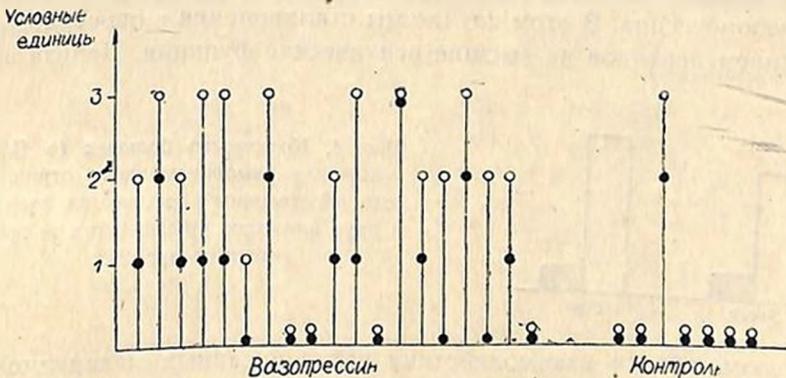


Рис. 1. Выраженность условного рефлекса на запах (●) и вкус (○) алкоголя у отдельных больных в усл. ед.

группе происходит за счет действия вазопрессина, усиливающего или закрепляющего воздействие основного препарата—солянокислого апоморфина. Можно предположить следующие механизмы воздействия пептидов: алкоголь тормозит нормальное выделение вазопрессина, что с учетом других факторов приводит к нарушению обменных процессов при хроническом алкоголизме [4], то есть алкоголь и вазопрессин находятся в антагонистических отношениях.

Апоморфин, используемый в УРТ, и вазопрессин действуют через катехоламинный обмен, поэтому, возможно, происходит взаимодейст-

вие и взаимное усиление действия анормфина и вазопрессина в обменных процессах больного хроническим алкоголизмом при УРТ и как следствие этого—нормализация патологических обменных процессов больного. Возможен и более сложный опосредованный путь воздействия пептидов на мнестические процессы—разрушение ранее сформированной стойкой патологической доминанты, затем формирование стойкого

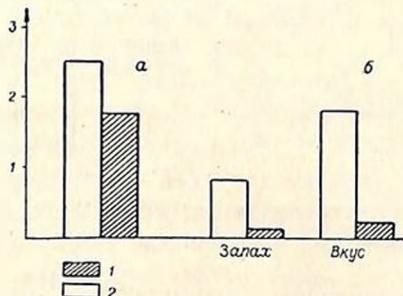


Рис. 2. Средняя выраженность безусловного (а) и условного (б) рефлексов в усл. ед. 1—контроль; 2—вазопрессин.

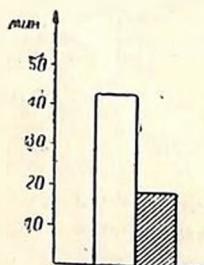


Рис. 3. Последствие. Обозначения те же, что и на рис. 2

отрицательного условного рефлекса на алкоголь в процессе УРТ и облегчение формирования и закрепления условного рефлекса под действием вазопрессина. В этом случае мы сталкиваемся с опосредованным воздействием пептидов на высшие психические функции. Нельзя исклю-

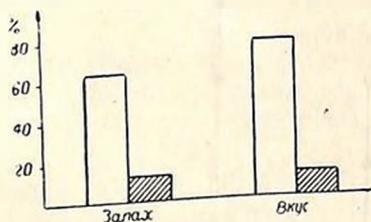


Рис. 4. Количество больных (в %), у которых вырабатывался отрицательный условный рефлекс на запах и вкус алкоголя. Обозначения те же, что и на рис. 2

чить и возможности взаимодействия вышеописанных механизмов воздействия пептидов. На основании результатов, полученных УРТ, можно заключить, что под влиянием вазопрессина значительно усиливается выраженность и продолжительность безусловной и условной реакций, сокращается время формирования условного рефлекса и возрастают вероятность появления и стойкость условного рефлекса, то есть повышается эффективность УРТ.

POSITIVE EFFECT OF VASOPRESSIN ON THE AVERSIVE THERAPY OF CHRONIC ALCOHOLICS

IVANITSKY A. M., PIATOV I. D., STRELETS V. B., PIROGOVA E. K.,
NOVIKOV E. M.

V. P. Serbsky Institute of General and Forensic Psychiatry, USSR Academy of
Medical Sciences, Moscow

Lysine-vasopressin potentiates the negative conditioned reflex to alcohol elaborated on the basis of apomorphine and facilitates the formation and fixation of this conditioned reflex to alcohol in patients with chronic alcoholism.

Lysine-vasopressin proved to be most effective when administered at the peak of the negative reaction to alcohol.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *De Wied D., Van Wimersma Greidanus T., Bohus B., Urban G., Gispen W. H.* —In: *Perspectives in Brain Research, Progress in Brain Research*, Amsterdam, 45, 1976.
2. *Медведев В. И., Бахарев В. Д., Гречко А. Т., Недовибацько В. Н.* Физiol. человека, 6, 5, 1980.
3. *Акимов П. А., Медведев В. И., Бахарев В. Д., Загрядский П. В., Степанович Н. В., Козурков А. Л.* Журн. невропатол. и психиатрии, 80, 12, 1980.
4. *Birnbaum J. M., Parker E. S.* Alcohol and Human memory, Hillsdal, New Jersey, 1977.

Поступила 26. I 1983