

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

**ПРОНИНА НАТАЛЬЯ АНДРЕЕВНА**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА АБСТИНЕНТНОГО  
СИНДРОМА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ  
ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ПРИ  
КЛОНИДИН - НАЛОКСОНОВОЙ ТЕРАПИИ  
ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ**

**14.00.45 — наркология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Томск 2005**

Работа выполнена в Новосибирском филиале ГУ НИИ психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения РАМН.

**Научный руководитель:**

Заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук,

профессор

Бохан Николай Александрович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,

профессор

Лопатин Андрей Анатольевич

доктор медицинских наук,

профессор

Дресвянников Владимир Леонидович

**Ведущая организация:**

Сибирский государственный медицинский университет

Защита состоится \_\_\_\_\_ января 2005 года в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.32.01 при ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН, 634014, г.Томск, пос. Сосновый бор, тел. (382-2)72-31-49.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан «\_\_\_» декабря 2004 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

О.Э.Перчаткина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Поиск путей оптимизации психофармакотерапии опиоидного абстинентного синдрома является одной из наиболее актуальных задач наркологии. В последнее время при стационарном лечении больных с опиоидным абстинентным синдромом имеет место рост резистентных к психотропной терапии обсессивных расстройств, делириозных проявлений (Пятницкая И.Н., 1994; Иванец Н.Н., Валентик Ю.В., 1995; Стрелец К.В., 2002). Необходимость в модификации терапевтических программ при опиоидном АС возрастает в связи с клиническим патоморфозом заболевания: в определенной степени редуцированы такие компоненты, как болевой симптомокомплекс и вегетативные расстройства (Чирко В.В., 1998; Демина М.В., 1999); приоритетное место начинают занимать психопатологические нарушения, в частности, аффективные и диссомнические расстройства, что определяет тяжесть состояния больных (Софронов А.Г., 1997; Винникова М.А., 1999; Washton AM. et al., 1999). Качественное усложнение и утяжеление клинических проявлений АС сопряжено с наличием коморбидного гепатита В-С, ЧМТ, септическим состоянием (Бохан НА, Мандель АИ., 2000; Fiellin D.A., 2002).

Имеющийся арсенал существующих средств терапии АС характеризуется недостаточной эффективностью, это во многом обусловлено неоднозначностью подходов к ней, что снижает результаты лечения и влияет на возможность достижения устойчивой ремиссии (Селедцов А.М., 1994, Цыганков Б.Д., 2002). Наркотическая аддикция может рассматриваться как стресс-зависимое состояние, где выявляется связь дисбаланса вегетативной и центральной нервной системы, приводящего к нарушению механизмов саморегуляции (Штарк М.Б., 19%). При формировании нового гомеостаза, в котором психоактивному веществу отведена роль своеобразного регулятора, ведущего к уменьшению изменчивости (вариабельности) функциональных систем организма, внезапное прекращение употребления наркотиков сопровождается гомеостатическим сдвигом, который определяет патогенетическую сущность абстиненции, как системной реакции организма (Бехтерева Н.П., 1988; Шабанов П.Д., 1998; Гурвич И.Н., 2000).

Актуальное внимание приобретают программы стационарной опиоидной детоксикации с применением антагонистов опиатов, т.к. это обеспечивает высокую степень управляемости лечебным процессом, позволяет снизить риск внутрибольничной наркотизации (Сиволап Ю.П., 2001; Hensel M. et al., 1999). В то же время данные литературы свидетельствуют о целом ряде противоречивых суждений и нерешенных вопросов в области патогенетических механизмов клинических проявлений абстинентного синдрома и его лечения. В частности, остается слабо изученной взаимосвязь психических, поведенческих и соматовегетативных нарушений, патологического влечения к психоактивным веществам с показателями центральной гемодинамики. Не определены диагностические возможности оценки вегетативного баланса по вариабельности

сердечного ритма (ВСР) при клонидин-налоксоновой (КН) терапии абстинентного состояния. Практически не описываются объективные показатели, по которым можно было бы прогнозировать не только изменения соматовегетативных, но аффективных и поведенческих проявлений в клинической динамике синдрома отмены.

**Цель работы:** изучить клиническую динамику основных проявлений опиийного абстинентного синдрома у больных во взаимосвязи с изменением состояния центральной гемодинамики с последующей разработкой системы определения оптимальных параметров проведения клонидин-налоксоновой терапии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клиническую динамику основных психопатологических и соматовегетативных проявлений опиийного абстинентного синдрома, ассоциированных с показателями центральной гемодинамики у больных во время клонидин-налоксоновой терапии.

2. Изучить влияние основных выделенных вариантов коморбидной патологии (черепно-мозговая травма, гепатит В и/или С) на клиническую динамику основных психопатологических и соматовегетативных проявлений опиийного абстинентного синдрома во взаимосвязи с показателями центральной гемодинамики у больных при клонидин-налоксоновой терапии.

3. Определить взаимосвязь вегетативного тонуса, оцениваемого по ВСР, с основными клиническими проявлениями абстинентного синдрома при клонидин-налоксоновой терапии опиоидной зависимости.

4. Сравнить клиническую динамику основных проявлений опиийного АС, ассоциированных с показателями центральной гемодинамики при клонидин-налоксоновой и «традиционной» терапии опиоидной зависимости.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинико-динамические особенности опиийного абстинентного синдрома у больных при клонидин-налоксоновой терапии достоверно связаны с состоянием центральной гемодинамики, что позволяет по направленности изменений таких показателей как АДС, АДД, ЧСС предсказывать критические изменения в аффективной, соматовегетативной и поведенческой сферах, своевременно вносить коррективы в проводимую терапию.

2. Аффективные (тревожные) расстройства, психопатоподобное поведение чаще всего наблюдаются при опиоидной зависимости у больных с коморбидным поражением головного мозга травматического генеза и сопряжены с гипертоническим вариантом изменения показателей ЦГД. Депрессивные самооценки и астения характерны для пациентов с коморбидным хроническим гепатитом В и/или С, у которых наблюдается гипотонический вариант изменения показателей центральной гемодинамики

3. Динамическая оценка вариабельности сердечного ритма у больных опиоидной зависимостью дает возможность определить степень стресса и вегетативного дисбаланса при клонидин-налоксоновой терапии абстинентного

синдрома, позволяет более эффективно осуществлять сбалансированную коррекцию соматовегетативных проявлений.

### **Научная новизна**

Впервые на основании комплексного клинико-инструментального исследования больных опиоидной зависимостью при клонидин-налоксоновой терапии абстинентного синдрома выявлена связь основных его симптомокомплексов с показателями центральной гемодинамики, позволяющая прогнозировать состояние пациента и оценивать адекватность проводимой терапии с применением антагонистов опиатов. Обоснована возможность оптимизации терапии опиоидного АС на основе фармакологической коррекции показателей ЦГД и удержания их в терапевтически адекватном гомеостатическом диапазоне. Впервые определена диагностическая ценность основных показателей ЦГД, позволяющих характеризовать синдромокинез абстинентных расстройств во время клонидин-налоксоновой терапии. Определено значение и диагностические возможности применения метода кардиоинтервалографии при анализе вариабельности сердечного ритма при терапии опиоидной зависимости. Установлен риск и спектр проявления аффективных, поведенческих и соматовегетативных нарушений, ассоциированных с гипер- и гипотоническим типом изменения показателей центральной гемодинамики при выделенных вариантах коморбидной патологии травматического (черепно-мозговая травма) и инфекционного (гепатит В и/или С) генеза, а также в группе пациентов, имеющих показатели ЦГД выше нормативных во время проведения терапии опиоидного абстинентного синдрома.

### **Практическая значимость**

Представлена клиническая типология и клинико-инструментальные критерии раннего выявления психопатологических и соматовегетативных проявлений абстинентного синдрома во время клонидин-налоксоновой терапии у больных с основными выделенными вариантами коморбидной патологии (черепно-мозговая травма, гепатит В и/или С). Предложена программа оптимизации клонидин-налоксоновой терапии опиоидного абстинентного синдрома на основе системы контроля показателей ЦГД, позволяющая снизить риск осложнений и актуализации патологического влечения к ПАВ. Разработанная система показателей на основе оценки вариабельности сердечного ритма позволяет выявить дисбаланс вегетативной нервной системы, уровень стресса и определить переходную точку завершения терапии. Клонидин-налоксоновая терапия опиоидного абстинентного синдрома с последующим «химически» контролируемым антаксонным воздержанием пациентов от наркотиков позволяет исключить вероятность летальных передозировок у опиоидных аддиктов.

### **Апробация работы**

Основные положения работы были представлены на межрегиональных научно-практических конференциях «Реабилитация в наркологии» (Томск, 2002); «Психотерапия аддиктивных и эндогенных расстройств» (Новосибирск, 2004); Всероссийских конференциях с международным участием «Современные

проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Томск, 2003); «Профилактика аддитивных состояний в детско-подростковом возрасте» (Томск, 2003), «Научные достижения и опыт клинических исследований в психиатрии» (Томск, 2004) Диссертация апробирована на заседании Апробационного Совета ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН 27 октября 2003 г.

#### Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ и монография.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, указателя литературы и приложения. Текст диссертации изложен на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирован 21 таблицей, 23 рисунками. Указатель литературы содержит 62 отечественных и 148 зарубежных источника.

#### **Материалы и методы исследования**

Критерии включения больных в исследование: 1) диагноз, синдром зависимости к опиатам и абстинентные проявления, установленные в соответствии с критериями МКБ-10; 2) у пациентов на момент госпитализации по критериям МКБ-10 верифицирована вторая стадия зависимости (F11.2); 3) письменное согласие больного на госпитализацию после получения информации о предлагаемой процедуре лечения. К критериям исключения отнесено наличие следующих сопутствующих состояний: 1) острые инфекционные заболевания; 2) эндогенные психические расстройства; 3) хронические соматические заболевания в состоянии декомпенсации.

На первом этапе исходные данные для исследования были получены на основании статистического анализа клинических историй болезни пациентов, проходивших стационарное лечение в наркологической больнице г.Новосибирска за период с 1997 по 2002 г. Первоначально были проанализированы медико-социальные характеристики (семейные отношения, образование, судимость, перенесенные ЧМТ, инфекционные заболевания и т.п.) опийных аддиктов. Средний ( $\pm$  SD) возраст начала приема ПАВ -  $21 \pm 5,4$  лет. Продолжительность наркотизации (взята разница между возрастом пациента при начале приема наркотиков и на момент лечения) составляла в среднем ( $\pm$  SD)  $2,8 \pm 2,3$  года, меньше года - 9,5 % пациентов, 1-3 лет - 58,7 %, 4 года и больше - 31,8 %. Со слов пациентов они употребляли героин в дозе 0,5-1 грамм/сутки. Путь введения наркотика - внутривенный

На втором этапе исследования сравнивались два метода терапии опийного абстинентного синдрома. В основную группу (1) вошли 236 пациентов в среднем ( $\pm$  SD) возрасте  $24,1 \pm 5,8$  лет; из них 200 мужчин ( $24,8 \pm 5,9$  лет) и 36 женщин ( $21,4 \pm 4,3$  лет) проходивших лечение в 2000 году методом клонидин-налоксоновой (КЛТ) терапии, где гепатит В и/или С - 55 и ЧМТ - 74, сочетание обоих патологий у 15 пациентов. Группу сравнения (2), которую составили 241 пациент (рис.1) в возрасте  $25,3 \pm 6,7$  лет (мужчин- 221, женщин -20), гепатит В

и/или С - 82, ЧМТ - 55 и сочетание коморбидных патологий у 16 пациентов. Эти пациенты находились на стационарном лечении в 1998 году с применением традиционного психофармакологического метода (Шейдер Р. с авт., 1998) в соответствии с протоколом лечения МЗ РФ (приказ № 140 от 28.04.1998 г.), где дозировки препаратов назначались исходя из регистра и спектра психопатологических расстройств, терапевтического эффекта и индивидуальной переносимости.

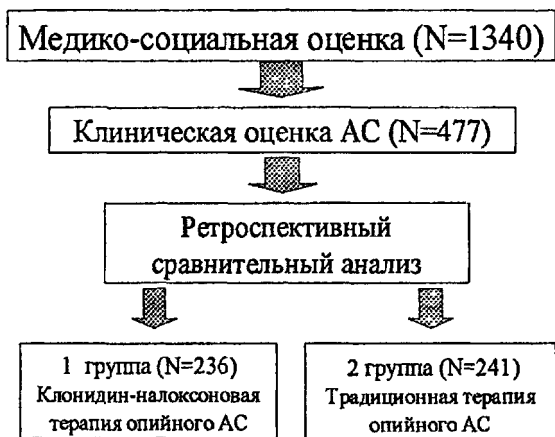


Рис. 1. Дизайн исследования.

В качестве основных использовались следующие методы исследования: клинико-психопатологический, клинико-динамический, клинико-катамнестический, экспериментально - психологический, статистический

Обследование пациентов ориентировано на стандарты МЗ РФ, в т.ч. взятие проб на наличие ПАВ - приказы № 289 от 05.10.1998 г. и № 9 от 08.01.2002 г. Коморбидная соматоневрологическая патология (перенесенные гепатиты В и/или С, ЧМТ) выявлялись на основании опроса пациентов и представляемых медицинских документов. Сравнение динамики редукции абстинентных расстройств проводилось при помощи карты оценки тяжести состояний, у опиоидных аддиктов, где 0 баллов - отсутствие и 3 балла - выраженные клинические проявления АС.

Метод клонидин-наллоксоновой терапии опиоидной зависимости, использованный для больных 1 группы, представляет собой вариант протокола лечения (Riordan С E , Kleber Н D, 1980) и состоит из подготовительной фазы с применением феварина 200 мг/сутки или триттико 300 мг/сутки (Иванец Н Н, 2001), карбамазепипа 600 мг/сутки (Альтшулер В Б, 1994), клонидина 0,45 мг/сутки, галоперидола 15 мг/сутки, милдроната 10 % - 5 мл в/в (Воронин К.Э, 1993), плазмозамещающих растворов до 800 мл/сутки Собственно

налуксон/антаксоновая фаза на второй-третий день лечения - налуксон 3,2мг/сутки, налтрексон 25 мг/сутки. Сразу после выписки опиийным аддиктам назначалась противорецидивная терапия, включающая: налтрексон 50 мг/сутки, феварин 100 мг/сутки, карбамазепин 200 мг на ночь, симптоматическое лечение.

Для динамического контроля, за состоянием пациентов I группы, были использованы такие показатели ЦГД, как частота пульса и артериальное давление, на основе чего проведены расчеты среднего артериального давления, оценка ударного объема непрямым способом производилась по Старру, адаптационного потенциала (Аулик И.В., 1990). Проводился каждые два часа тонометрический контроль артериального давления с помощью anerоидного сфигмоманометра с выполнением не менее двух последовательных измерений и подсчета пульса, начиная с момента госпитализации пациента.

Исследование variability сердечного ритма, оценка баланса вегетативного гомеостаза проведены в соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского общества кардиологов (Heart rate variability, 1996), также методикой предложенной Р.М. Баевским (1976, 2000). Исходные данные для этих расчетов были получены с помощью цифрового кардиографа и детектора пульса (Штарк М.Б., Джафарова О.А, Донская О.Г., 1996).

Экспериментально-психологическое обследование включало применение следующих методик: самооценочная шкала Бека (Beck A.T.,1961), личностный дифференциал; шкала тревоги Спилбергера. Оценка мотивационного поля проводилась с помощью опросника D.D.Simpson, G.W.Joe (1993).

В статистическом анализе использовано 36 переменных в основном с нормальным распределением (15 переменных - номинальных - полусемейное положение, тип ПАВ и т.п., и 21 интервальная - гемодинамические индексы, возраст и т.п.). Статистический эксперимент и обработка результатов исследования проведены с помощью программ Excell (Лапач С.Н. и соавт, 2000), SPSS 11.5 (Бююль А., 2002), Statistica 6.0 (Боровиков В.П., 2003). Эффект лечения оценивался на основе модели логистической бинарной регрессии. Общий риск проявления соматовегетативных, аффективных и поведенческих нарушений определялся с помощью сопряженных таблиц. Для исключения ошибок, обусловленных отбором, вводились переменные взвешивания для пола, возраста. Также проведена оценка нормальности распределения исходных данных с помощью двухмерных гистограмм. Статистическая мощность исследования достаточна, что позволило выявить различия в результатах лечения и связанных с ним изменений аффективных и поведенческих сфер у больных опиоидной зависимостью во время терапии абстинентного синдрома.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Сравнение медико-социальных характеристик больных обратившихся на стационарное лечение в наркологический стационар на протяжении двух периодов 1997-1999 гг. и 2000-2002 гг. показало, что в структуре обращаемости возрос с 35 до 41 % ( $P < 0,05$ ) удельный вес лиц, имеющих законченное среднее и



специальное образование. Число обращений лиц, имеющих судимость или находящихся под следствием на начало лечения, снизилось с 25 до 15 % ( $P < 0,001$ ). При изучении возрастно-половой и семейной характеристик установлено, что наряду с ростом обращений за стационарной помощью с 52 до 66 %, увеличилось число пациентов, не состоящих в браке ( $P < 0,001$ ). Возросло с 22 до 35 % ( $P < 0,001$ ) число пациентов воспитывавшихся в неполных семьях, что сравнимо с данными других исследователей (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2001). Нами выявлено, что 1/3 опийных аддиктов могла до начала активного лечения в среднем ( $\pm$  SD)  $4,3 \pm 2,6$  года находиться вне поля зрения наркологов, особенно это, стало характерным при обращениях после 2001 года, что является негативным фактором, утяжеляющим медицинские последствия, связанные с приемом ПАВ. В целом это отражает низкий уровень социализированности (с возможностью внешней поддержки) больного опийной наркоманией, что диктует необходимость переноса ориентира терапевтического потенциала на внутренние ресурсы пациента в преодолении болезни. Оценка мотивационного поля показала, что у пациентов при обращении за медицинской помощью признание проблемы, связанной с приемом ПАВ отмечена в 63 % случаев, потребность в помощи и готовность к лечению - соответственно в 51 и 39 %; испытывают внешнее давление со стороны своего окружения, заставляющего их проходить лечение 40 % обследованных.

Клиническая оценка состояния пациентов, как в основной группе, так и группе сравнения на момент обращения (ДО-день госпитализации) показала, что у тех лиц, которые не предъявляли жалоб (36 %) - отмечались узкие зрачки, бледность кожных покровов, их сухость, урежение пульса, низкое АД, благодушное настроение. При легкой степени клинических проявлений АС (у 34 % пациентов) средняя оценка составила 1,4 балла. У этих больных клинически выявлялись широкие зрачки, зевота, насморк, слезотечение, озноб. Также отмечалась раздражительность на фоне сниженного настроения, тревога, небольшое «беспокойство» в суставах, эпизодическое чихание, потливость, неустойчивый стул, патологическое влечение к ПАВ не всегда было осознаваемым. Проявления АС в средней и выраженной степени были у 30 % пациентов (1,5-2 балла, макс. 3 балла), вышеперечисленные соматовегетативные, психопатологические симптомы резко усиливались.

Артериальное давление (систолическое/диастолическое) па момент госпитализации составило в среднем ( $\pm$  SD)  $114 \pm 13 / 74 \pm 10$  мм.рт.ст. При этом у мужчин  $115 \pm 13 / 74 \pm 11$  и женщин  $104 \pm 10 / 68 \pm 8$  мм.рт.ст. ( $P < 0,002$ ). Можно отметить, что показатели артериального давления у 1,7 % были равны 90/60 мм.рт.ст.; у 77,5 % находилось в оптимальном диапазоне (критерии ВОЗ/МОАГ, 1999), т.е. АД  $< 120/80$  мм.рт.ст.; в 15,9 % АД до 130/85 мм.рт.ст., у 4,9 % более 140/90 мм.рт.ст. Реакции последних двух категорий, это в сумме 20,8 % от всех пациентов, отличаются высоким риском развития психопатоподобных поведенческих нарушений, негативизмом, повышенной тревожностью,

раздражительностью. Пульс на момент госпитализации в среднем составил  $85 \pm 11$  уд в мин. СрАД -  $81,4 \pm 10,4$  мм.рт.ст., сходные по этому показателю данные были выявлены и Г.М. Митрофановой (1995); УОС -  $69 \pm 5,5$  мл/мин.; АП -  $1,9 \pm 0,4$  балла (для лиц 18-30 лет). Другой фактор, требующий внимательного отношения к оценке состояния пациентов на момент госпитализации - повышение температуры тела в  $10,7\% > 37,1$  °С (обычно  $36,7 \pm 0,4$  °С) и связанной с этим частотой пульса  $> 93$  уд. в мин, что также вызывает повышение СрАД. Наиболее чувствительны в определении дискомфорта у опийных аддиктов на момент госпитализации были такие показатели (табл. 1), как УОС, АП, ЧСС. Несколько уступают им по диагностическим возможностям - АДС, АДД, СрАД. Все эти показатели ЦГД могут служить объективными индикаторами абстинентных проявлений у опийных аддиктов.

Таблица 1

Чувствительность и специфичность основных показателей ЦГД в оценке возможности выявления дихотомных («да-нет») жалоб, связанных с наличием абстинентных проявлений у опийных аддиктов на момент обращения (ДО)

Показатели ЦГД	+PV %	-PV %	SE %	SP %	P %
УОС	77	44	73	61	64
АП	81	39	71	73	61
ЧСС	75	39	70	68	58
АДД	83	48	67	72	67
СрАД	81	50	59	74	65
АДС	88	73	59	67	81

Условные обозначения: PV(+) - прогностическая ценность положительного результата, показывающего вероятность симптоматики АС при показателях ЦГД выше норматива, PV(-)-прогностическая ценность отрицательного результата, показывающая вероятность отсутствия симптоматики АС при оптимальных показателях ЦГД на момент госпитализации; Se- чувствительность, Sp- специфичность, P- распространенность (prevalence) возможное число пациентов с симптоматикой опийного АС которые будут выявляться с помощью данного показателя ЦГД.

Необходимость отбора объективных показателей, отражающих динамику АС, диктуется тем, что при свойственной этой категории больных анозогнозии они могут вербально отрицать наличие влечения к ПАВ. Привлечение внимания к особенностям гемодинамики в абстинентный период и подбор адекватной терапии, исходя из состояния сердечно-сосудистой системы, объясняется следующими причинами: во-первых, эффективное использование для купирования абстинентных проявлений антиадренергических средств, агонистов альфа-2 адренорецепторов - клонидина, гуанбенза, одновременно влияющих на сосудистый тонус. Во-вторых, возможной связью таких гемодинамических

показателей, как артериальное давление, частота пульса с актуализацией влечения к ПАВ (Семке В.Я., 1997; Rubio G. et.al., 1997). В-третьих, необходимостью коррекции гемодинамических отклонений, вызванных применением антагонистов опиия (антаксон, налоксон). В-четвертых, важностью отбора объективных показателей, по которым можно было бы прогнозировать изменение не только соматовегетативной сферы больного, но аффективных и поведенческих нарушений. Например, мало информативны в прогностическом плане ежечасно задаваемые пациенту в стационаре вопросы: «У тебя что-нибудь болит? Как сильно? Тебе плохо или хорошо от нашего лечения? Тебе хочется принять наркотики или выпить?».. Подобные шкалы субъективной оценки боли, психического дискомфорта в острый период абстинентных проявлений мало пригодны. Оптимальная оценка состояния пациента во время терапии опиийного АС, на наш взгляд, должна отвечать следующим условиям - удобство, быстрота и надежность измерения, высокой воспроизводимостью, а также коррелировать с возможными клиническими проявлениями, связанными с аффективными, соматовегетативными и поведенческими нарушениями и тяжестью АС.

Нами выявлено, что при проведении «традиционной» программы терапии опиийного АС наиболее часто встречаемые жалобы в процессе лечения были следующие: сниженное настроение, тревога, слабость - в 90 %; мышечный дискомфорт - у 60 % всех, проходивших лечение. В 80 % - нарушения сна, где основная жалоба - невозможность заснуть без снотворных, прерывистый сон и отсутствие чувства отдыха после сна; в 21,2 % - суставной алгический синдром. Также отмечены следующие клинические особенности: у 29 % больных наблюдались кратковременные психотические эпизоды, чаще на фоне коморбидной отягощенности; гипертонические реакции (39 %); кишечная дисфункция (35 %); гипотония (9,6 %); нейролептический синдром (6,5 %).

При клонидин-налоксоновой терапии астенические проявления были основными и в 87 % проявлялись жалобами на слабость, вялость. Кратковременные нарушения сна имели место в 15 %. Практически отсутствовали желудочно-кишечные расстройства у пациентов с неотягощенным соматическим фоном. Риск проявления различных симптомокомплексов опиийного АС был выше при «традиционной» терапии опиийного АС по сравнению с КН схемой (рис.2) и составил по алгическим проявлениям  $OR=5,1$  (ДИ  $4,7\div5,5$ ); аффективным  $OR=2,4$  (ДИ  $2,1\div2,6$ ), соматовегетативным  $OR=2,3$  (ДИ  $2,1\div2,4$ ) и нарушениями сна  $OR=2,4$  (ДИ  $2,2\div2,6$ ).. При проведении клонидин-налоксоновой терапии отмечена возможность минимизированных проявлений соматовегетативного симптомокомплекса (ДИ  $0,39\div0,62$  балла; макс. 1,63 балла), где могли быть жалобы на потливость (38 %), чихание (43 %), насморк (35 %), озноб (25 %), мышечный дискомфорт (38 %;  $P<0,05$ ) во второй день терапии с полной редукцией к четвертому дню лечения.

Аффективные нарушения (95 % ДИ  $0,21\div0,44$  балла; макс. 1,67 балла) в виде пониженного настроения (40 %) чаще всего проявляются при клонидин-налоксоновой терапии у пациентов с низкой самооценкой, пессимистическим

настроено на лечение ( $P < 0,01$ ) Тревога (35 %) в виде неусидчивости, нервозности, когда с беспокойством смотрят в окно, уходят от контакта с медперсоналом, тягу к наркотикам осознают ( $P < 0,01$ ), отмечают мышечный дискомфорт Такие аффективные проявления коррелируют с показателями ЦГД - повышением АД, частотой пульса В группе высокого риска (СрАД  $> 88$  мм рт ст) могут быть алгические жалобы ( $r = 0,5$ ,  $P < 0,05$ ) При задержке с коррекцией таких нарушений у больных актуализируются негативные высказывания, психопатоподобные проявления (18 %) Другие причины, которые могут провоцировать эти состояния, связаны с недостаточной психофармакологической подготовкой в первый день лечения с учетом ЦГД показателей

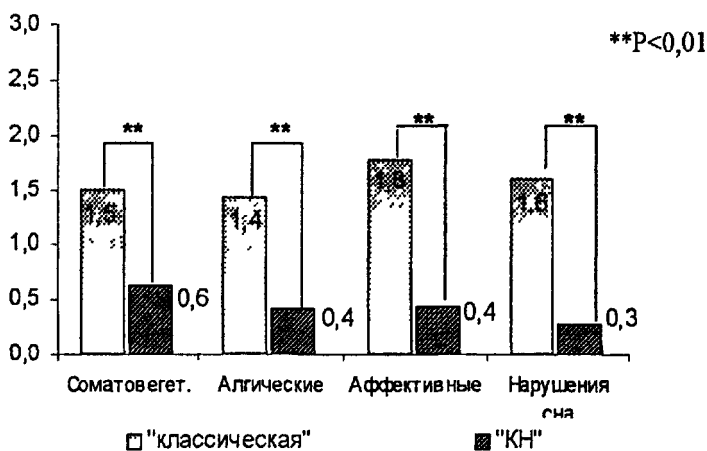


Рис 2 Соматовегетативные и психопатологические проявления в структуре опиоидного АС при проведении «традиционной» и КН терапии, построенной на системе контроля за ЦГД (оценка в баллах)

Осознание влечения к ПАВ (ДИ 0,14-0,42 балла, макс 1 балл) коррелирует с уровнем тревоги ( $r = 0,77$ ,  $P < 0,01$ ), нарушением сна ( $r = 0,44$ ;  $P < 0,01$ ), мышечным дискомфортом ( $r = 0,72$ ,  $P < 0,01$ ), высокой частотой пульса ( $r = 0,55$ ,  $P < 0,05$ ) Одновременно с этим по результатам анализа ВСР отмечено повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы Число пациентов с тенденцией к гипотоническим реакциям в среднем не превышает 3,4% в КН схеме лечения, для сравнения 28 % в программе опиоидной детоксикации МHensel (1999) Наибольший риск развития гипертонических состояний в КН схеме отмечается в возрастной группе 30-40 летних пациентов (43,6 %), пульс выше 100 уд в мин - в возрастной группе 50- 60 летних (41,9 %) Отмечено, что при КН терапии (табл 2), риск манифестации клинических проявлений АС может быть ниже в четыре раза по сравнению с традиционной схемой лечения

Таблица 2

Сравнительная оценка общего риска проявлений поведенческих и аффективных нарушений во время различных программ терапии абстинентного состояния

Схема терапии	Оценка риска (OR)	95% ДИ		Р (по $\chi^2$ )
		Нижний	Верхний	
Клонидин-налоксоновая	1,14	1,06	1,20	0,031
«Традиционная»	4,60	2,81	6,07	0,010

При иерархическом кластерном анализе были выделены следующие группы связанных между собой переменных: первая - пол, день лечения и время суток, разделенное условно на четыре периода. Вторая группа - возраст пациентов и температура тела. Третья - гемодинамические показатели: АДС, АДЦ, пульс. Диагностическая важность первичных и вторичных (расчетных) гемодинамических показателей в оценке патологического влечения к ПАВ распределилась так - пульс (1,0); АЛ (1,0); АДС (0,9); УОС (0,9); СрАД (0,87); АДД(0,7).

Необходимо отметить различную диагностическую ценность гемодинамических показателей в зависимости от дня лечения. Так на момент поступления, первый, третий, четвертый день - это контроль АДЦ, ЧСС и АДС. Нахождение АД диастолического в нормативном диапазоне достигается инфузионной терапией, ЧСС и АД систолического - позволяет судить о состоянии симпатoadrenalовой системы и адекватности подбора дозировки агонистов альфа-2 адренорецепторов. При введении налоксона (второй день) приоритеты показателей меняются - на первом месте - АД систолическое, потом ЧСС и АД диастолическое, что позволяет контролировать не только соматовегетативное состояние пациента, но и его поведенческие реакции, влечение к ПАВ.

Терапевтический диапазон адаптационного потенциала при адекватной клонидин-налоксоновой терапии составил  $1,6 \pm 2,2$  усл.ед., где превышение уровня 2,4 балла является предиктором психического дискомфорта (табл.3). Показатель ударного объема по Старру может применяться для оценки адекватности проводимой инфузионной терапии. Терапевтический диапазон составил  $63 \pm 74$  мл/минуту. Это позволяет выявлять проблемных пациентов, в частности, его снижение ниже 62 мл/мин может клинически проявляться оглушением. Показатель СрАД статистически значимо коррелирует с алгическими жалобами, неусидчивостью, двигательным беспокойством, ажитацией, отказом от лечения. Так даже кратковременное превышение его уровня 88 мм рт.ст. актуализировало жалобы пациентов, повышалась поведенческая активность - хождение по коридору, частое курение, попытки уединиться, стремление позвонить по телефону, возможны отказы от дальнейшего лечения.

Таблица 3

Показатели ЦГД при оптимальной терапии опионого АС (M ± SD)

Показатели \ День лечения	Д1	Д2	Д3	Д4
АД систолическое	111±16	107±14	107±13	108±12
АД диастолическое	69±11	66 ±9	68±10	70±10
Пульс	89± 11	91±11	87±10	85±8
Среднее АД	83 ± 5	80±8	81±7	83±5
УОС	69 ± 5	69 ± 5	69±4	68±5
АП*	2,0±0,4	1,9±0,3	1,9±0,3	1,9±0,3

Примечание: \* - для возрастной группы 18-30 лет.

При оценке сопутствующих заболеваний выявлена прямая связь их развития с длительностью наркотизации, так при продолжительности приема ПАВ более трех лет число пациентов с выделенными вариантами коморбидной патологии составляет 61 % ( $P < 0,05$ ). Число лиц, перенесших острый гепатит В и/или С в период 2000-2002 гг., остается на одном уровне ( $P = 0,31$ ) по сравнению с 1997-1999 гг. Практически нет изменения в количестве обращений лиц, имеющих в анамнезе ЧМТ ( $P = 0,93$ ). Только в 7 % можно говорить о наследственной предрасположенности к злоупотреблению ПАВ, когда в семье были родители или родственники, страдающие алкогольной или наркотической зависимостью.

В клинической динамике опионого абстинентного синдрома у пациентов, имеющих в анамнезе ЧМТ, характерным явилось сохранение до третьего дня лечения ощущения неполноценного сна ( $P < 0,05$ ), при актуализации влечения к ПАВ- появление наркотической тематики сновидений. Риск психопатоподобных проявлений у лиц с ЧМТ может составить  $OR = 1,7$  (ДИ 0,7-5-4,1), диссомнических расстройств  $OR = 2,0$  (ДИ 1,5-5-2,7). При данном варианте коморбидности клинические проявления ассоциированы с гипертоническим вариантом изменения показателей ЦГД (повышение АДС, увеличение частоты пульса, уровня адаптационного показателя более 2,3 баллов).

Отмечено, что на момент госпитализации у пациентов с гепатитом В и/или С ударный объем был снижен на 14 % по сравнению с оптимальным уровнем. У этой категории больных отмечались более выраженные жалобы на вялость, можно было наблюдать пассивность, неразговорчивость, безразличие к происходящему. При этом имела место высокая вероятность гипотонического варианта изменения показателей центральной гемодинамики (низкие значения АДС, АДД; уровень адаптационного показателя ниже 1,9 балла). Состояние артериального давления, сердечно-сосудистой системы затрудняло у них применение агонистов альфа-2 адренорецепторов из-за усиления гипотонии.

Тяжесть проявления АС может быть более выраженной при одновременном наличии коморбидной патологии головного мозга травматического генеза и гепатита В и/или С и происходит своеобразное поглощение астенических

проявлений психопатоподобным поведением, риск которого увеличивается  $OR=5,5$  (ДИ  $0,9\div 33,1$ ;  $P=0,004$ ), диссомнических расстройств  $OR=3,0$  (ДИ  $1,1\div 7,5$ ) и в меньшей степени алгических жалоб  $OR=1,4$  (ДИ  $0,7\div 2,5$ ). В данном случае преобладает гипертонический вариант изменения показателей ЦГД.

Обобщая вышеизложенное, можно прийти к заключению, что в целом клонидин-налоксоновая терапия, при достижении целевых показателей ЦГД (табл. 3), облегчает достижение психофармакологической коррекции аффективных и соматовегетативных проявлений опийного АС и усилия медицинского персонала за наблюдением поведения пациента. При проведении КН программы отмечалась положительная динамика по таким шкалам опросника Бека, как повышение настроения ( $OR_{до/д4}=0,40/2,33$ ;  $P=0,001$ ), уменьшалось чувство несостоятельности ( $OR_{до/д4}=2,97/0,44$ ;  $P=0,002$ ), неудовлетворенности собой ( $OR_{до/д4}=2,53/0,49$ ;  $P=0,008$ ), снижение диссомнических расстройств ( $OR_{до/д4}=2,97/0,44$ ;  $P=0,002$ ), сам себе больше нравился ( $OR_{до/д4}=0,48/1,86$ ;  $P=0,013$ ), редуцировались идеи самообвинения ( $OR_{до/д4}=1,93/0,51$ ;  $P=0,021$ ), снижалось чувство вины ( $OR_{до/д4}=1,96/0,56$ ;  $P=0,036$ ), уменьшалось чувство ожидания наказания ( $OR_{до/д4}=1,78/0,58$ ;  $P=0,039$ ), становились более решительными ( $OR_{до/д4}=0,51/1,67$ ;  $P=0,043$ ), уменьшалась утомляемость ( $OR_{до/д4}=2,42/0,53$ ;  $P=0,051$ ), снижалась погруженность в свои ощущения ( $OR_{до/д4}=1,57/0,57$ ;  $P=0,078$ ), появлялся интерес к окружающим людям ( $OR_{до/д4}=0,58/1,57$ ;  $P=0,081$ ). Позитивным моментом надо считать и сохраняющийся определенное время сниженный аппетит ( $OR_{до/д4}=1,58/0,65$ ;  $P=0,157$ ), т.к. повышение его во время КН терапии может быть индикатором актуализации патологического влечения к ПАВ.

Также была отмечена положительная динамика и по другим шкалам опросника Бека, хотя снижение риска по ним было менее значимо. Так уменьшалось чувство отвращения к самому себе ( $OR_{до/д4}=1,43/0,63$ ;  $P=0,136$ ), раздражительность ( $OR_{до/д4}=1,39/0,68$ ;  $P=0,210$ ), ощущение утраты либидо ( $OR_{до/д4}=1,38/0,72$ ;  $P=0,290$ ); требовала определенной настороженности оценка суицидальных мыслей ( $OR_{до/д4}=1,24/0,76$ ;  $P=0,430$ ); могла проявляться слезливость ( $OR_{до/д4}=1,20/0,81$ ;  $P=0,461$ ). Суммарный показатель по шкале Бека снижался с  $23,2\pm 8,2$  балла (Д0) до  $6,1\pm 4,2$  балла на четвертый день лечения ( $P=0,005$ ). Необходимо подчеркнуть, что повышение самооценок по завершению терапии АС является необходимым внутренним условием регуляции поведения и целенаправленной деятельности у наркологических аддиктов. Во время «традиционной» терапии опийного АС наблюдается более медленная редукция депрессивных самооценок.

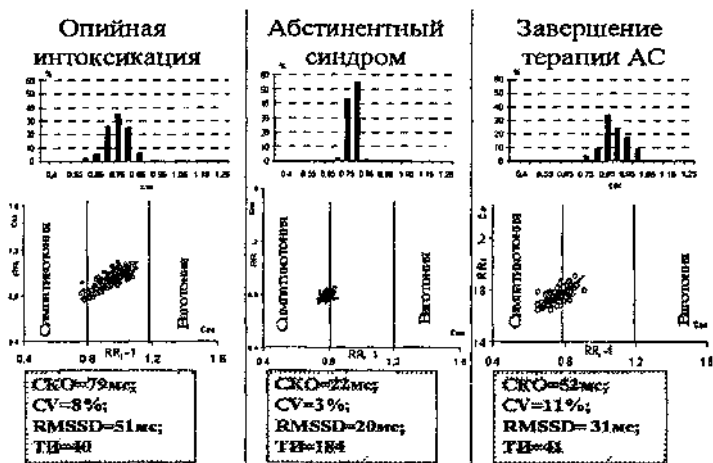


Рис 3 Сравнительная оценка variability сердечного ритма пациента С. 29 лет. Длительность наркотизации три года Достигаемая ремиссия 1,5 года Обзорная запись сердечного ритма сделана в состоянии относительного покоя. Верхние графики - вариационные пульсограммы (гистограммы). Под ними - корреляционные ритмограммы (скатерограммы).

Полученные данные по результатам оценки variability сердечного ритма показали, что при опийной интоксикации (ДО) показатель СКО (SDNN) в среднем составил  $81,5 \pm 23,4$  мс (норма 30-100 мс), CV -  $12,6 \pm 4,9$  % (3-12 %), RMSSD  $34,8 \pm 9,4$  мс (20-50 мс), т.е. вегетативный баланс мог быть близок к равному (рис 3), или отмечался его сдвиг в сторону ваготонии или симпатической активации в зависимости от состояния пациента. При первом введении антагонистов опиатов (налоксон) общий тонус ВНС сдвигается в сторону симпатической активации, где о степени стресса можно судить по увеличению коэффициента вариации CV -  $13,6 \pm 2,5$  %, на скатерограммах - асимметрия или эксцессивность. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь ( $P < 0,05$ ) этих компонентов ВСР с такими показателями ЦГД, как АДС, АДД, СрАД. Показатель ЧСС прямо коррелирован ( $P < 0,05$ ) со стрессом и триангулярными индексами, а также CV. Во время терапии опийного АС оптимальным надо считать достижение равновесного баланса ВНС, что проявляется в следующей клинической картине: кожные покровы теплые, слегка влажные, отсутствие жажды и сухости во рту, исключаются диспептические проявления. Применение методик оценки variability сердечного ритма позволяет более точно оценить состояние симпатической и парасимпатической системы. При завершении терапии опийного АС, оптимальными надо считать при кардиоинтервалографии у пациентов получение гистограмм ВСР близких к нормальному распределению одновременно с достижением равновесного вегетативного баланса.



Таблица 4

Сравнительная оценка вероятности проявления некоторых эффектов в зависимости от схемы терапии опиоидной зависимости

Анализируемый симптом, состояние	Схема терапии опиоидной зависимости			
	Традиционная	Р	КН терапия	Р
Риск внутрибольничной паркоtizации	В	0,20	Н	0,001
Стремление в стационаре к контактам с другими пациентами, риск	В	0,80	Н	0,001
Актуализация влечения к ПАВ, риск	В	0,22	Н	0,13
Риск лекарственной ятрогении (формирования полинаркомании)	В	0,90	Н	0,02
Возможность достижения терапевтической ремиссии у благополучных пациентов (семья, хобби, отсутствие значимых проблем со здоровьем)	Н	0,10	В	0,67
Возможность «быстрого» химически контролируемого воздержания	Н	0,30	В	1,0
Вегетативный дисбаланс, риск	В	0,73	Н	0,30

Условные обозначения В - высокий, Н - низкий, Р - вероятность

Определяя место и роль КН протокола лечения опиоидного АС (табл 4) с возможностью быстрого достижения «химически» контролируемого воздержания можно отметить его важное значение для снижения вредных последствий, связанных с употреблением опиатов. Так по данным ОБСМЭ г Новосибирска в 2001 - 2004 гг. не было зарегистрировано случаев летальных передозировок от опиатов в сочетании с антаксонем.

Существенное место в прогнозе формирования клинической ремиссии у больных приобретает оценка социально-психологических характеристик и уровня социального функционирования, предшествовавшего госпитализации по поводу терапии опиоидного АС, возможности поддержки пациента собственной семьей, здорового окружения и создания терапевтической «охранительной» среды.

Выявленная нами тенденция, указывающая на снижение в период 2000 - 2002гг уровня социализированности (семья, работа, хобби) пациентов, обращающихся за стационарной помощью по поводу терапии АС в целом, требует системных терапевтических программ, интегрирующих блоки наркологического, общесоматического, психотерапевтического, психологического и педагогического воздействия. Одновременно с этим, важное значение приобретает последовательное и многоуровневое решение задачи лекарственной профилактической коррекции патологий, вызванных последствиями ЧМТ, гепатита В и/или С, отягощающих протекание опионого АС, где клинический прогноз должен включать и оценку состояния ЦГД. Рассмотренная программа терапии опионого АС, имеющая в основе клонидин - налоксоновый протокол лечения, ориентирована на комплексную клиническую оценку и показатели ЦГД, показала свою эффективность и безопасность, технологически применимость в условиях стационарного отделения наркологической больницы. Разработанная система контроля за состоянием пациентов во время терапии опионого АС с включением в клиническую оценку данных ЦГД, ВСР показала целесообразность ее использования и позволила оптимизировать лечение, значительно снизить актуализацию влечения к ПАВ, ускорить формирование клинической ремиссии.

#### **Выводы:**

1 Комплексная клиничко-инструментальная оценка терапевтической динамики опионого абстинентного синдрома, основанная на выявленной взаимосвязи его ведущих клинических симптомов с показателями центральной гемодинамики, дает возможность учитывать основные особенности проявления заболевания и адекватно выстраивать терапию с минимальным психическим и физическим дискомфортом для пациента в период отнятия наркотика.

1.1 Клиничко-динамические особенности опионого абстинентного синдрома у больных при клонидин-налоксоновой терапии коррелируют с состоянием центральной гемодинамики, что позволяет по направленности изменения таких показателей, как артериальное давление систолическое, артериальное давление диастолическое, частота сердечных сокращений прогнозировать и корректировать критические изменения в аффективной, соматовегетативной и поведенческой сферах.

1.2 Установлено диагностическое значение следующих гемодинамических показателей в оценке риска актуализации патологического влечения к ПАВ во время клонидин-налоксоновой терапии опионого абстинентного синдрома - пульс (1,0), АД систолическое (0,9), ударный объем по Старру (0,9), среднее АД (0,87), АД диастолическое (0,7).

2 Клинические особенности проявлений опионого абстинентного синдрома, сопряженных с гемодинамическими откликами во время клонидин-налоксоновой терапии определяются выделенными основными вариантами коморбидной патологии.

2.1. Высокий уровень тревоги, психопатоподобное поведение в большей степени характерны для зависимых больных с коморбидным поражением головного мозга травматического генеза и ассоциированы с гипертоническим вариантом изменения показателей ЦГД (повышение АДС, увеличение частоты пульса, уровня адаптационного показателя более 2,3 баллов).

2.2. Высокий уровень депрессивных самооценок и сквозной характер астенического симптомокомплекса типичны для пациентов с коморбидным хроническим гепатитом В и/или С, при этом имеет место высокая вероятность гипотонического варианта изменения показателей центральной гемодинамики (низкие значения АДС, АДЦ; уровень адаптационного показателя ниже 1,9 балла).

2.3. При одновременном наличии коморбидной патологии головного мозга травматического генеза и гепатита В и/или С имеет место утяжеление абстинентных расстройств с доминированием психопатоподобного поведением и гипертонического варианта изменения показателей ЦГД.

3. Основные компоненты вариабельности сердечного ритма среднеквадратичное отклонение (СКО), коэффициент вариабельности сердечного ритма (CV), RMSSD, стресс и триангулярный индекс имеют высокую степень корреляционной связи ( $P < 0,05$ ) с показателями ЦГД и могут служить дополнительным инструментом оценки регуляторного дисбаланса во время терапии абстинентного синдрома, при этом вариационные пульсограммы характеризуются асимметрией. В первые, 48 часов терапии установлено увеличение вариабельности сердечного ритма. На третий день усиление симпатической регуляции. При завершении терапии оптимальным является достижение равновесного баланса ВНС.

4. При сравнительной катамнестической (6 месяцев) оценке эффективности клонидин-налоксоновой терапии опиийного абстинентного синдрома установлено, что у пациентов с монозависимостью, отсутствием вариантов коморбидной патологии и не входящих в группу высокого риска (устойчивое среднее АД  $> 88$  мм.рт.ст.), при проведении клонидин-налоксоной терапии АС риск актуализации патологического влечения к ПАВ был в четыре раза ниже, а при наличии коморбидной патологии - в 1,7 раза ниже по сравнению с «традиционной» программой лечения. Клонидин-налоксоновой терапией достигается снижение риска клинической манифестации нарушений: соматовегетативных в - 2,5, алгических - 3,5, аффективных - 4,5, диссомнических в - 5,3 раза.

#### Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

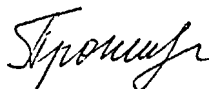
1. Социально-гигиеническая характеристика «химических аддиктов» // Реабилитация в наркологии. - Материалы межрегиональной научно-практ. конференции. - Томск. - 2002. - С.81-84 (соавт.: Пронин СВ., Степанов Ю.Г.).
2. Гемодинамические показатели в оценке эффективности лечения наркологических аддиктов // Реабилитация в наркологии. Материалы

- межрегиональной научно - практ. конференции. - Томск. - 2002. - С.79 - 81 (соавт.: Пронин С.В).
3. Социоритмические аспекты летальных передозировок // «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии». Материалы Всеросс. конференции с международным участием. - Томск. - 2003. - С. 161 - 164 (соавт.: Пронин С.В.).
  4. Особенности variability составляющих при дифференцированном анализе ЭКГ у больных с героиновой наркоманией // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. - Томск. - 2003. - С. 157-158 (соавт.: Николаев К.Ю., Пронин С.В.).
  5. Биоритмологический подход к профилактике передозировок у наркотических аддиктов // «Профилактика аддиктивных состояний в детско-подростковом возрасте. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. - Томск. - 2003. - С 81 - 85 (соавт.: Новоселов В.Л., Кокорина Н.О.).
  6. Клонидин-налоксоновая терапия опиоидного абстинентного синдрома // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. -2004. - №4. - С.34 - 41 (соавт.: Бохан Н.А., Пронин С.В.).
  7. Соматическая коморбидность и парадигма «неизлечимости» опиоидных аддиктов // «Актуальные вопросы современной медицины» Сборник материалов XIV научно-практической конференции врачей 27-28 апреля 2004г. - Новосибирск. - 2004. - С.34 - 35 (соавт.: Пронин С.В.).
  8. Клонидин-налоксоновая терапия опиоидной зависимости. - Томск: Изд-во ТГУ, 2005. -156с (соавт.: Бохан Н.А., Пронин С.В.).

### Список сокращений:

- АДД - артериальное давление диастолическое, мм.рт.ст.  
АДС - артериальное давление систолическое, мм.рт.ст.  
АП - адаптационный потенциал, усл. ед.  
АС - абстинентное состояние  
ВНС - вегетативная нервная система  
ВСП - вариабельность сердечного ритма  
ДИ - 95 % доверительный интервал  
КН - клонидин-налоксоновая терапия  
ПАВ - психоактивные вещества  
СКО - среднеквадратичное отклонение RR-интервалов (SDNN), мс  
СрАД - среднее артериальное давление, мм.рт.ст.  
ТИ - триангулярный индекс  
УОС - ударный объем по Старру, мл/мин  
ЦГД - центральная гемодинамика  
ЧСС - частота сердечных сокращений, уд. в мин.  
CV % - коэффициент вариабельности сердечного ритма  
OR - отношение шансов (odds ratio) или риска  
г - корреляция Спирмена  
RMSSD - квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними RR-интервалами  
SD - стандартное отклонение (Std. Deviation)

Соискатель



Н.А. Пронина

Подписано в печать 06.12.04 г. Формат 60 x 84 / 16  
Усл. печ. л. 1 0. Тираж 100 экз. Заказ № 202-п

Отпечатано в типографии издательства «Сибмедиздат»  
630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.  
Тел : (383-2) 29-10-83'. E-mail: sibmedisdat@rambler.ru



1313

416

22'