

На правах рукописи

Ежкова Елена Викторовна

**Синдром зависимости от ПАВ у больных с коморбидной патологией
шизофренического спектра: клинико-динамические особенности,
терапевтические подходы**

14.01.27 –наркология

14.01.06 –психиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Винникова Мария Алексеевна**

Официальные оппоненты:

Новиков Евгений Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры наркологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Белокрылов Игорь Владленович - доктор медицинских наук, доцент–заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, г. Москва.

Ведущее учреждение: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д.208.024.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России и на сайте: www.serbsky.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.Н. Винникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Особенностью наркологической ситуации в настоящее время является накопление в популяции лиц с сочетанными формами психической и наркологической патологий (Семке В.Я., Бохан Н.А., 2008). Растет как частота случаев употребления психоактивных веществ (ПАВ) пациентами, страдающими психическими расстройствами (Cravford V., 2003; Frisher M. et al., 2005; Regier D.A. et al., 2005), так и частота психических расстройств у пациентов с установленным диагнозом «Синдром зависимости от ПАВ» (СЗ).

В последние 3-5 лет динамика роста общей заболеваемости наркологической патологией в РФ имеет тенденцию к снижению (Киржанова В.В. с соавт., 2020). Эпидемиологические данные 2014-2019 гг. свидетельствуют об изменении в структуре наркоманий. Доля больных опиоидной наркоманией продолжает снижаться. В 2015 г. она была 74,0%, в 2019 г. – 56,8%. Вместе с этим растет доля больных с диагнозом «зависимость от других ПАВ», куда входит полинаркомания: в 2015 г. она была 12,9%, в 2019 г. – уже 23,3%. Таким образом, общей тенденцией современности является увеличение доли наркоманий, связанных с употреблением наркотиков разных химических групп.

Связанность двух коморбидных заболеваний оказывает влияние на клиническую картину каждого, вызывая особые дифференциально-диагностические трудности. Основным препятствием диагностического поиска этих расстройств является фенотипическая «непрерывность», а также высокая частота встречаемости субклинических, стертых форм психической патологии (Чирко В.В., 2002; Семке В.Я., Бохан Н.А., 2008; Бузик О.Ж., Агибалова Т.В., 2008).

Важной проблемой является малое количество исследований, посвященных терапии этих пациентов. Гиперреактивность дофаминергической системы, свойственная как эндогенной психической, так наркологической патологии, обосновывает использование антипсихотиков (АП), как препаратов первой линии выбора (Гофман А.Г., и соавт., 2010, Тиганов А.С. и соавт. 2012, Шабанов П.Д.,

2015).

С учетом всего обозначенного выше создается потребность улучшить терапевтические подходы, использовать высоко дифференцированные программы лечения, нацеленные на точное применение психофармакологической модели к группам пациентов с различными диагнозами, в частности, с коморбидной психической и наркологической патологией.

В связи с выше изложенным, актуальным является проведение исследования, направленного на углубление знаний о клинико-динамических особенностях коморбидно протекающих заболеваний в наркологической практике и, как обязательная составляющая – поиск более совершенных методов лечения пациентов с «двойным диагнозом».

Цель исследования: установление клинико-динамических особенностей синдрома зависимости от нескольких ПАВ, протекающего коморбидно заболеваниям шизофренического спектра (шизофрения, шизотипическое расстройство), разработка на этом основании дифференцированных подходов к терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности формирования синдрома зависимости от нескольких ПАВ у пациентов с патологией шизофренического спектра (шизофрения, шизотипическое расстройство), выделить дифференциально-диагностические признаки, свидетельствующие о коморбидном процессе.

2. Изучить и описать клинические проявления синдрома отмены, синдрома патологического влечения и синдрома психической деградации у больных синдромом зависимости от нескольких ПАВ, протекающего коморбидно заболеваниям шизофренического спектра.

3. Провести рандомизированное сравнительное исследование атипичных антипсихотиков в терапии пациентов с «двойным диагнозом», оценить профиль клинической эффективности и безопасности.¹

¹ Сравнительное исследование атипичных антипсихотиков являлось независимым, не имело спонсорской поддержки.

4. Разработать дифференцированные программы терапии для пациентов с «двойным диагнозом», проанализировать полученные результаты.

Научная новизна исследования.

Впервые у больных, страдающих синдромом зависимости от нескольких ПАВ и заболеваниями шизофренического спектра, описаны особенности формирования наркологического заболевания, изучена патопластика двух заболеваний и клинико-динамические особенности коморбидного процесса.

Впервые показаны особенности психопатологических проявлений, наблюдающихся в структуре синдрома патологического влечения (СПВ), синдрома отмены (СО) и синдрома психической деградации у пациентов с «двойным диагнозом».

Полученные данные о клинико-динамических особенностях стержневых (облигатных) синдромов в структуре коморбидного процесса позволили обоснованно использовать атипичные АП в терапии пациентов с «двойным диагнозом».

Практическая значимость исследования.

В результате проведенного исследования были определены диагностически значимые клинические характеристики, свойственные СЗ от нескольких ПАВ, коморбидному шизофрении, что позволило повысить возможности распознавания исследованных состояний и прогнозировать их дальнейшее развитие.

Были показаны преимущества использования атипичных АП у пациентов с «двойным диагнозом». Их использование в терапии данной категории пациентов позволило улучшить качество ремиссий и снизить частоту рецидивов.

Положения, выносимые на защиту.

Синдром зависимости от нескольких ПАВ у лиц с заболеваниями шизофренического спектра (шизофрения, шизотипическое расстройство) имеет свои психопатологические и динамические особенности, касающиеся начала заболевания, его прогрессивности, мотивации и паттерна употребления ПАВ, проявлений синдрома патологического влечения и синдрома отмены ПАВ.

Патопластическое влияние заболеваний шизофренического спектра

(шизофрении, шизотипического расстройства) и синдрома зависимости от нескольких ПАВ определяется последовательностью становления психических расстройств, развитием взаимовлияния и дальнейшей общей динамикой коморбидного процесса.

Сложности диагностики психического заболевания у больных синдромом зависимости от ПАВ определяются сравнительно благоприятным течением шизофренического процесса с преобладанием депрессивных расстройств, малой выраженностью продуктивной галлюцинаторно-бредовой симптоматики, неглубокой дефицитарной симптоматикой, которая «прячется» за выраженными психоорганическими расстройствами, формирующимися вследствие высокой прогрессивности синдрома зависимости с хаотичным употреблением ПАВ.

Использование атипичных АП в сравнении с типичными позволяет улучшить терапевтический прогноз как шизофренического процесса, так и синдрома зависимости за счет получения терапевтического эффекта в более короткие сроки, что приводит к снижению раннего рецидивирования и стабилизации ремиссии.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования могут быть внедрены в лечебную практику наркологических и психиатрических лечебных учреждений с целью улучшения качества ремиссий и снижения частоты рецидивов у лиц с «двойным диагнозом». Полученные результаты исследования могут быть включены в учебные планы тематического усовершенствования и профессиональной переподготовки по специальностям «психиатрия» и «психиатрия- наркология».

Апробация исследования.

Основные результаты исследования представлены в виде докладов на всероссийской научно-практической конференции с международным участием (2018г. СПб); научно-практической конференции МГУ (2018г., г.Москва); XVII Ассамблее «Здоровье Москвы» ЦВК «Экспоцентр»(2018г., г. Москва); научно-практической конференции в Сеченовском университете (2019г., г. Москва); научно-практической конференции МГУ (2019г., г. Москва); XVIII Ассамблее «Здоровая Москва» ЦВК «Экспоцентр»(2019г., г. Москва);

основные результаты исследования обсуждены на Проблемном Совете ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» 22.10.2020г.

Степень достоверности результатов исследования подтверждается репрезентативностью клинической выборки и применением адекватных поставленным задачам и современных методов статистической обработки полученных данных.

Публикация материалов исследования.

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 работ, из них 4 в научных рецензируемых журналах ВАК.

Структура и объем диссертации.

Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы, приложения. Изложена на 204 листах, содержит 4 рисунка, 31 таблицу, 2 приложений. Указатель цитированной литературы представлен 160 источниками, из которых 106 – на русском языке, 54 – на иностранном языке.

Материал и методы исследования.

Материал исследования. Исследование проводилось с одобрения и под контролем локального этического комитета ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ (ЛЭК), сравнительное исследование атипичных АП являлось независимым, не имело спонсорской поддержки. Пациенты были проинформированы о характере проводимого научного исследования.

За период 2017-2018 гг. в исследование в соответствии с критериями включения/невключения было набрано 266 пациентов с диагнозом «СЗ, вызванный одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других ПАВ (F19)». Общее количество скринированных пациентов было разделено на 2 группы по принципу «имеет/не имеет психическое заболевание»: 90 человек (34,2%) (основная группа) и 176 (65,8%) человек (группа контроля). Группой сравнения были лица, страдающие СЗ от нескольких ПАВ (F19), неотягощенные шизофренией.

Диагноз «синдром зависимости» устанавливался врачом психиатром-наркологом на основании диагностических критериев МКБ-10. Шифром «F19»

кодировались: синдром зависимости от нескольких ПАВ (синоним: полинаркомания); формы сочетанного употребления ПАВ, когда синдром зависимости от ПАВ (в том числе и от алкоголя) сочетался с пагубным употреблением другого ПАВ, либо конкретного лекарственного средства (ЛС).

Диагноз «Шизофрения», «Шизотипическое расстройство» устанавливался врачом-психиатром на основании диагностических критериев МКБ-10.

Критерии включения: мужчины; возраст 20–50 лет; ранее диагностированное или обнаруженное в ходе исследования заболевание шизофренического спектра (F20, F21); информированное согласие на участие в научном исследовании; информированное согласие на использование атипичных АП, информированное согласие на консультацию психиатра.

Критерии невключения: СЗ зависимости к одному ПАВ; ранее диагностированное или обнаруженное в ходе исследования психическое расстройство, не относящееся к шизофреническому спектру; гэмблинг; острые и обострения соматических заболеваний; положительный анализ HIV, RW; повышение АсАТ и АлАТ более, чем в 3 раза.

Средний возраст пациентов в выборке на момент исследования составил $28,5 \pm 1,8$ года.

Методы исследования. Для решения поставленных задач использовались клинический и статистический методы исследования. Клинический метод включал психопатологическое и психометрическое обследования.

1. Для комплексной оценки медицинского, психологического, и социального состояния лиц, страдающих наркотической зависимостью, использовался опросник ASI (Addiction Severity Index) (McLellan A.Т., 2008).

2. Для первичной верификации заболевания шизофренического спектра использовался краткий международный нейропсихиатрический опросник MINI, версия 5.0.0 (Mini International Neuropsychiatric Interview) (Д. Шихан, Я. Лекрубиер, 1998; Дмитриева Т. Б., 2012).

3. Для определения динамики редукции психопатологических расстройств на фоне терапии использовалась краткая психиатрическая оценочная шкала BPRS

(Brief Psychiatric Rating Scale) (Overall E., 1962).

4. Для объективизации данных, связанных с диагностикой заболеваний шизофренического спектра, выраженности позитивной и негативной симптоматики, а также с целью определения динамики психопатологических расстройств на фоне терапии использовалась шкала PANSS (Positive And Negative Schizophrenic Symptoms) (Мосолов С. Н., 2011).

5. Для субъективной оценки СПВ и редукции его на фоне терапии использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ, англ. Visual Analogue Scale, сокр. VAS) (Huskisson E.C., 1974).

6. Для объективной оценки СПВ к ПАВ и его редукции на фоне терапии использовалась клиническая шкала оценки патологического влечения к наркотику (ПВН) (Винникова М.А., 1999).

7. Для оценки социального функционирования пациентов, страдающих шизофренией и находящихся на момент исследования в ремиссии, использовалась шкала персонального и социального функционирования (Personal and Social Performance Scale, PSP) (Morosini P.-L. et al., 2000; Nasrallah H., Morosini P.-L., Gagnon D.D. Et al., 2008).

Дизайн исследования. Исследование состояло из двух этапов.

Задачей 1 этапа было провести клинико-психопатологическое сравнение особенностей течения наркологического заболевания в двух группах. Задачей 2 этапа было провести сравнительное рандомизированное исследование атипичных АП в терапии коморбидных пациентов, разработать дифференцированные программы терапии больных с «двойным диагнозом». Общая длительность 1 и 2 этапа исследования составляла 21 день, что соответствует стандартному курсу лечения в наркологическом стационаре.

Визит 0 (V0) соответствовал 1-5 дню стационарного лечения, включал проведение процедур скрининга, установки и подтверждения «двойного диагноза».

На Визите 1 (V1, 5 день стационарного лечения, после купирования СО) проводилась рандомизация пациентов для проведения сравнительного

исследования в параллельных группах. Все больные с «двойным диагнозом» с использованием метода конвертов были разделены на три группы (N=30). Пациентам первой основной группы назначался Арипипразол в дозе 10-20 мг/сут (**Препарат 1**). Пациентам второй основной группы – Кветиапин, в дозе 300-600 мг/сут (**Препарат 2**). Пациентам контрольной группы – Галоперидол в дозе 15-30 мг/сут (**Препарат 3**). Мишенью терапии являлась продуктивная (аффективные и поведенческие нарушения) и негативная симптоматика психического заболевания. Неразрешенные препараты – любые психотропные препараты, кроме применяющихся в исследовании.

Визит 2 (V2, 10 день), Визит 3 (V3, 15 день), Визит 4 (V4, 21 день) предполагал оценку результатов по данным психометрических шкал в динамике.

По окончании лечения всем больным рекомендовалось обращение в психоневрологический (ПНД) и наркологический (НД) диспансеры по месту жительства. В рамках проводимого исследования пациентам было предложено дальнейшее наблюдение у врача-исследователя с рекомендациями продолжить прием назначенной терапии. Общая длительность катамнестического наблюдения составила 1,5 года.

Оценка состояния ремиссии шизофрении осуществлялась в соответствии с клинико-функциональными критериями (Мосолов С.Н., Потапов А.В., 2011), если на протяжении 6 месяцев выраженность каждого из показателей шкалы PANSS составляла 3 балла и менее, уровень функционирования по шкале PSP был более 51 балла.

Оценка состояния ремиссии СЗ оценивалась ситуационно (при приходе пациента на Визит), по данным скрининг-тестов иммуно-химического анализа (ИХА) на наличие ПАВ в моче, а также по данным клинико-психопатологического обследования, свидетельствующих об отсутствии проявлений рецидива, СО ПАВ.

Статистическая обработка результатов исследования.

Данные были проанализированы методами описательной и сравнительной статистики. Программное обеспечение для выполнения статистического анализа

– программа IBM SPSS Statistics Ver. 22, язык программирования Python Ver. 3.7, библиотеки SciPy, NumPy, Pandas.

Результаты исследования.

Особенности течения психического заболевания у пациентов с «двойным диагнозом».

Из всей выборки скринированных пациентов с СЗ от нескольких ПАВ (266 чел), 90 (33,8%) пациентов страдали шизофренией. Верифицированный ранее диагноз шизофрении был у 80 человек (88,8% от основной группы или 30,1% от выборки), 26 пациентов из них скрыли данные о ранее установленном диагнозе психического заболевания и находились под наблюдением в ПНД, у 10 пациентов диагноз шизофрении установлен не был.

Из 90 пациентов с «двойным диагнозом» 22 пациентам установлен диагноз «Шизофрения параноидная», эпизодический тип течения с нарастающим дефектом (F20.01), либо эпизодический ремитирующий тип течения (F20.03); 68 пациентам установлен диагноз «Шизотипическое расстройство» (F21). Псевдопсихопатическая шизофрения (F21.4) встречалась наиболее часто, была диагностирована у 37 человек. Псевдоневротическая шизофрения (F21.3) была диагностирована у 14 человек. Шизотипическое личностное расстройство (F21.8) было диагностировано у 12 человек. Латентная шизофрения (F21.1) была диагностирована у 3 человек. Бедная симптомами шизофрения (F21.5) была диагностирована у 2 человек. В исследовании не было пациентов в стадии манифестации или экзацербации эндогенного процесса.

Психометрическая оценка (V1) по шкале BPRS больных с установленным диагнозом «Шизофрения параноидная» и «Шизотипическое расстройство» не выявило различий между этими пациентами: средний балл составил $71,56 \pm 4,91$ vs $68,61 \pm 3,51$. Психометрическая оценка (V1) по шкале PANSS у этих же пациентов показала, что общий средний балл составил $83,82 \pm 3,17$ vs $78,24 \pm 3,98$. По выраженности психопатологической симптоматики пациенты с этими диагнозами были сравнимы.

У всех пациентов шизофренический процесс отличался благоприятным

течением, в клинике доминировали аффективные расстройства, продуктивная симптоматика была представлена сверхценными идеями, не доходящими до симптоматики бреда. Специфическая негативная симптоматика проявлялась в виде замкнутости, резонерства, эмоциональной обедненности и нелогичности суждений. Она была мало выраженной, нередко скрывалась за фасадом психоорганических нарушений, свойственных хронической интоксикации ПАВ.

В ходе исследования было установлено, что в подавляющем большинстве случаев (83%, 75 чел.) шизофрения развивалась первично, то есть, до формирования наркологического заболевания. Наиболее вероятно, что проявления продромального периода нивелировались из-за употребления пациентами ПАВ.

Лишь в небольшом количестве случаев (17%, 15 чел.) можно было наблюдать развитие шизофрении на фоне сформированного СЗ. Чаше манифестация шизофрении возникала на фоне отмены ПАВ, либо во время отказа от употребления ПАВ, то есть, в ремиссии, что еще раз подчеркивает тот факт, что пациенты с шизофренией часто прибегают к употреблению ПАВ, как к лекарству. При манифестации параноидной шизофрении клиническая картина соответствовала синдрому Кандинского-Клерамбо. Проявления психоза были настолько выраженными, что требовалась госпитализация в психиатрический стационар, где происходила установка диагноза.

Манифестация шизотипического расстройства проявлялась широким кругом тревожно-фобических расстройств и навязчивостей.

К общим проявлениям шизофрении у пациентов с СЗ от нескольких ПАВ можно отнести следующие:

1. преобладание различных вариантов депрессивных расстройств;
2. продуктивная симптоматика представлена сверхценными, паранойяльными идеями, не доходящими до уровня бреда;
3. негативная симптоматика представлена малоконтактностью, эмоциональной сглаженностью, уплощением аффекта, бедностью речевой продукции, нарушением спонтанности и плавности речи, когнитивным

дефицитом, дезорганизацией мышления.

4. эта симптоматика была первичной, стойкой (не менее года, т.е. дефицитарной) сравнительно неглубокой, проявлялась малозаметно, а у больных с синдромом зависимости часто находилась за фасадом психоорганических расстройств, являющихся следствием хронической интоксикации ПАВ.

Все эти проявления свидетельствуют об относительно благоприятных вариантах течения шизофренического процесса.

Отличия наследственной отягощенности, социально-демографических показателей между группами.

Наследственная отягощенность психическими заболеваниями во всей выборке была низкой, составляла 12,2% (11 чел) у пациентов основной группы и 5,1% (9 чел) в контрольной группе ($p=0,06$). Наследственная отягощенность наркологическими заболеваниями, напротив, была высокой в двух группах, но достоверных различий между группами достигнуто не было: 42 чел в контрольной группе vs 30 чел в основной группе (23,9% vs 33,3%, $p=0,134$).

Пациенты основной группы достоверно чаще получали образование в рамках коррекционной школы (16,7% vs 2,3%, $p<0,001$), количество пациентов с высшим образованием также было больше, чем в группе сравнения (14,2% vs 27,8%, $p=0,012$), а среднее специальное образование чаще получали пациенты контрольной группы (56,8% vs 34,4%, $p<0,001$).

Пациенты основной группы чаще проживали на пособие по безработице (34,4% vs 8%, $p<0,001$), им чаще помогали материально (74,4% vs 43,2%, $p<0,0001$), они чаще являлись собственниками жилья (100% vs 59,7%, $p<0,001$).

Пациенты контрольной группы чаще удерживались на одном месте работы более 6 месяцев (43,8% vs 20%, $p<0,001$), жили на неофициальные доходы (76,7% vs 13,3%, $p<0,001$), состояли в браке (79,5% vs 21,1%, $p<0,001$), имели автоправа (60,2% vs 8,9%, $p<0,001$), судимости (16,5% vs 2,2%, $p=0,001$), в их семьях чаще были иждивенцы (13,1% vs 0%, $p=0,001$).

Полученные данные можно объяснить либо уже имеющимися негативными проявлениями шизофрении, либо их нарастанием, которые включают дефицит в

сфере воли и личности, а также эмоциональный и когнитивный дефицит. Имея «лучший старт в жизни», в связи с прогрессированием шизофренического процесса, пациенты оказывались менее приспособленными к современным условиям. Таким образом, для пациентов с «двойным диагнозом» характерны следующие социально-демографические особенности:

1. ранняя социальная дезадаптация, более выраженная социальная деформация;
2. ограничение коммуникативных связей, что проявляется в дефиците социальных навыков, предпочтении одинокого образа жизни.

Особенности формирования и течения наркологического заболевания у пациентов с «двойным диагнозом».

Первые пробы ПАВ у пациентов в выборке происходили в разные возрастные периоды. Для больных основной группы наиболее характерным возрастным периодом первых проб ПАВ был юношеский (от 18 до 21 года) – 60% vs 11,9%, $p < 0,001$; для больных группы сравнения – подростковый (от 13 до 17 лет), 80,1% vs 31,1%.

Наиболее часто первым ПАВ для пациентов основной группы был алкоголь (55,6% vs 36,9%, $p = 0,006$), для пациентов контрольной группы – алкоголь либо опиоиды, последние в сравнении с основной группой преобладали в значительной степени (32,4% vs 7,8%, $p < 0,001$). Каннабиноиды в качестве первого ПАВ в двух группах встречались одинаково часто (27,8% vs 28,9%, $p = 0,971$), психостимуляторы – одинаково редко (2,8% vs 7,8%, $p = 0,071$). То есть, в контрольной группе пациенты приблизительно в одинаковых долях выбирали алкоголь, опиоиды, либо каннабиноиды, лишь в небольшом проценте случаев – стимуляторы. А пациенты основной группы более, чем в половине случаев выбирали алкоголь, в трети случаев – каннабиноиды, и в небольшом проценте случаев – опиоиды или стимуляторы.

Различия между группами были получены при изучении мотивов приобщения к употреблению ПАВ. У пациентов основной группы преобладала мотивация, условно названная «эксперимент» (36,7% vs 15,3%, $p < 0,001$).

Пациенты объясняли, что употребляли ПАВ не для получения эйфории, а для «изучения влияния веществ на мозг», для того, чтобы найти «новые возможности в понимании мироздания» и пр. Такого рода объяснения демонстрируют нарушения мышления в виде резонерства, метафизической интоксикации, свойственные шизофреническому процессу. Небольшая часть пациентов основной группы (6,7%) прямо указывала на то, что они употребляли ПАВ для коррекции психического статуса. Пациенты, с их слов, пытались уменьшить развивающиеся у них подозрительность, невротические симптомы, а также убрать транзиторные психотические эпизоды. Данная мотивация укладывается в вариант симптоматического употребления с целью купирования нарастающих психопатологических расстройств (*ПАВ как лекарство*). У пациентов контрольной группы такая мотивация не встречалась (6,7 % vs 0%, $p=0,002$), у них преобладала мотивация «влиться в компанию» (подражание, богемные компании в элитных учебных заведениях, модные клубы) (26,7% vs 5,6%, $p<0,001$).

Мотивация к употреблению ПАВ, которую пациенты формулировали, как «скука» (желание испытать новые ощущения), в двух группах встречалась одинаково часто, приблизительно в 1/5 части случаев (21,6% vs 21,1%, $p=0,946$). У 1/3 пациентов из основной и контрольной групп наблюдались сочетания различных мотиваций (36,4% vs 30%, $p=0,764$).

Между группами были получены различные данные в отношении «поискового периода», периода систематического употребления и других клинико-динамических показателей. У пациентов основной группы было сложно выделить поисковый период, употребление ПАВ чаще носило характер хаотичного, ПАВ принимались в больших дозах, употребление приобретало черты систематического на протяжении короткого промежутка времени. Пациенты, помимо алкоголя, употребляли психостимуляторы, опиоиды, холинолитики, каннабиноиды. Первая проба основного ПАВ происходила в $19,3\pm 1,1$ года. В качестве основного наркотика чаще всего выступали опиоиды (52 чел, 57,8%), алкоголь (21 чел, 23,3%), либо психостимуляторы (17 чел, 18,9%). Другие ПАВ присоединялись в промежутке 1-5 месяцев. Было сложно выявить

одну мотивацию присоединения других ПАВ. Пациенты говорили о всепоглощающем желании употреблять любые ПАВ, что чаще всего было связано именно с коррекцией своего психического состояния. Проявления СО диагностировались у них в промежутке от 3 до 6 месяцев после формирования систематического приема, средний же возраст формирования СО составил $21,2 \pm 1,9$ лет. Средний возраст установки диагноза «F19» составил $22,4 \pm 1,8$ лет. Длительность заболевания на момент исследования в среднем составляла $9,9 \pm 2,2$ года.

Пациенты контрольной группы отличались более очерченным поисковым периодом, он составил $3,7 \pm 2,6$ года. Основным ПАВ в подавляющем большинстве случаев (133 чел, 75,6%) являлись опиоиды; на втором месте – психостимуляторы (43 чел, 24,4%). Первые пробы основного ПАВ у 2/3 пациентов происходили в возрасте $19,8 \pm 1,4$ года, у 1/3 совпадали с возрастом первого употребления ПАВ. Проявления СО диагностировались у больных в промежутке от 6 до 12 месяцев после начала употребления основного ПАВ, средний возраст формирования СО составлял $23,3 \pm 2,7$ лет. Употребление других ПАВ происходило викарно. Средний возраст установки диагноза «F19» составлял $24,1 \pm 3,8$ лет. Длительность заболевания у этой группы пациентов на момент исследования составляла $8,2 \pm 3,7$ лет.

Отсутствие статистических различий между большинством полученных данных говорит о том, что СЗ от нескольких ПАВ – патология, отличающаяся быстрым формированием и тяжелым течением. При коморбидном же процессе наблюдается тенденция к утяжелению течения наркологического заболевания.

Для пациентов с коморбидной патологией был характерен хаотичный прием ПАВ (более 2-х ПАВ с различным фармакологическим действием) – 65,6% (59 чел.). Употребление 2-х ПАВ с разнонаправленным действием наблюдалось в 25,6 % случаев (23 чел.), употребление 2-х ПАВ с однонаправленным действием встречалось всего в 8,9% случаев (8 человек).

Пациенты контрольной группы чаще употребляли ПАВ с преимущественно однонаправленным фармакологическим действием (115 человек – 65,3%), ПАВ с

разнонаправленным действием употребляли 24,4% (43 чел.), хаотичное употребление ПАВ наблюдалось у 10,2% (18 чел.).

По количеству первичных (23,9% vs 24,4%, $p=0,963$), повторных госпитализаций (40,3% vs 34,4%, $p=0,422$) и повторных госпитализаций в текущем году (35,8% vs 41,1, $p=0,476$) различий между группами получено не было. Высокие показатели повторных госпитализаций в текущем году свидетельствуют о тяжести заболевания в двух группах.

Для пациентов основной группы в структуре СПВ было наиболее характерно преобладание идеаторного компонента (61,1% vs 22,1%, $p<0,001$). Для пациентов контрольной группы – преобладание поведенческих расстройств (65,9% vs 21,1%, $p<0,001$).

В клинической картине СО у пациентов основной группы преобладала психопатологическая симптоматика: субдепрессивный фон настроения, аффективные колебания, идеи самообвинения, подозрительность, паранойяльная настроенность (67,8% vs 11,9%, $p<0,001$), при этом, вегетативные нарушения у них не встречались (0% vs 8%, $p=0,149$). У пациентов контрольной группы проявления СО в большинстве случаев были представлены равномерно поведенческими, аффективными и вегетативными нарушениями (56,3% vs 16,7%, $p<0,001$).

Изменения личности, наступившие в результате употребления ПАВ, были выявлены у всех больных. Формирование психической деградации у пациентов основной группы было неразрывно связано с дефицитарными расстройствами, характерными для шизофрении. Психоорганические расстройства «накладывались» на дефицитарную симптоматику, в ряде случаев смягчая ее, делая менее заметной и слабо выраженной. В клинической картине преобладали проявления интеллектуально-мнестического снижения в сравнении с нравственно-этическим снижением. У пациентов контрольной группы преобладали проявления нравственно-этического снижения.

Таким образом, для пациентов основной группы характерны следующие клинико-динамические особенности наркологического заболевания:

1. более поздний возраст первой пробы ПАВ при более раннем возрасте пробы основного ПАВ и формирования СО (по сравнению с контрольной группой);
2. выбор в качестве первого ПАВ алкоголя (в контрольной группе первым ПАВ являлись алкоголь, опиоиды, каннабиноиды);
3. наиболее частая мотивация употребления ПАВ обусловлена нарушениями мышления, основная же цель употребления ПАВ – коррекция нарастающих психопатологических расстройств (ПАВ как лекарство); мало характерная мотивация приобщения к приему ПАВ – «влиться в компанию»;
4. в структуре СПВ преобладание идеаторного компонента (навязчивые размышления о желании употребить наркотик, рационализаторство на эту тему и др.);
5. в структуре СО преобладание психопатологических проявлений (идеи самообвинения и подозрительность субдепрессивный фон настроения, аффективные колебания, достигающие до паранойяльного уровня);
6. в структуре психической деградации преобладание интеллектуально-мнестического снижения в сравнении с нравственно-этическим;
7. наиболее характерный паттерн употребления – хаотичный, прием более 2-х ПАВ с разнонаправленным действием;
8. наиболее частыми комбинациями ПАВ у больных с «двойным диагнозом» являются сочетания ПАВ с ЛС, обладающими холинолитическим действием, психостимуляторы, алкоголь, холинолитики (22,2%), опиоиды, алкоголь, холинолитики (15,3%) и опиоиды и психостимуляторы (12,2%).

Результаты рандомизированного сравнительного исследования атипичных антипсихотиков в терапии коморбидных пациентов.

При оценке внутригрупповой динамики по шкалам BPRS, PANSS, VAS и ПВН были выявлены достоверные различия в трех группах при сравнении начала и окончания курса терапии.

Тесноту связи между признаками, проявлений психического и наркологического заболевания, показал корреляционный анализ, в результате

проведения которого были выявлены линейные зависимости между шкалами PANSS, BPRS и шкалами VAS, ПВН. Обнаружены линейные зависимости на 1-м визите между VAS и BPRS ($r_s=0,8153$, (95% ДИ0, 708;0,886), $n=90$, $p<0,01$), а на 4-м визите между ПВН и PANSS (общей психопатологии (O) ($r_s = 0,5823$, (95% ДИ 0,712; 0,836), $n=90$, $p<0,01$), позитивной симптоматики (P) $r_s = 0,5019$, (95% ДИ 0,321; 0,661), $n = 90$, $p<0,01$), между VAS и PANSS (общей психопатологии (O) ($r_s = 0,5647$, (95% ДИ 0,369; 0,721), $n=90$, $p<0,01$), позитивной симптоматики (P) $r_s = 0,5697$, (95% ДИ 0,583; 0,829), $n = 90$, $p<0,01$).

Полученные сильные и средние коэффициенты корреляции позволяют говорить о том, что психопатологическая симптоматика психического и наркологического заболеваний находятся в линейной зависимости: усиление проявлений психического заболевания ведет к усилению проявлений СПВ, а ее уменьшение ведет к спаду проявлений СПВ при терапии АП.

При оценке межгрупповой динамики были выявлены особенности действия каждого из применяемых АП.

Различия между Препаратом 3 и Препаратом 1 получены по шкалам ПВН – к Визиту 2, VAS – к Визиту 3, BPRS и PANSS к Визиту 4. Это позволяет сделать вывод о том, что влияние Препарата 1 на СПВ становится клинически заметным уже к 10-15 дню терапии, а на позитивные расстройства в структуре шизофрении – к 21 дню.

При межгрупповом сравнении Препарата 2 и Препарата 3 получены достоверные различия по шкалам PANSS, ПВН и VAS к Визиту 4. По шкале BPRS достоверных различий получено не было.

Межгрупповое сравнение Препарата 1 и Препарата 2 показало, что Препарат 1 более эффективен в отношении общей психопатологической симптоматики (PANSS_O) и проявлений СПВ (ПВН, VAS).

Выявленные в процессе приема препаратов нежелательные явления (НЯ) были краткосрочными, не требовали отмены или назначения дополнительных ЛС. Клинические проявления не выходили за рамки проявлений СО и постабстинентного состояния.

В группе пациентов, принимающих Препарат 1, НЯ наблюдались у 16,7% пациентов (5 чел.); принимающих Препарат 2 – у 26,7% пациентов (8 чел.), принимающих Препарат 3 – у 56,7% пациентов (17 чел.).

Оценка персонального и социального функционирования, формирования ремиссий у пациентов с «двойным диагнозом».

Длительность и качество ремиссий у коморбидных пациентов зависели от проводимой терапии, что показал анализ кривых дожития Каплана- Мейера.

В группе контроля (пациенты, получавшие Препарат 3), наибольшее количество рецидивов наблюдалось в период 6-7 месяцев, вероятность нахождения в исследовании в течение года составила лишь 17 %. В основной группе пациентов, получавших Препарат 2, увеличение количества рецидивов наблюдалось к 10-му месяцу терапии, нахождение пациентов в программе терапии в течение 12 месяцев составило около 70 %. В основной группе, получавших Препарат 1, в течение первых 6 месяцев в исследовании находились все 100% пациентов, увеличение количества рецидивов было к 11-му месяцу, нахождение пациентов в программе терапии в течение 12 месяцев составило около 70%.

При сравнении кривых выживаемости основных групп с группой контроля по лоранговому критерию, получены достоверные отличия ($p < 0,05$), что позволяет сделать вывод о большей терапевтической эффективности атипичных АП в сравнении с типичными.

Полученные результаты можно объяснить следующими факторами. Более продолжительная ремиссия в группе пациентов, получавших Препарат 1, обусловлена лучшим комплаенсом, а также вероятным позитивным влиянием данного препарата на СПВ к ПАВ, в сравнении с Препаратом 3 и даже Препаратом 2.

Препараты, применяющиеся для купирования проявлений шизофрении, эффективны и при купировании СПВ. Это подтверждает утверждение о том, что при наркологическом заболевании, протекающем коморбидно с шизофренией, тактика лечения должна быть идентична тактике лечения при эндогенном

заболевании.

Выводы

1. Развитие синдрома зависимости от ПАВ у больных с «двойным диагнозом» в подавляющем большинстве случаев (83% по данным настоящего исследования) происходит вторично, на фоне существующего шизофренического процесса.

2. Для пациентов с «двойным диагнозом» в сравнении с пациентами, имеющими только наркологический диагноз, характерны:

2.1. социально-демографические особенности в виде ранней социальной дезадаптации, ограничения коммуникативных связей, дефицита социальных навыков, предпочтения одинокого образа жизни;

2.2. клинико-динамические особенности наркологического расстройства в виде более позднего возраста первой пробы ПАВ при более раннем возрасте пробы основного ПАВ и формирования синдрома отмены, выбора в качестве первого ПАВ алкоголя;

2.3. мотивация к употреблению ПАВ, обусловленная дезорганизацией мышления, когнитивным дефицитом и необычностью содержания мыслей («эксперимент»), основная цель употребления ПАВ – коррекция нарастающих психопатологических расстройств (ПАВ как лекарство);

2.4. хаотичный паттерн употребления ПАВ с различным фармакологическим действием. Наиболее частой комбинацией ПАВ является сочетание различных ПАВ (алкоголя, психостимуляторов, опиоидов) с лекарственными средствами, обладающими холинолитическим действием.

3. У пациентов с «двойным диагнозом» к клиническим особенностям синдрома отмены относится преобладание психопатологических проявлений над вегетативными и неврологическими; к клиническим особенностям синдрома патологического влечения к ПАВ относится преобладание идеаторного компонента над аффективным, вегетативным и поведенческим компонентами; к клиническим особенностям синдрома психической деградации – преобладание

интеллектуально-мнестического снижения над нравственно-этическим огрубением.

4. Использование в терапии пациентов с «двойным диагнозом» атипичных антипсихотиков позволяет снизить частоту ранних рецидивов, связанных с ними повторных госпитализаций, улучшить социальное функционирование данной категории пациентов за счет достижения стабильных ремиссий.

5. Психопатологическая симптоматика наркологического и психического заболеваний при коморбидно текущем процессе находятся в линейной зависимости: усиление проявлений продуктивной симптоматики шизофренического процесса ведет к усилению проявлений синдрома патологического влечения к ПАВ, а ее уменьшение ведет к спаду проявлений синдрома патологического влечения ПАВ.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Винникова М.А., Ежкова Е.В., Булатова Р.А. Диагностика и лечение синдрома зависимости, вызванного сочетанным употреблением ПАВ. Методические рекомендации № 60. – Москва. 2017. – 44с.

2. Винникова М.А., Ежкова Е.В., Булатова Р.А. Терапевтические стратегии при синдроме зависимости, вызванном сочетанным употреблением ПАВ: обзор литературных данных. Профилактическая медицина. 2018-№2- С. 61-67.

3. Ежкова Е.В., Винникова М.А., Булатова Р.А. О коморбидности алкоголизма: клинический случай сочетанного течения алкогольной зависимости и шизофрении. Наркология. 2018-№1- С.32-39.

4. Винникова М.А., Ежкова Е.В. Особенности употребления психоактивных веществ у пациентов, страдающих заболеваниями шизофренического спектра. Всероссийская научно-практическая конференция «Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств». Санкт-Петербург 17-18 мая 2018г. Материалы доклада: С.237-239.

5. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Ежкова Е.В., Титков М.С., Булатова

Р.А. Арипипразол и Кветиапин в терапии больных малопрогрессирующими формами шизофрении, коморбидными болезнями зависимости: результаты рандомизированного сравнительного исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019- т.119-№9-С. 52-61.

6. Skryabin V. Yu., Vinnikova M. A., Ezhkova E. V., Titkov M. S., Bulatova R. A., Atypical antipsychotics in the treatment of patients with a dual diagnosis of schizophrenia spectrum disorders and substance use disorders: the results of a randomized comparative study. Journal of Addictive Diseases. 2021. Published online: 09 Apr 2021.

7. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Ежкова Е.В., Титков М.С., Булатова Р.А. Особенности клиники и терапии синдрома зависимости от нескольких психоактивных веществ у больных шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021-т.121-№4-С.63-69.