

На правах рукописи

ЕРИШ

Софья Михайловна

**ПРИМЕНЕНИЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ
ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ
ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ И ОПИАТОВ**

Специальность 14.01.27 — наркология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2013

Работа выполнена в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Крупницкий Евгений Михайлович

Официальные оппоненты: Козловский Владимир Леонидович
доктор медицинских наук, руководитель
отделения клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева,
Егоров Алексей Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии Северо-Западного государственного университета имени И.И. Мечникова

Ведущая организация: Санкт-Петербургский государственный университет

Защита диссертации состоится 12 декабря 2013 г. в 10 часов 30 минут на заседании совета Д 208.093.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института им. В.М. Бехтерева

Автореферат разослан 12 ноября 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Чехлатый Евгений Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Продление и стабилизация ремиссии является одной из основных терапевтических задач наркологии. Тем не менее, несмотря на существование большого количества разных методов лечения алкоголизма и опийной наркомании, результаты их использования, как правило, демонстрируют умеренную эффективность. Особую сложность представляет терапия коморбидной патологии, в частности, сочетания синдрома зависимости и аффективных расстройств у потребителей психоактивных веществ (ПАВ).

По литературным данным, распространенность депрессии у больных алкоголизмом варьирует от 28 до 60%, что значительно больше, чем в общей популяции (Крылов Е.Н., 2004). У больных опийной наркоманией частота встречаемости аффективных нарушений в структуре влечения достигает 78% (Рохлина М.Л., 2003). При анализе ранних рецидивов у пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ) аффективные расстройства диагностируются у 65% больных, а при зависимости от опиоидов – у 75% (Иванец Н.Н., Анохина И.П., 2004). При продолжительных ремиссиях частота аффективных нарушений сохраняется на уровне 15-30% (Bollim P., Rampallona S., 1999).

Аффективные расстройства, как правило, тесно связаны с влечением к ПАВ, а их наличие отягощает течение заболевания и затрудняет реабилитацию больных с аддиктивной патологией. Наличие расстройств настроения препятствует формированию стойких и полноценных ремиссий (Ерышев О.Ф., 2002). Аффективные нарушения, с одной стороны, могут провоцировать актуализацию влечения к ПАВ, а с другой – влечение к ПАВ содержит в себе аффективный компонент. Своевременная и адекватная коррекция аффективных расстройств в периоде ремиссии является важным условием ее стабилизации и профилактики рецидивов у больных зависимых от ПАВ (Крупницкий Е.М., 2003).

В патогенезе депрессий у больных с синдромом зависимости от ПАВ важная роль принадлежит нарушениям обмена серотонина в ЦНС (Иванец Н.Н., 1996; Мухин А.А., 2000; Gerra G., 2003). В экспериментальных исследованиях отмечено снижение влечения к ПАВ под действием серотонинергических антидепрессантов и их нормализующее влияние на активность дофаминергической системы, непосредственно вовлеченной в механизмы его развития (Шабанов П.Д., 2002; Gerra G., 2003). Таким образом, имеющиеся научные данные дают основание полагать, что антидепрессанты, влияющие на серотонинергическую нейромедиацию, могут быть успешно использованы в клинической наркологии.

По данным ряда исследований (Мухин А.А., 2000; Милопольская И.М., 2006; Moak D.H., 2003), антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются наиболее перспективной группой препаратов для коррекции аффективных расстройств в ремиссии у больных алкоголизмом. Следует отметить, что результаты различных исследований применения антидепрессантов из группы СИОЗС для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов алкоголизма оказались противоречивыми:

лишь в части исследований была продемонстрирована эффективность данных препаратов относительно плацебо (Pettinati H.M., 2000; Rossinfosse C., 2000; Hautzinger M., 2005). Возможно, это обстоятельство связано с гетерогенностью популяции больных алкоголизмом, а также с тем, что в проведенные исследования включались как больные с коморбидными аффективными расстройствами, так и без них. Кроме того, различия результатов исследований могут быть обусловлены использованием разных СИОЗС, отличающихся, в первую очередь, по селективности ингибирования обратного захвата серотонина, и, соответственно, по эффективности и переносимости.

Исходя из приведенных выше фактов, была сформулирована гипотеза о возможной эффективности высокоселективного ингибитора обратного захвата серотонина эсциталопрама, обладающего оптимальным соотношением эффективности и переносимости (Cirigliani A. et al., 2009), для стабилизации ремиссии у больных АЗ с депрессивными расстройствами легкой и умеренной степени выраженности.

Известно, что у больных опишной наркоманией после купирования синдрома отмены опиатов (СОО) развивается состояние, которое может быть определено как «постабстинентный синдром» (ПАС), включающий специфический комплекс идеаторных, аффективных и поведенческих расстройств, развивающихся непосредственно после купирования СОО и продолжающихся, как правило, несколько недель или даже месяцев (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2000; Крупицкий Е.М. и др., 2000). Клиника постабстинентного состояния у больных опишной наркоманией, а также некоторые подходы к его терапии, включающие применение различных антидепрессантов, были подробно описаны в ряде публикаций (Иванец Н.Н., 2000; Nunes E.V. 1998). Тем не менее, несмотря на значительное разнообразие применяемых для лечения ПАС психотропных средств (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2000), эффективность его терапии недостаточна и данное состояние нередко становится причиной раннего рецидива опишной наркомании. Поскольку ведущими симптомами в рамках ПАС, наряду с влечением к опиатам и аффективными расстройствами, являются диссомнические нарушения, перспективными препаратами для стабилизации ремиссии в постабстинентном периоде у больных с зависимостью от опиатов представляются антидепрессанты, влияющие на обмен серотонина и обладающие седативным действием, в частности тразодон (Saletu-Zyhlarz G.M., 2002; Furlan P.M., 2003), относящийся к группе SARI (селективных ингибиторов нейронального захвата серотонина, обладающих α -адреноблокирующим эффектом и блокирующих 5HT_{2A} подтип рецепторов серотонина).

Степень разработанности темы исследования. Результаты исследований применения антидепрессантов для лечения алкоголизма оказались противоречивыми, возможно, в силу того, что в исследования включались как больные с коморбидными аффективными расстройствами, так и без них.

По мнению ряда исследователей, наиболее перспективной группой препаратов для коррекции аффективных расстройств периода ремиссии у больных алкоголизмом являются антидепрессанты из группы СИОЗС (Ерышев О.Ф.,

2003; Иванец Н.Н., Анохина И.П., 2004; Айзберг О.Р., Александров А.А., 2007; Крупицкий Е.М., 2009). Еще в начале 90-х годов прошлого века было показано, что СИОЗС способны позитивно влиять на потребление алкоголя, снижая влечение к нему, и, тем самым, уменьшая частоту рецидивов заболевания (Naranjo С.А., 1990; Naranjo С.А., Bremner К.Е., 1993; Farren С.К., 1995; Tiihonen J., 1996; Rossinforse С., 2000). Однако в ряде исследований было продемонстрировано ограниченное влияние некоторых СИОЗС, и, в частности, сертралина и флуоксетина на показатели потребления алкоголя у больных с АЗ (Kranzler Н.Р., 1995; Pettinati Н.М., 2000; Moak D.Н.; 2003).

Определенная неоднозначность приведенных выше результатов исследований применения антидепрессантов при алкоголизме может быть обусловлена использованием СИОЗС различной селективности, а также применением их в общей популяции больных алкоголизмом, характеризующейся гетерогенностью клинических характеристик и коморбидных аффективных расстройств. Поэтому мы предположили, что высокоселективные в отношении обратного захвата серотонина антидепрессанты могут быть эффективным средством стабилизации ремиссии в субпопуляции больных алкоголизмом с депрессивными нарушениями легкой и умеренной степени выраженности, которые весьма часто встречаются на начальных этапах формирования ремиссии алкоголизма. В частности, эсциталопрам, являющийся одним из наиболее высоко СИОЗС и, в силу этого, обладающий наиболее оптимальным соотношением эффективности и переносимости (Cipriani A. et al., 2009), может быть действенным средством лечения больных алкоголизмом с аффективными нарушениями периода ремиссии.

Учитывая, что эффективность терапии ПАС у больных с синдромом зависимости от опиатов недостаточна, а его ведущими симптомами являются депрессия, влечение к опиатам и диссомнические расстройства, перспективными препаратами для купирования этого состояния представляются антидепрессанты с седативным компонентом действия, и, в частности, тразодон (Saletu-Zyhlarz G.M., 2002; Furlan P.M., 2003).

Цель исследования: изучить эффективность применения серотонинергических антидепрессантов для стабилизации ремиссии у больных с синдромом зависимости от алкоголя с коморбидными аффективными расстройствами, а также для лечения постабстинентных расстройств у больных с синдромом зависимости от опиатов.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность применения эсциталопрама для стабилизации ремиссии у больных алкогольной зависимостью с коморбидными аффективными расстройствами.

2. Изучить эффективность применения эсциталопрама для коррекции влечения к алкоголю (ВА), тревоги и депрессии у больных алкоголизмом в начальном периоде ремиссии.

3. Изучить эффективность применения тразодона для профилактики ранних рецидивов у больных опийной наркоманией.

4. Изучить эффективность применения тразодона для коррекции влечения к опиатам, тревоги и депрессии у больных опишной наркоманией в раннем постабстинентном периоде.

Научная новизна. Впервые в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании была продемонстрирована эффективность применения эсциталопрама в отношении стабилизации ремиссии и профилактики рецидивов АЗ у больных с коморбидными аффективными расстройствами. Установлено, что эсциталопрам является эффективным средством купирования аффективных нарушений начального периода ремиссии у больных алкоголизмом. Выявлено его умеренное антикрэйвинговое действие при АЗ.

Продемонстрировано, что тразодон снижает влечение к опиатам, выраженность депрессии, тревоги и диссомнических расстройств в постабстинентном периоде у больных с зависимостью от опиатов. В рамках простого слепого рандомизируемого плацебо-контролируемого исследования впервые показано, что тразодон является эффективным средством лечения постабстинентных расстройств у больных опишной наркоманией, способствующим профилактике ранних рецидивов заболевания.

Практическая значимость. Практическая значимость работы состоит в научном обосновании применения СИОЗС эсциталопрама для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов у больных АЗ с депрессивными расстройствами легкой и умеренной степени выраженности.

В данном исследовании показано, что применение тразодона в постабстинентном периоде у больных с зависимостью от опиатов способствует стабилизации ремиссии и снижает риск развития рецидива у данной группы больных.

Полученные данные позволяют рекомендовать эсциталопрам и тразодон к применению в клинической практике стационарных и амбулаторных наркологических учреждений.

Теоретико-методологическая основа работы. Используемая в работе методология базируется на основных положениях отечественной и зарубежной психиатрии и наркологии. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины и включает использование клинико-психопатологического, катamnестического, биохимического и математико-статистического методов исследования.

Объект исследования. 1) больные АЗ с коморбидными аффективными расстройствами, 2) больные опишной наркоманией с постабстинентными расстройствами.

Предметы исследования. 1) эффективность коррекции депрессии, тревоги, влечения к алкоголю и стабилизации ремиссии у больных АЗ с коморбидными аффективными расстройствами, 2) эффективность коррекции влечения к опиатам, депрессии, тревоги и стабилизации ремиссии у больных опишной наркоманией в раннем постабстинентном периоде.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Использование антидепрессантов, влияющих на серотонинергическую нейротрансмиссию, у больных АЗ с коморбидными аффективными расстройствами (эсциталопрам) и у больных опийной наркоманией в постабстинентном периоде (тразодон) улучшает результаты лечения.

2. Эсциталопрам эффективно стабилизирует ремиссию, а также купирует депрессию и тревогу у больных АЗ с коморбидными аффективными расстройствами.

3. Тразодон является эффективным средством профилактики рецидивов, купирует влечение к опиатам, депрессию, тревогу и нормализует сон у больных опийной наркоманией в постабстинентном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Степень достоверности исследования обеспечивается репрезентативностью выборки, использованием валидных методик, адекватных поставленным цели и задачам, применением современных математико-статистических методов анализа данных.

Основные положения диссертации и полученные результаты доложены на Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы внебольничной психоневрологической помощи детскому и взрослому населению» (Санкт-Петербург, 2009), Первом Российском национальном конгрессе по наркологии с международным участием (Москва, 2009), Научно-практической конференции молодых ученых «Современный взгляд на проблемы психоневрологии» в рамках цикла «Бехтеревские чтения» (Санкт-Петербург, 2010), 23-м Европейском Конгрессе по нейропсихофармакологии (ECNP, 2010), Конференции Общества исследователей алкоголизма США (RSA, 2010), Пятом междисциплинарном российском конгрессе с международным участием «Человек и проблемы зависимостей: междисциплинарные аспекты» (Санкт-Петербург, 2011), Научно-практической конференции молодых ученых «Современный взгляд на проблемы психоневрологии XXI века» в рамках цикла «Бехтеревские чтения» (Санкт-Петербург, 2012).

Внедрение. Результаты работы внедрены в практику работы Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева и Ленинградского областного наркологического диспансера.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 статьи в научных журналах из перечня ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, практических рекомендаций, выводов и списка литературы. Основной текст диссертации изложен на страницах машинописного текста, работа иллюстрирована таблицами и рисунками. Список литературы содержит отечественных и иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

1. Исследование эффективности применения эсциталопрама для стабилизации ремиссии и коррекции аффективных расстройств у больных с синдромом зависимости от алкоголя.

Исследование было выполнено на амбулаторном этапе терапии в отделении лечения больных алкоголизмом НИПНИ им. В.М. Бехтерева в период с 2005 по 2009 годы. В рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 60 больных АЗ с коморбидными аффективными расстройствами случайным образом были распределены в 2 группы в соответствии с компьютерной программой рандомизации, основанной на генераторе случайных чисел. Основную группу составили 29 больных. Группу сравнения составил 31 испытуемый. Диагнозы синдрома зависимости от алкоголя и депрессии устанавливались в соответствии с критериями МКБ-10. Больные основной группы получали эсциталопрам ежедневно утром в дозировке 10 мг/сут., больные группы сравнения получали идентично выглядящее плацебо. Исследуемый препарат назначался на 3 месяца (13 недель), в течение которых испытуемые еженедельно должны были посещать исследовательский центр для контроля ремиссии и комплаенса приема препаратов, а также для психометрических оценок. Как в капсулы эсциталопрама, так и в капсулы плацебо добавлялось 50 мг рибофлавина в качестве флюоресцентного маркера приема препарата (рибофлавин выводится с мочой и светится при облучении его ультрафиолетом длиной волны 444 нм, что позволяет легко контролировать комплаенс по наличию или отсутствию флюоресценции мочи).

Всем больным (независимо от вида терапии – эсциталопрам или плацебо) на каждом из еженедельных визитов проводилось наркологическое консультирование (Pettinati Н.М., 2004).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет; отрицательный тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе; диагностированный согласно критериям МКБ-10 синдром зависимости от алкоголя длительностью не менее одного года в сочетании с аффективными расстройствами: депрессивным эпизодом (F32.0), умеренным депрессивным эпизодом (F32.1), рекуррентным депрессивным расстройством (F33.x); депрессия легкой или средней степени выраженности (от 7 до 23 баллов по шкале депрессии Гамильтона); купированный алкогольный абстинентный синдром (не менее 7 дней трезвости); период трезвости не более 1 месяца; отсутствие текущей беременности для женщин и согласие использовать адекватные способы контрацепции в период участия в исследовании; наличие контактного номера телефона (для осуществления качественного катamnестического наблюдения).

Критерии невключения в исследование: наличие иной химической зависимости, кроме зависимости от алкоголя и табака; психотическое состояние или тяжелое психическое заболевание в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, биполярное расстройство); выраженное органическое поражение головного мозга; выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-

сосудистой системы); пациенты, получающие какую-либо иную фармако- или психотерапию в связи с зависимостью от алкоголя.

Критерии исключения из исследования: рецидив алкоголизма – возобновление массивного ежедневного (запойного) пьянства – 3 и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно международным критериям «тяжелое пьянство» – 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин и 4 и более – для женщин); пропуск 3 и более визитов подряд.

Все больные еженедельно должны были посещать клинику для контроля ремиссии (потребления алкоголя), оценки выраженности депрессии и тревоги, а также комплайенса приема препаратов (по наличию рибофлавина в моче). Для оценки депрессии использовались шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton M., 1967), Монтгомери-Ашберг (Montgomery S.A., 1979), а также самооценочная шкала Зунга (Zung W.W.K., 1965). Для оценки тревоги использовались шкала тревоги Гамильтона (Hamilton M., 1960) и шкала реактивной тревоги (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) Спилбергера (Spielberger C.D., 1970). ВА оценивали с помощью обсессивно-компульсивной (Anton R.F., 1996), Пенсильванской (Flannery V.A., 1999) и визуальной аналоговой шкал. Для контроля потребления алкоголя использовали методику ретроспективного анализа (Sobell M.V., 1986) и определение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). Для общей оценки эффективности терапии использовали шкалу общего клинического впечатления (Guy H., 1975).

Исследование было одобрено этическим комитетом НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Все включавшиеся в исследование больные подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Статистическая обработка. Ведение базы данных с информацией обо всех пациентах и статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 19. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована, а их имена и фамилии нигде не упоминались (кроме информированного согласия).

Условно статистический анализ может быть поделен на 3 части: анализ анамнестических данных, анализ клинических показателей, измеренных в динамике, и анализ побочных эффектов.

Анализ анамнестических данных необходим для доказательства однородности групп исследуемых больных, поскольку оценка эффективности применения препарата может быть проведена только с использованием однородных групп. Группа анамнестических показателей состояла из 91 переменной, характеризующей пациента: пол, возраст, биографические данные, показатели его социального положения и клинических данных. Для анализа однородности по каждому показателю, в зависимости от его вида (шкала измерения, соответствие нормальному распределению), были использованы: точный критерий Фишера (ТКФ), тесты Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни, а также Т-тест. Был использован общепринятый уровень значимости 0,05. Анализ показал, что по всем измеренным показателям группы следует считать однородными.

Для анализа клинических показателей, измеренных в динамике, использовался широкий спектр методов. Для психометрических данных применялись тесты Фридмана и Вилкоксона (изменения по отношению к исходным значениям), тест Манна-Уитни (межгрупповые различия), а также многофакторный дисперсионный (ковариационный) анализ (ANCOVA) с апостериорным (post-hoc) T-тестом с поправкой Бонферрони. Независимыми переменными выступали вид терапии (эсциталопрам или плацебо) и время (неделя) с момента включения в исследование, а в качестве зависимых переменных – показатели психометрических шкал и потребления алкоголя. При проведении дисперсионного анализа в качестве ковариат были использованы начальные значения зависимых переменных. Для сравнения групп по таким переменным, как причина завершения программы терапии, количество дней пьянства, количество потребленного алкоголя, а также количество срывов ремиссии были построены таблицы сопряженности и использовался ТКФ. Для сравнения групп по общей продолжительности ремиссии и по времени до первого приема алкоголя применялись тесты Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Также был проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера (межгрупповые сравнения по методу Мантеля-Кокса) по событию «рецидив алкоголизма». Для анализа побочных эффектов были построены таблицы частот наличия побочных эффектов, их количества, количества дней с побочными эффектами и количества испытуемых с побочными эффектами, а затем применен ТКФ для оценки значимости межгрупповых различий.

2. Исследование эффективности применения тразодона для профилактики рецидивов и коррекции постабстинентных расстройств у больных с синдромом зависимости от опиатов.

Исследование было выполнено на 63 больных опишной наркоманией мужчинах, проходивших курс лечения в наркологическом стационаре Ленинградского областного наркологического диспансера. После подписания информированного согласия на участие в исследовании все испытуемые методом случайной выборки компьютерной рандомизации были распределены в две группы. Основную группу составили 30 человек. Группу сравнения составили 33 испытуемых. Больные основной группы получали тразодон ежедневно на ночь в дозировке 150 мг/сут., больные группы сравнения получали плацебо. Исследуемый препарат назначался в течение трех недель (21 день), на протяжении которых еженедельно проводились психометрические оценки.

Критерии включения: мужчины в возрасте от 18 до 50 лет; диагностированный согласно критериям МКБ-10 синдром зависимости от опиатов длительностью не менее одного года; купированный синдром отмены опиатов; постабстинентное состояние (по шкале оценки выраженности постабстинентных расстройств (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2001; Крупицкий Е.М. и др., 2000)); период трезвости от 7 до 21 дней; отрицательный тест на опиаты в моче.

Критерии невключения: наличие иной химической зависимости, кроме зависимости от опиатов и табака; психотическое состояние или тяжелое психическое заболевание в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, биполярное расстрой-

ство); выраженное органическое поражение головного мозга; выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой системы); пациенты, получающие какую-либо иную фармако- или психотерапию в связи с зависимостью от опиатов.

Критерии исключения из исследования: рецидив опийной наркомании; отказ от лечения.

Все включавшиеся в исследование больные подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Исследование проводилось простым слепым методом с рандомизированным распределением больных между группами и «ослепленным» рейте́ром: врач-нарколог, осуществлявший оценку выраженности симптомов постабстинентного синдрома (рейте́р), не был информирован о том, что именно получали обследованные им больные (тразодон или плацебо). Отсутствие идентично выглядящего плацебо и, как следствие, осведомленность медсестры, выдававшей таблетки, о получаемом больными лечении, не позволяли считать данное исследование двойным слепым.

Обследование всех больных с помощью шкалы оценки выраженности постабстинентного синдрома (Крупницкий Е.М. и др., 2000), шкалы тревоги Спилбергера (Spielberger C.D. et al., 1970), шкалы депрессии Зунга (Zung W.W.K., 1992) и визуальной аналоговой шкалы оценки влечения к опиатам проводилось до начала лечения, через 7 и 14 дней, а также по окончании исследования (21 день).

Статистическая обработка. Ведение базы данных с информацией обо всех пациентах и статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 19. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована, а их имена и фамилии нигде не упоминались (кроме информированного согласия). Был использован общепринятый уровень значимости 0,05. Для анализа континуальных переменных применялись методы двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием теста Newman-Keuls для апостериорных (post hoc) сравнений. Вид лечения и его сроки рассматривались в качестве независимых переменных, а показатели психометрических шкал – в качестве зависимых переменных. Для оценки статистической значимости различий частоты выбывания из исследования, нарушений сна и побочных эффектов использовался ТКФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Исследование эффективности применения эсциталопрама для коррекции аффективных расстройств у больных алкогольной зависимостью в ремиссии.

Характеристика групп больных. Анамнестические данные (демографические и клинические) приведены в таблице 1. Как видно из таблицы, исследуемые группы больных значительно не различались по основным показателям, таким, как возраст, половой состав, трудоустройство, семейное положение, алкоголизм в семейном анамнезе, давность формирования АЗ, тип ее течения, форма пьянства. Не было выявлено также достоверных различий между группами по другим анамнестическим и клиническим показателям.

Таблица 1 – Характеристика групп больных алкоголизмом

Переменные		Группы больных	
		Эсциталопрам	Плацебо
Число больных		29	31
Возраст (годы)		43,9±1,1	40,9±1,3
Пол (%)	Мужчины	75,9	80,7
	Женщины	24,1	19,4
Трудоустроенные(%)		55,2	72,0
Семейное положение (%)	Холост/Не замужем	37,93	23,33
	Состоит в браке	51,72	40,00
	Разведен(а)	10,34	33,33
	Вдовец/Вдова	0,00	3,33
Алкоголизм в семейном анамнезе (%)		55,17	51,61
Давность формирования СОА (годы)		11,6±1,4	9,9±1,3
Давность утраты количественного контроля (годы)		11,5±1,5	9,5±1,4
Давность утраты ситуационного контроля (годы)		9,8±1,3	10,6±1,7
Тип течения алкогольной зависимости (%)	Мало-прогредиентный	13,79	9,68
	Умеренно-прогредиентный	51,72	45,16
	Выраженно-прогредиентный	31,03	41,94
	Злокачественный	3,45	3,23
Форма пьянства (%)	Постоянная	34,48	32,26
	Перемежающаяся	17,24	19,35
	Псевдозапойная	24,14	16,13
	Запойная	24,14	32,26

Примечание: 1. Средние величины представлены в виде М±SE. 2. СОА – Синдром отмены алкоголя. 3. Статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Показатели комплайенса. Комплайенс с приемом препаратов, измеряемый по наличию рибофлавина в моче, в обеих группах колебался в диапазоне

65-100% и на большинстве визитов превышал 80%. Различий между группами по данному показателю не отмечалось.

Динамика психометрических показателей.

Шкала депрессии Монтгомери-Ашберг (ШДМА). Исходно повышенные показатели тревоги и депрессии, оцениваемые объективно врачом-исследователем (по шкале Гамильтона и ШДМА), постепенно и значительно снижались в обеих группах больных (таблица 2). Так, по данным дисперсионного анализа, достоверное снижение депрессии по ШДМА в основной группе больных произошло к 4 неделе исследования, в то время как в группе сравнения – только к 7 неделе. Уровень депрессии по ШДМА в группе больных, получавших эсциталопрам, оставался достоверно ниже исходных значений с 4 по 13 неделю исследования, при этом в группе больных, получавших плацебо – только на 7, 9, 12 и 13 неделях исследования. Уровень депрессии по ШДМА в основной группе был значимо ниже, чем в группе сравнения: достоверные различия между основной группой и группой сравнения отмечались на 6, 8, 11 и 12 неделях исследования, а на 5 и 13 неделях эти различия были близки к статистически значимым.

Шкала депрессии Гамильтона (ШДГ). Достоверное снижение депрессии в основной группе больных по данной шкале произошло к 4 неделе исследования и в дальнейшем уровень депрессии оставался значимо ниже на протяжении всего периода исследования (таблица 2). В группе сравнения депрессия по ШДГ значимо снизилась к 5 неделе, но затем отличалась от исходных значений только на 8 и 10-13 неделях. Достоверно более низкий уровень депрессии по ШДГ в основной группе по сравнению с группой сравнения регистрировался на 6 неделе исследования, а на 9 и 10 неделях различия между группами были близки к статистически достоверным.

Шкала тревоги Гамильтона (ШТГ). Уровень тревоги по этой шкале в группе больных, получавших эсциталопрам, статистически значимо отличался от исходных значений на 4-13 неделях исследования, в то время как в группе больных, получавших плацебо – только на 12-13 неделях. Уровень тревоги по ШТГ в основной группе больных был достоверно ниже, чем в группе сравнения, на 5-11 неделях исследования (таблица 2).

Шкала депрессии Зунга. Уровень депрессии по самооценочной шкале Зунга достоверно отличался от исходных значений на 4-13 неделях в основной группе больных, и на 6-11 и 13-й неделе в группе сравнения. Значимых различий между группами по данному показателю выявлено не было.

Шкала реактивной тревоги и личностной тревожности Спилбергера. Достоверное снижение РТ и ЛТ в группе больных, получавших эсциталопрам, по данному тесту происходило к 5-6 неделям лечения и в последующие недели эти показатели оставались значимо ниже исходных. В группе больных, получавших плацебо, обе этих переменных снижались, однако в силу высокой межиндивидуальной вариабельности это снижение не достигало статистически достоверного уровня (таблица 2). Значимых различий между группами по данным показателям выявлено не было.

Таблица 2 – Психометрические показатели в процессе лечения (А3)

Шкалы	Вид терапии	Значения психометрических показателей по неделям исследования (M±SE)												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ШДМА	Э	14,9 ±0,6	13,2 ±0,6	12,2 ±0,6	10,9 ±0,7 ⁺	9,6 ±0,7 ⁺	8,1 ±0,8 ⁺	9,4 ±0,8 ⁺	7,6 ±0,9 ⁺	6,0 ±0,8 ⁺	7,4 ±1,0 ⁺	5,7 ±1,04 ⁺	5,5 ±1,0 ⁺	4,4 ±1,0 ⁺
	П	14,7 ±0,5	14,1 ±0,5	13,1 ±0,6	11,9 ±0,7	11,5 ±0,8	11,9 ±0,9 ^{+,*}	10,8 ±1,0 ⁺	10,5 ±1,1 [*]	8,7 ±1,5 ⁺	10,4 ±1,3	9,7 ±1,5 [*]	8,7 ±1,2 ^{+,*}	7,5 ±1,5 ⁺
ШДГ	Э	14,4 ±0,5	12,5 ±0,5	12,1 ±0,6	10,8 ±0,7 ⁺	9,4 ±0,7 ⁺	8,6 ±0,8 ⁺	9,3 ±0,8 ⁺	8,19 ±0,9 ⁺	6,3 ±0,8 ⁺	6,4 ±1,0 ⁺	5,5 ±1,0 ⁺	6,4 ±1,0 ⁺	4,8 ±1,0 ⁺
	П	14,4 ±0,5	13,6 ±0,5	11,7 ±0,6	11,7 ±0,7	10,7 ±0,8 ⁺	11,2 ±0,9 [*]	10,7 ±1,0	9,4 ±1,1 ⁺	9,4 ±1,4	9,0 ±1,3 ⁺	7,4 ±1,4 ⁺	7,7 ±1,2 ⁺	6,0 ±1,4 ⁺
ШТГ	Э	12,0 ±0,5	11,1 ±0,5	10,3 ±0,6	8,8 ±0,7 ⁺	7,1 ±0,7 ⁺	6,1 ±0,8 ⁺	7,3 ±0,9 ⁺	6,3 ±0,9 ⁺	5,0 ±0,9 ⁺	5,0 ±1,0 ⁺	3,3 ±1,0 ⁺	5,1 ±1,0 ⁺	3,3 ±1,0 ⁺
	П	12,0 ±0,5	11,6 ±0,5	10,9 ±0,6	10,3 ±0,7	10,2 ±0,8 [*]	10,7 ±0,9 [*]	10,0 ±1,0 [*]	9,9 ±1,1 [*]	9,0 ±1,4 [*]	9,0 ±1,3 [*]	7,5 ±1,4 [*]	7,6 ±1,2 ⁺	5,7 ±1,4 ⁺
ШДЗ	Э	42,5 ±1,1	40,2 ±1,1	37,5 ±1,3	34,1 ±1,4 ⁺	32,7 ±1,4 ⁺	29,7 ±1,6 ⁺	32,2 ±1,7 ⁺	31,2 ±1,8 ⁺	30,7 ±1,7 ⁺	30,5 ±1,9 ⁺	29,4 ±2,1 ⁺	27,3 ±2,0 ⁺	27,1 ±2,0 ⁺
	П	41,5 ±1,8	38,8 ±1,1	37,1 ±1,2	36,8 ±1,4	35,4 ±1,6	33,2 ±1,9 ⁺	33,1 ±2,0 ⁺	31,9 ±2,3 ⁺	27,3 ±3,0 ⁺	29,3 ±2,7 ⁺	28,8 ±3,0 ⁺	33,4 ±2,4	27,6 ±3,0 ⁺
ЛТС	Э	46,4 ±1,3	46,6 ±1,3	45,7 ±1,5	45,8 ±1,6	41,9 ±1,7	38,8 ±1,8 ⁺	40,7 ±1,9	37,9 ±2,1 ⁺	39,8 ±1,9	35,8 ±2,2 ⁺	35,8 ±2,4 ⁺	34,4 ±2,3 ⁺	33,5 ±2,8 ⁺
	П	45,9 ±1,2	44,7 ±1,3	41,9 ±1,4	43,8 ±1,6	42,1 ±1,8	39,9 ±2,2	40,7 ±2,3	41,0 ±2,6	38,4 ±3,4	40,0 ±3,1	38,4 ±3,4	41,4 ±2,8	39,0 ±3,4

Таблица 2 (продолжение)

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
РТС	Э	48,5 ±1,3	48,2 ±1,3	46,4 ±1,5	44,7 ±1,7	40,4 ±1,7 ⁺	38,4 ±1,9 ⁺	39,7 ±2,0 ⁺	37,1 ±2,1 ⁺	38,7 ±2,0 ⁺	35,7 ±2,3 ⁺	34,5 ±2,5 ⁺	35,9 ±2,4 ⁺	34,3 ±2,4 ⁺
	П	47,0 ±1,3	46,5 ±1,3	44,0 ±1,5	44,2 ±1,7	42,1 ±1,9	41,3 ±2,3	39,2 ±2,4	41,8 ±2,7	38,1 ±3,6	40,4 ±3,2	35,1 ±3,6	39,5 ±2,9	37,4 ±3,6
ПШ ВА	Э	7,2 ±0,7	6,5 ±0,7	5,8 ±0,8	4,9 ±0,8	2,5 ±0,9 ⁺	2,1 ±0,9 ⁺	2,0 ±1,1 ⁺	2,0 ±1,1 ⁺	2,7 ±1,1 ⁺	3,2 ±1,1	2,2 ±1,3 ⁺	2,2 ±1,2 ⁺	2,1 ±1,2 ⁺
	П	6,8 ±0,6	5,4 ±0,7	4,6 ±0,7	4,6 ±0,8	3,4 ±0,9	5,8 ±1,1 [*]	2,8 ±1,2	3,8 ±1,3	3,1 ±1,8	3,5 ±1,6	3,6 ±1,8	2,8 ±1,4	2,8 ±1,8
ОКШ ВА	Э	16,2 ±1,1	12,9 ±1,1	11,8 ±1,3	9,7 ±1,4 ⁺	5,5 ±1,4 ⁺	4,3 ±1,6 ⁺	3,5 ±1,7 ⁺	3,6 ±1,8 ⁺	3,4 ±1,7 ⁺	4,0 ±1,9 ⁺	3,3 ±2,1 ⁺	3,8 ±2,0 ⁺	2,3 ±2,0 ⁺
	П	14,8 ±1,1	10,3 ±1,1	8,8 ±1,2 ⁺	9,2 ±1,4	6,9 ±1,6 ⁺	10,0 ±1,8 [*]	6,1 ±2,0 ⁺	8,2 ±2,3	7,0 ±3,0	7,2 ±2,7	8,2 ±3,0	4,4 ±2,4 ⁺	3,8 ±3,0 ⁺
ВАШ ВА	Э	2,2 ±0,3	2,0 ±0,3	1,7 ±0,3	1,5 ±0,3	0,8 ±0,3	0,5 ±0,4 ⁺	0,7 ±0,4	0,8 ±0,4	0,5 ±0,4 ⁺	0,6 ±0,4	0,9 ±0,5	0,8 ±0,5	0,6 ±0,5
	П	2,1 ±0,2	1,5 ±0,3	1,5 ±0,3	1,5 ±0,3	1,3 ±0,4	1,6 ±0,4	1,1 ±0,5	1,3 ±0,5	1,3 ±0,7	1,0 ±0,6	1,3 ±0,7	1,2 ±0,6	0,5 ±0,7

Примечания: 1. Статистическая значимость различий между группой плацебо и группой эсциталопрама (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений): * – $p < 0,05$. 2. Статистическая значимость различий показателей на различных сроках лечения от исходных (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений): + – $p < 0,05$. 3. Сокращения: Э – эсциталопрам, П – плацебо, ШДМА – шкала депрессии Монтомери-Ашберг, ШДГ – шкала депрессии Гамильтона, ШТГ – шкала тревоги Гамильтона, ШДЗ – шкала депрессии Зунга, ЛТС – личностная тревожность по шкале Спилбергера, РТС – реактивная тревога по шкале Спилбергера, ПШВА – Пенсильванская шкала влечения к алкоголю, ОКШВА – обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю, ВАШВА – визуальная аналоговая шкала влечения к алкоголю.

Шкалы оценки влечения к алкоголю. По данным Пенсильванской шкалы влечения к алкоголю в основной группе интенсивность ВА достоверно отличалась от исходных значений на 5-13 неделях исследования. В группе сравнения, несмотря на постепенное снижение ВА, изменения не были статистически значимыми. Достоверные различия в выраженности ВА между основной группой и группой сравнения по данной шкале отмечались на 6 неделе исследования (таблица 2). Весьма сходной была динамика ВА по данным обсессивно-компульсивной шкалы – с существенно более выраженными достоверными различиями показателей в последующие недели лечения от исходных значений в основной группе, а также с незначительными межгрупповыми различиями, статистически значимыми только на 6 неделе. Показатели ВА по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШВА) в основной группе значимо отличались от исходных значений только на 6 и 9 неделях исследования. В группе сравнения значимые изменения по данным ВАШВА отсутствовали, также как и межгрупповые различия.

Показатели потребления алкоголя и выбывания из исследования.

Выбывание из программы исследования. В основной группе больных программу лечения закончили в ремиссии 10 человек, у 10 пациентов наступил рецидив алкоголизма, и еще 9 больных выбыли из исследования по другим (не связанным с основным заболеванием) обстоятельствам. В группе сравнения закончили исследование в ремиссии всего 5 человек, выбыло по рецидиву алкоголизма – 20 и 6 больных выбыли из исследования по другим (не связанным с основным заболеванием) обстоятельствам. Различия между группами по показателю завершения программы лечения и рецидиву алкоголизма были статистически значимы ($p < 0,05$; ТКФ).

Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера также продемонстрировали существенно лучшее удержание в программе лечения в группе больных, получавших эсциталопрам (рисунок 1). Различия между основной группой и группой сравнения были статистически достоверны (значимость различий по критерию Мантеля-Кокса = 0,029).

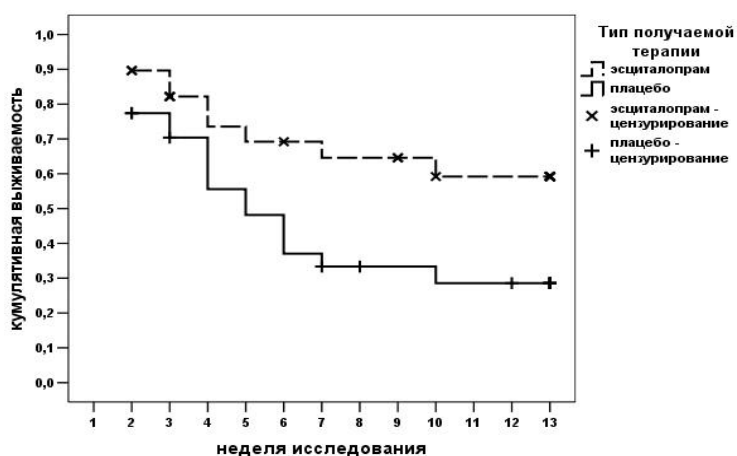


Рисунок 1 – Результаты анализа удержания больных в программе терапии (анализ выживаемости Каплана-Мейера) (А3).

Примечания: Статистическая значимость различий по методу Мантеля-Кокса = 0,029.

Показатели ремиссии и употребления алкоголя. Количество дней употребления алкоголя, верифицированное методом ретроспективного анализа, в группе больных, получавших эсциталопрам (31 день), было достоверно меньше, чем в группе больных, получавших плацебо (46 дней) ($p < 0,05$; ТКФ). Относительно небольшое число дней употребления алкоголя в группах обусловлено тем, что при расчете данного показателя учитывались только срывы без рецидивов (т.е. больные, у которых наступал рецидив, исключались из исследования первым днем рецидива – см. выше критерии исключения из исследования). Средняя продолжительность ремиссии в основной группе ($6,6 \pm 0,9$ недель) была несколько выше, чем в группе сравнения ($4,9 \pm 0,7$), однако эти различия не были статистически достоверными. Время до первого употребления алкоголя («срыва ремиссии») между группами практически не различалось: $4,6 \pm 3,2$ недели в основной группе против $5,0 \pm 2,7$ недели в группе сравнения.

Общие показатели эффективности терапии.

Шкала Общего Клинического Впечатления. К концу курса лечения «очень значительное» или «значительное» улучшение по данной шкале отмечалось у 34,5% группы больных, получавших плацебо, и у лишь у 9,8% больных группы сравнения ($p < 0,05$; ТКФ) (рис. 2).

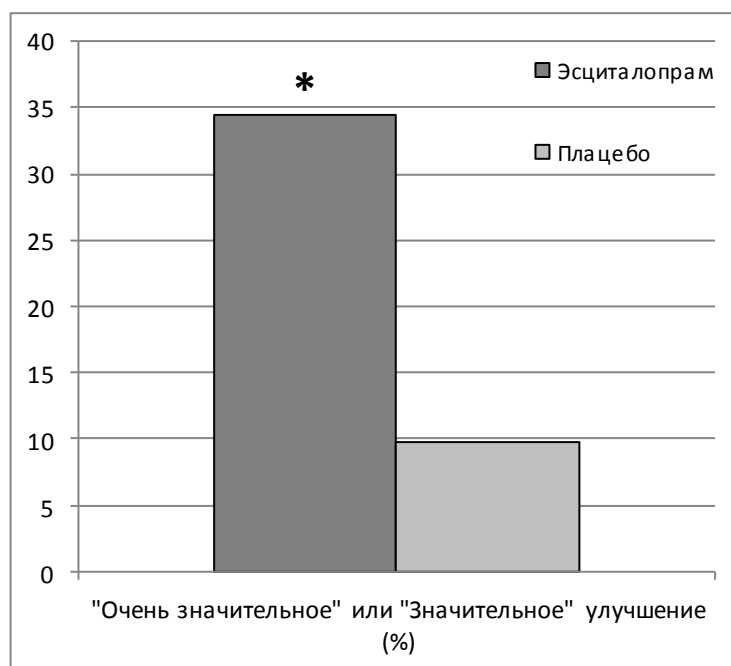


Рисунок 2 – Шкала общего клинического впечатления (А3).

Примечания: 1. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$, ТКФ.

Шкала оценки общего функционирования (ШООФ). Исходно обе группы имели примерно одинаковые оценки по ШООФ ($61,1 \pm 1,7$ в основной группе; $61,4 \pm 1,1$ в группе сравнения). Через 1,5 месяца (середина исследования) показатели общего функционирования в основной группе были достоверно выше, чем в группе сравнения ($74,3 \pm 2,7$ против $62,2 \pm 4,3$; $p < 0,05$, тест Манна-Уитни). Примерно такая же разница между основной группой и группой сравнения сохранялась к концу лечения ($82,0 \pm 2,9$ в основной группе; $71,7 \pm 6,5$ в группе срав-

нения; $p=0,1$), однако она не достигала уровня статистической значимости в связи с увеличением статистической ошибки средней, обусловленной снижением числа больных в группах к концу курса лечения.

Динамика биохимических показателей.

Гамма-глутамилтранспептидаза. Уровень ГГТ в крови больных основной группы был статистически достоверно ниже исходных значений на 6-8, 10-11 и 13 неделях исследования, в то время как в группе сравнения – только на 5 неделе (рисунок 3). Значимые различия между группами в активности данного энзима отсутствовали.

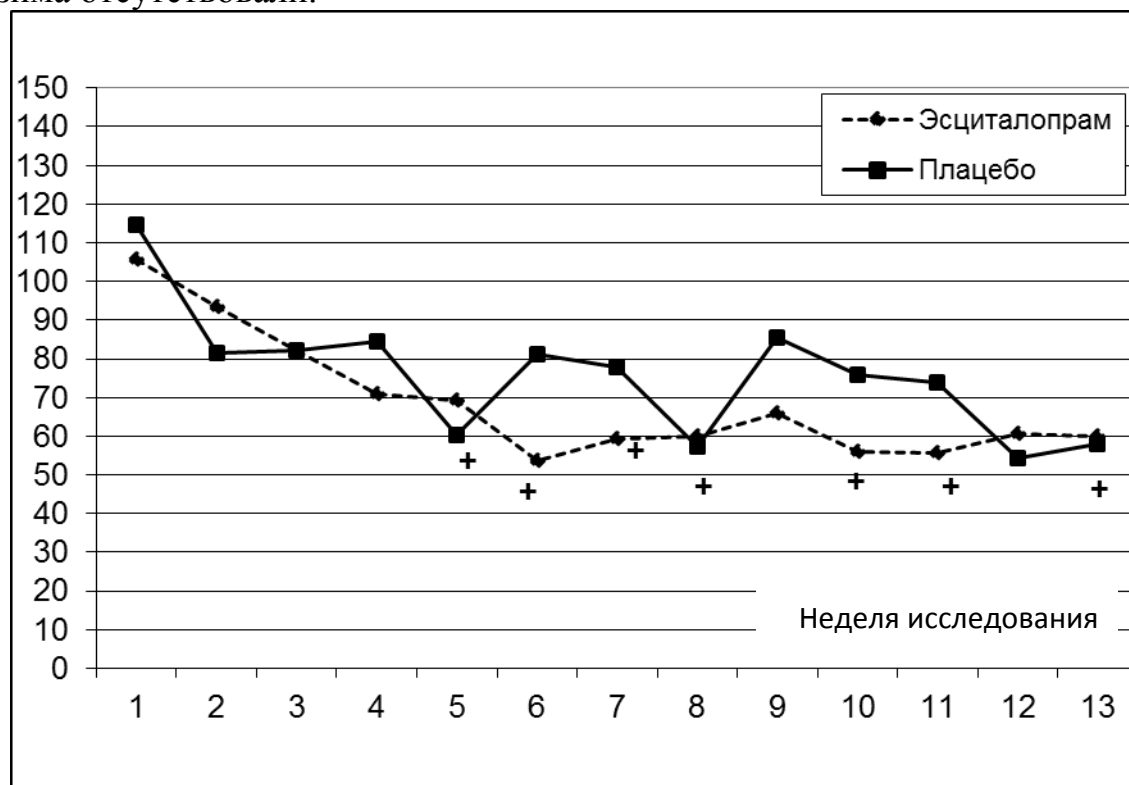


Рисунок 3 – Активность ГГТ по группам лечения (А3).

Примечания: 1. Статистическая значимость различий показателей на различных сроках лечения от исходных (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений): + – $p<0,05$. 2. Статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Показатели переносимости терапии.

Побочные эффекты. В группе больных, получавших эсциталопрам, побочные эффекты отмечались у 15 человек из 29 (51,72%), в то время как в группе больных, получавших плацебо – у 7 человек из 31 (22,58%) ($p<0,05$, ТКФ). Наиболее частыми нежелательными явлениями в основной группе были раздражительность, тошнота, вялость и сухость во рту. По причине побочных эффектов в основной группе отказались от участия в исследовании 2 человека, а в группе сравнения – 1.

2. Исследование эффективности тразодона для коррекции постабстинентных расстройств у больных опийной наркоманией.

Характеристика групп больных. Анамнестические данные (демографические и клинические) приведены в таблице 3. Как видно из таблицы, исследуемые группы больных значимо не различались по основным показателям, та-

ким, как возраст, стаж наркотизации, длительность абстиненции. На момент включения в исследование у больных обеих групп регистрировались высокие показатели РТ и ЛТ по тесту Спилбергера, умеренная депрессия по тесту Зунга, высокие показатели выраженности всех трех компонентов постабстинентного синдрома, а также интенсивное влечение к опиатам (таблица 3). Достоверных различий между группами больных по всем исследуемым показателям зарегистрировано не было.

Таблица 3 – Характеристика групп больных опишной наркоманией

Группы больных	Число больных	Возраст (годы)	Стаж наркотизации (мес.)	Длительность абстиненции (дни)
Тразодон	30	28,3±0,8	64,3±8,8	14,7±0,95
Плацебо	33	26,9±1,1	54,5±8,8	11,8±0,52

Примечание: 1. Данные представлены в виде $M \pm m$. 2. Статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Динамика психометрических показателей. В силу того, что для постабстинентного синдрома характерна спонтанная положительная динамика, постепенное статистически значимое снижение выраженности всех его симптомов имело место как в группе больных, получавших тразодон, так и среди пациентов, которые получали плацебо. Большинство психометрических показателей (депрессия, тревога, все три компонента шкалы оценки выраженности постабстинентного синдрома и влечение к опиатам) достоверно снижались по отношению к исходным значениям уже через неделю с прогрессивной позитивной динамикой в последующие две недели исследования (таблица 4). Статистически достоверное снижение выраженности ЛТ произошло несколько позже: в группе тразодона – на 14 день, а в группе плацебо – лишь концу курса лечения (на 21 день).

К концу курса лечения выраженность всех психометрических показателей, за исключением идеаторного компонента постабстинентного синдрома, в группе больных, получавших тразодон, была достоверно меньше, чем в группе плацебо. Следует также отметить, что интенсивность влечения к опиатам в группе тразодона значимо отличалась от таковой в группе плацебо уже на 14 день исследования.

Седативно-снотворный компонент действия тразодона обусловил нормализацию сна почти у всех получавших его больных: к концу лечения только 4 человека (13,3%) в группе тразодона жаловались на нарушения сна, в то время как в группе плацебо таких больных было 13 человек (39,4%) ($p < 0,05$; ТКФ) (рисунок 4).

Таблица 4 – Динамика психометрических показателей в процессе лечения (опийная наркомания)

Группа больных	До лечения						
	Тест Спилбергера		Тест Зунга	Шкала оценки ПС			Шкала влечения
	РТ	ЛТ	Д	А	И	П	
Тразодон	54,0 ±2,0	51,1 ±1,5	61,6 ±1,5	21,0 ±1,4	8,7 ±0,6	5,2 ±0,4	53,5 ±5,2
Плацебо	52,8 ±1,6	52,0 ±1,2	57,9 ±1,5	20,0 ±1,3	7,7 ±0,7	5,1 ±0,4	47,8 ±5,3
7 дней							
Тразодон	44,5 ±2,2 ⁺	46,0 ±1,7	51,5 ±1,6 ⁺	13,2 ±1,4 ⁺	4,9 ±0,6 ⁺	3,4 ±0,4 ⁺	24,8 ±4,2 ⁺
Плацебо	47,5 ±1,9 ⁺	49,0 ±1,7	51,9 ±1,8 ⁺	15,7 ±1,3 ⁺	5,7 ±0,6 ⁺	3,3 ±0,4 ⁺	35,1 ±4,5 ⁺
14 дней							
Тразодон	41,4 ±2,0 ⁺	41,4 ±1,9 ⁺	45,7 ±2,0 ⁺	10,9 ±1,5 ⁺	4,0 ±0,6 ⁺	3,0 ±0,5 ⁺	15,1 ±3,9 ⁺
Плацебо	44,9 ±2,0 ⁺	46,8 ±1,8	50,6 ±2,1 ⁺	14,0 ±1,7 ⁺	5,4 ±0,8 ⁺	3,2 ±0,5 ⁺	28,4 ±5,1 ^{+,*}
21 день							
Тразодон	36,8 ±2,3 ⁺	37,0 ±1,9 ⁺	39,8 ±1,9 ⁺	6,9 ±1,2 ⁺	2,8 ±0,6 ⁺	1,3 ±0,4 ⁺	8,9 ±3,2 ⁺
Плацебо	45,3 ±2,0 ^{+,*}	44,0 ±2,1 ^{+,*}	47,3 ±2,2 ^{+,*}	13,3 ±1,7 ^{+,*}	4,7 ±0,9 ⁺	3,1 ±0,4 ^{+,*}	29,7 ±5,6 ^{+,*}

Примечания: 1. Статистически значимые различия между группой плацебо и группой тразодона: * – $p < 0,05$ (ANOVA с использованием теста Newman-Keuls для post hoc сравнений). 2. Статистически значимые различия показателей на различных сроках лечения от исходных: + – $p < 0,05$ (ANOVA с использованием теста Newman-Keuls для post hoc сравнений). 3. Сокращения: РТ – реактивная тревога, ЛТ – личностная тревожность, Д – депрессия, А – аффективный компонент, И – идеаторный компонент, П – поведенческий компонент, ПС – постабстинентный синдром. 4. Данные представлены в виде $M \pm m$.

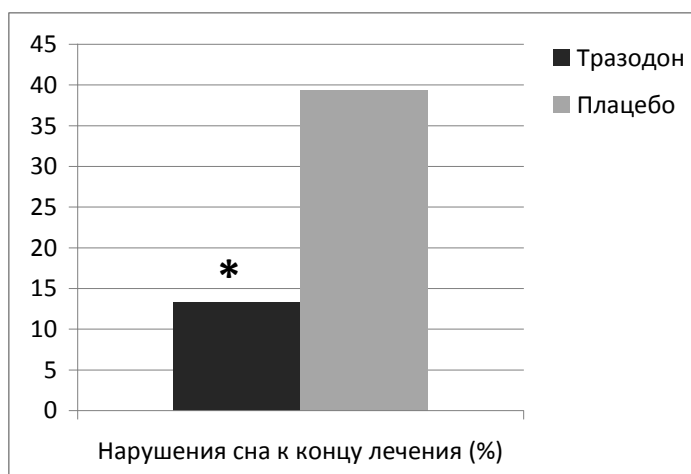


Рисунок 4 – Нарушения сна к концу лечения (опийная наркомания).

Примечания: Статистическая значимость различий * – $p < 0,05$, ТКФ.

Показатели потребления опиатов и выбывания из исследования.

Несмотря на то, что исследование проводилось в условиях наркологического стационара, некоторые больные вопреки рекомендациям врачей отказывались от дальнейшего лечения и возобновляли употребление опиатов. Так, в группе больных, получавших плацебо, в связи с отказом от лечения или возобновлением наркотизации из исследования выбыло 10 из 33 больных (30,3%), в то время как среди тех пациентов, которые получали тразодон, из исследования выбыло только 3 человека (10%; $p < 0,05$, ТКФ) (рисунок 5).

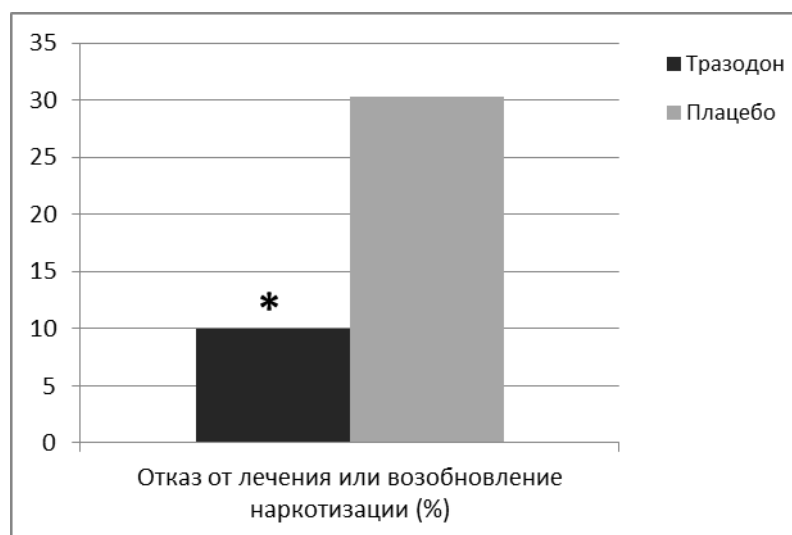


Рисунок 5 – Выбывание из исследования (опийная наркомания).

Примечания: Статистическая значимость различий * – $p < 0,05$, ТКФ.

Показатели переносимости терапии.

Побочные эффекты. Частота побочных эффектов была почти в два раза выше в группе тразодона: побочные эффекты отмечались у 7 человек (23,3%) против 4 человек (12,1%) в группе плацебо, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости, возможно, в силу ограниченного размера исследуемой выборки. Наиболее частыми побочными эффектами лечения тразодоном являлись дневная сонливость и сухость во рту.

ВЫВОДЫ

1. Эсциталопрам более эффективен, чем плацебо в отношении профилактики рецидивов и стабилизации ремиссии у больных, зависимых от алкоголя, с коморбидными аффективными расстройствами.

2. Эсциталопрам эффективно купирует депрессию и тревогу умеренной и легкой степени выраженности у больных алкоголизмом в периоде ремиссии.

3. Эсциталопрам обладает умеренным антикрэйвинговым действием, снижая влечение к алкоголю и количество дней его употребления больными алкоголизмом с коморбидными аффективными расстройствами.

4. Тразодон более эффективен, чем плацебо в отношении профилактики ранних рецидивов у больных с синдромом зависимости от опиатов, а также характеризуется хорошей переносимостью.

5. Тразодон эффективно купирует аффективный, идеаторный и поведенческий компоненты постабстинентного состояния у больных опийной наркоманией, а также уменьшает выраженность диссомнических расстройств.

6. Тразодон уменьшает выраженность депрессии и тревоги у больных опийной наркоманией в раннем постабстинентном периоде.

Практические рекомендации

Результаты диссертационной работы рекомендуется использовать в работе лечебных учреждений наркологического профиля:

1. При лечении больных алкоголизмом с коморбидными аффективными нарушениями в начальном периоде ремиссии целесообразно назначение эсциталопрама.

2. Для лечения постабстинентных расстройств у больных опийной наркоманией в постабстинентном периоде целесообразно назначение тразодона.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Научные статьи в журналах, входящих в «Перечень ВАК»

1. Ериш С. М. Применение антидепрессанта тразодона для лечения постабстинентных расстройств у больных героиновой наркоманией / Е. М. Крупицкий, А. М. Бураков, С. М. Ериш, Д. Е. Крупицкий, А. Н. Лобко // Психиатрия. – 2009. – № 1, – С. 62-66.

2. Ериш С. М. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения эсциталопрама для коррекции аффективных расстройств у больных алкогольной зависимостью в ремиссии / Е. М. Крупицкий, С. М. Ериш, В. А. Бернцев, А. С. Киселев, Н. А. Александровский, М. Н. Торбан, С. П. Ерошин, О. Ф. Ерышев // Вопросы наркологии. – 2009. – № 6. – С. 17-34.

3. Ериш С. М. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения эсциталопрама для коррекции аффективных расстройств у больных алкогольной зависимостью в ремиссии / С. М. Ериш // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – Т. 39, №2. – С. 76-80.

Другие научные публикации

4. Ериш С. М. Применение антидепрессанта тразодона для лечения постабстинентных расстройств у больных опийной наркоманией / Е. М. Крупицкий, А. М. Бураков, С. М. Ериш // Актуальные вопросы внебольничной психоневрологической помощи детскому и взрослому населению: Избранные труды; Материалы научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 21-22 мая 2009 г. – СПб, 2009. – С. 157-158.

5. Ериш С. М. Исследование эффективности применения антидепрессанта тразодона для купирования постабстинентных расстройств у больных опийной наркоманией / С. М. Ериш, А. М. Бураков, Е. М. Крупицкий // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. – 2009. – Т.16, № 4. – С. 158.

6. Ериш С. М. Купирование постабстинентных расстройств у больных опийной наркоманией с помощью антидепрессанта тразодона / С. М. Ериш, А. М. Бураков, Е. М. Крупицкий // Материалы I Российского национального конгресса по наркологии с международным участием. – М., 2009. – С. 74-75.

7. Ериш С. М. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения эсциталопрама для коррекции аффективных расстройств у больных алкогольной зависимостью в ремиссии / Е. М. Крупицкий, С. М. Ериш, В. А. Бернцев, А. С. Киселев, Н. А. Александровский, М. Н. Торбан, С. П. Ерошин, О. Ф. Ерышев // Материалы научно-практической конференции «Современный взгляд на проблемы психоневрологии» в рамках цикла «Бехтеревские чтения». – СПб., 2010. – С. 17-18.

8. Ериш С. М. Исследование эффективности применения тразодона для лечения постабстинентных расстройств у больных героиновой наркоманией / Е. М. Крупицкий, А. М. Бураков, С. М. Ериш, Д. Е. Крупицкий, А. Н. Лобко // Психиатрия и наркология в XXI веке: Пограничные психические расстройства и аддикции. Сборник научных статей / под ред. проф. А. Г. Софронова. – СПб, 2011. – С. 81-88.

9. Ериш С. М. Применение антидепрессантов для стабилизации ремиссии у больных алкогольной зависимостью с коморбидной аффективной патологией: пособие для врачей / НИПНИ им. В. М. Бехтерева; авторы-сост.: С. М. Ериш, К. В. Рыбакова, Т. Г. Рыбакова, Е. М. Крупицкий. – СПб., 2011. – 33 с.

10. Ериш С. М. Простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения тразодона для коррекции аффективных расстройств у больных алкогольной зависимостью в ремиссии / С. М. Ериш // Материалы научно-практической конференции «Современный взгляд на проблемы психоневрологии XXI века» в рамках цикла «Бехтеревские чтения». – СПб., 2012. – С. 19-20.

11. Yerish S. A double blind, placebo-controlled randomized clinical trial of escitalopram for the treatment of affective disorders in alcohol dependent patients in early remission / E. M. Krupitsky, S. M. Yerish, A. S. Kiselev, V. A. Berntsev, N. A. Alexandrovsky, M. N. Torban, S. P. Eroshin, O. F. Eryshev // The Internal Psychiatry and Behavioral Neurosciences Yearbook. – 2012. – Vol. II. – P. 239-256.

12. Yerish S. Clinical trial of escitalopram for alcoholism comorbid with affective disorders / E. Krupitsky, S. Yerish, A. Kiselev // European Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 20, Suppl. 3. – P. S. 571.

13. Yerish S. Double blind placebo controlled randomized clinical trial of escitalopram for alcoholism comorbid with affective disorders (depression and anxiety) / E. M. Krupitsky, S. M. Yerish, V. A. Berntsev, A. S. Kiselev, N. A. Alexandrovsky, M. N. Torban, S. P. Eroshin, O. F. Eryshev // Alcoholism Clinical and Experimental Research. – 2010. – Vol. 34, N 8, Suppl. – P. 167A.

Список сокращений

АЗ – алкогольная зависимость
ВА – влечение к алкоголю
ВАШВА – визуально-аналоговой шкалы влечения к алкоголю
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
ЛТ – личностная тревожность
ПАВ – психоактивные вещества
ПАС – постабстинентный синдром
РТ – реактивная тревога
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СОО – синдром отмены опиатов
ТКФ - точный критерий Фишера
ШДГ – шкала депрессии Гамильтона
ШДМА – шкала депрессии Монтгомери-Ашберг
ШООФ – шкала оценки общего функционирования
ШТГ – шкала тревоги Гамильтона