

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Рыбакова Ксения Валерьевна

**ФЕНОМЕНОЛОГИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ
НЕОСЛОЖНЕННОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ПСИХИЧЕСКИМИ
РАССТРОЙСТВАМИ, ПУТИ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ.**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Специальность 14.01.27 – Наркология

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Крупницкий Евгений Михайлович

Санкт-Петербург, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. ДВОЙНОЙ ДИАГНОЗ В НАРКОЛОГИИ, ФЕНОМЕНОЛОГИЯ И ПОДХОДЫ К СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ, ОСЛОЖНЕННОГО И НЕОСЛОЖНЕННОГО ПЕРВИЧНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	23
1.1. Коморбидность аддиктивных и психических расстройств.....	23
1.2. Влияние депрессивных расстройств на формирование и течение алкогольной зависимости.....	29
1.3. Коморбидность алкогольной зависимости и расстройств шизофренического спектра.....	33
1.4. Влияние расстройств зрелой личности на формирование и течение алкогольной зависимости.....	38
1.5. Влияние на формирование и течение алкогольной зависимости органического поражения головного мозга	42
1.6. Многомерная оценка качества ремиссии синдрома зависимости от алкоголя.....	46
1.7. Фармакологическая стабилизация ремиссии синдрома зависимости от алкоголя.....	52
1.7.1. Терапия алкогольной зависимости неосложненной первичными психическими расстройствами	53
1.7.2. Применение антидепрессантов для стабилизации ремиссии алкогольной зависимости у больных с коморбидными депрессивными расстройствами	67
ГЛАВА 2. ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ ПЕРВИЧНЫХ КОМОРБИДНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ.....	72

2.1. Устойчивые (хронические) расстройства настроения (F34.xx): влияние на формирование и течение алкогольной зависимости	72
2.1.1. Испытуемые.....	72
2.1.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании.....	73
2.1.3. Статистическая обработка.....	75
2.1.4. Результаты	75
2.1.4.1. Дифференциальная диагностика первичных и вторичных депрессивных расстройств у больных с синдромом зависимости от алкоголя.....	82
2.2. Влияние на формирование и течение синдрома зависимости от алкоголя расстройств зрелой личности.....	86
2.2.1. Испытуемые.....	87
2.2.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании	88
2.2.3. Статистическая обработка	89
2.2.4. Результаты исследования	90
2.3. Влияние на формирование и течение синдрома зависимости от алкоголя шизотипического расстройства	101
2.3.1. Испытуемые	101
2.3.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании.....	102
2.3.3. Статистическая обработка.....	104
2.3.4. Результаты.....	104
2.4. Влияние на формирование и течение алкогольной зависимости органического поражения головного мозга (перинатального и посттравматического генеза)	113
2.4.1. Испытуемые	113
2.4.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании	114
2.4.3. Статистическая обработка	115

2.4.4. Результаты.....	115
2.4.4.1. Варианты течения злокачественного алкоголизма.....	123
2.5. Алгоритм дифференциальной диагностики первичных психических расстройств у больных с синдромом алкогольной зависимости	125
ГЛАВА 3. КАЧЕСТВО РЕМИССИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ, НЕОСЛОЖНЕННОГО ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	127
3.1. Комплексная оценка качества ремиссии у больных с синдромом зависимости от алкоголя	127
3.1.1. Испытуемые.....	127
3.1.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании	128
3.1.3. Интегральная оценка качества ремиссии	132
3.1.4. Статистическая обработка	133
3.2. Результаты	134
3.2.1. Выбывание из исследования.....	134
3.2.2. Общая характеристика группы.....	134
3.2.3. Динамика показателей, характеризующих психическое состояние.....	135
3.2.3.1. Оценка психического состояния по шкале квантифицированной оценки выраженности психопатологических расстройств и шкале общего клинического впечатления.....	135
3.2.3.1.1. Срок ремиссии 1-3 месяца.....	135
3.2.3.1.2. Ремиссия 4-6 месяцев	135
3.2.3.1.3. Ремиссия 7-12 месяцев	136
3.2.3.2. Клиническая шкала оценки ПВА В.Б. Альтшуллера.....	136
3.2.3.2.1. Срок ремиссии 1-3 месяца.....	136
3.2.3.2.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев.....	137

3.2.3.2.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев.....	138
3.2.3.3. Обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю (ОКШВА) ...	138
3.2.3.3.1. Срок ремиссии 1-3 месяца.....	138
3.2.3.3.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев.....	139
3.2.3.3.3.Срок ремиссии 7-12 месяцев.....	139
3.2.3.4. Шкала депрессии Бека и клиническая врачебная оценка депрессивных расстройств	139
3.2.3.4.1. Срок ремиссии 1-3 месяца.....	139
3.2.3.4.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев.....	140
3.2.3.4.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев.....	140
3.2.3.5. Шкала тревоги Спилбергера и клиническая врачебная оценка тревожных расстройств	141
3.2.3.5.1. Срок ремиссии 1-3 месяца.....	141
3.2.3.5.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев.....	141
3.2.3.5.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев.....	141
3.2.3.6. Шкала анозогнозии М.В. Деминой.	142
3.2.3.6.1. Срок ремиссии 1-3 месяца.....	142
3.2.3.6.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев.....	142
3.2.3.6.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев.....	142
3.2.4. Динамика показателей, характеризующих социальное функционирование.....	143
3.2.4.1. Шкала социального функционирования Е.О. Бойко.....	143
3.2.4.1.1. Ремиссия 1-3 месяца	143
3.2.4.1.2 Срок ремиссии 4-6 месяцев.....	143
3.2.4.1.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев.....	144

3.2.5. Динамика показателей, характеризующих субъективное восприятие качества жизни	144
3.2.5.1. Шкала ВОЗКЖ-100 и прямая оценка КЖ по 4 глобальным вопросам .	144
3.2.5.1.1. Срок ремиссии 1-3 месяца.....	144
3.2.5.1.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев.....	145
3.2.5.1.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев.....	145
3.2.6. Результаты кластерного анализа	147
3.2.7. Предикторы длительности ремиссии у больных с синдромом зависимости от алкоголя	150
3.2.7.1. Предикторы длительности ремиссии, характерные для всей выборки.....	150
3.2.7.2. Предикторы длительности ремиссии, характерные для больных кластера А	152
3.2.7.3. Предикторы длительности ремиссии, характерные для больных кластера Б.....	153
ГЛАВА 4. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ ОСЛОЖНЕННОЙ И НЕОСЛОЖНЕННОЙ ПЕРВИЧНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	155
4.1. Фармакологическая стабилизация ремиссии алкогольной зависимости, осложненной первичными депрессивными расстройствами	155
4.1.1. Применение эксциталопрама для стабилизации ремиссии алкогольной зависимости, осложненной первичными депрессивными расстройствами.....	155
4.1.1.1. Дизайн исследования	155
4.1.1.1.1. Критерии включения в исследование	156
4.1.1.1.2. Критерии невключения в исследование	157
4.1.1.1.3. Критерии исключения из исследования	157

4.1.1.2. Общая схема исследования.....	157
4.1.1.3. Методы оценки, использованные в исследовании	159
4.1.1.3.1. Клинико-психологические методы исследования	159
4.1.1.3.2. Методы оценки употребления алкоголя.....	159
4.1.1.3.2. Методы статистической обработки материала	160
4.1.1.4. Результаты	161
4.1.1.4.1. Анамнестические данные (демографические и клинические).....	161
4.1.1.4.2. Динамика психометрических показателей.....	163
4.1.1.4.2.1. Динамика показателей, оценивающих уровень депрессии	163
4.1.1.4.2.2. Динамика показателей, оценивающих уровень тревоги.....	168
4.1.1.4.2.3. Динамика показателей, оценивающих уровень влечения к алкоголю.....	169
4.1.1.4.2.4. Показатели потребления алкоголя и выбывания из исследования..	169
4.1.1.4.2.5. Общие показатели эффективности терапии.....	171
4.1.1.4.2.6. Динамика биохимических показателей	171
4.1.1.4.2.7. Показатели переносимости терапии	172
4.1.2. Применение тразодона для стабилизации ремиссии алкогольной зависимости, осложненной первичными депрессивными расстройствами.....	174
4.1.2.1. Материалы и методы исследования	174
4.1.2.1.1. Дизайн исследования.....	174
4.1.2.1.2. Испытуемые.....	175
4.1.2.1.3. Шкалы и опросники, использованные в исследовании	176
4.1.2.1.4. Статистическая обработка	177
4.1.2.2. Результаты	179
4.1.2.2.1. Анамнестические данные.....	179

4.1.2.2.2. Динамика психометрических показателей.....	179
4.1.2.2.2.1. Динамика показателей, оценивающих уровень депрессии	179
4.1.2.2.2.2. Динамика показателей, оценивающих уровень тревоги.....	180
4.1.2.2.2.3. Динамика показателей, оценивающих уровень влечения к алкоголю.....	181
4.1.2.2.3. Показатели потребления алкоголя и выбывания из исследования.....	184
4.1.2.2.3.1. Выбывание из программы исследования	184
4.1.2.2.3.2. Показатели ремиссии и употребления алкоголя.....	185
4.1.2.2.4. Показатели переносимости терапии	185
4.2. Стабилизация ремиссии алкогольной зависимости, неотягощенной психическими расстройствами	186
4.2.1. Применение баклофена для стабилизации ремиссии при алкогольной зависимости	186
4.2.1.1. Материалы и методы исследования	187
4.2.1.1.1. Испытуемые.....	187
4.2.1.1.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании	189
4.2.1.1.1.3. Общая схема исследования.....	190
4.2.1.1.4. Рандомизация и ослепление.....	191
4.2.1.1.5. Исключение из исследования	191
4.2.1.1.6. Статистическая обработка	191
4.2.1.1.7. Результаты.....	193
4.2.1.1.7.1. Анамнестические данные (демографические и клинические)	193
4.2.1.1.7.2. Показатели комплайенса	194
4.2.1.1.7.3. Показатели выбывания из исследования и потребления алкоголя..	194
4.2.1.1.7.3.1. Выбывание из программы исследования	194

4.2.1.1.7.3.2. Показатели потребления алкоголя	195
4.2.1.1.7.4. Показатели динамики влечения к алкоголю (ВА)	198
4.2.1.1.7.5. Динамика показателей тревоги и депрессии	200
4.2.1.1.7.6. Общие показатели эффективности терапии	202
4.2.1.1.7.7. Показатели переносимости терапии	202
4.2.2. Применение прегабалина для стабилизации ремиссии при алкогольной зависимости	203
4.2.2.1. Материалы и методы	203
4.2.2.1.1. Общий дизайн исследования	203
4.2.2.1.2. Испытуемые	204
4.2.2.1.3. Набор участников и клиническая база	205
4.2.2.1.4. Препараты	205
4.2.2.1.5. Методы оценки	205
4.2.2.1.6. Рандомизация и ослепление	208
4.2.2.1.7. Исключение из исследования	208
4.2.2.1.8. Статистическая обработка	208
4.2.2.1.9. Этические аспекты	210
4.2.2.2. Результаты	210
4.2.2.2.1. Общее описание хода исследования	210
4.2.2.2.3. Показатели комплайенса	214
4.2.2.2.4. Показатели выбывания из исследования – первичные показатели эффективности	214
4.2.2.2.4.1. Выбывание из программы исследования	214
4.2.2.2.4.2. Продолжительность ремиссии	215

4.2.2.2.5. Показатели потребления алкоголя – вторичные показатели эффективности.....	216
4.2.2.2.5.1. Количество дней тяжелого пьянства.....	216
4.2.2.2.5.2. Количество дней трезвости.....	217
4.2.2.2.5.3. Количество граммов чистого этанола в день.....	218
4.2.2.2.5.4. Активность ГГТ.....	220
4.2.2.2.5.6. Общие показатели эффективности терапии.....	221
4.2.2.2.5.7. Показатели табакокурения.....	222
4.2.2.2.5.8. Психометрические показатели	223
4.2.2.2.5.9. Показатели переносимости терапии	223
4.2.2.2.5.9.1. Нежелательные явления	223
4.2.2.2.5.9.2. АЛТ и АСТ.....	224
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	225
ВЫВОДЫ	236
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	239
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	240
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	242
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала показателей социального функционирования больных с синдромом зависимости	31210

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности. С 90-х годов XX века наблюдается растущее признание того, что сочетание зависимости от алкоголя или других психоактивных веществ (ПАВ) и психических заболеваний является весьма частым [Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., 2002; Крылов Е.Н., 2004; Агибалова Т.В., 2007, 2008; Ерышев О.Ф., 2010; Семке В.Я., Бохан Н.А., 2009; Бохан Н.А., 2010; Сиволап Ю.П., 2012; Понизовский П.А., Гофман А.Г., 2015; Robertson E.S., 1992; Schottenfeld R.S., 1993; Sheehan M.F., 1993; Barr M.A., 1994; Ries R.K., 1995; Farrell M., 2001; Demyttenaere K. et al., 2004; Leray E. et al., 2011; Vázquez C. et al., 1997, 2011]. Результаты различных исследований показали, что от 20% до 80% пациентов, получавших лечение по поводу психических расстройств, имеют проблемы (злоупотребление или зависимость) с алкоголем или наркотиками [Пивень Б.Н., 1998; Николишин А.Е., 2015; Toteva S. et al., 2006; Barnett J.N. et al., 2007; Baldacchino A. et al., 2009; Schell T. et al., 2010].

Наиболее частыми коморбидными психическими расстройствами, встречающимися у больных с алкогольной/наркотической зависимостью, являются расстройства настроения (депрессия), тревожно-фобические расстройства и расстройства личности [Менделевич В.Н., 2003; Винникова М.А., Гуревич Г.Л., 2004; Литвинцев С.А. с соавт., 2005; Сиволап Ю.П., 2012, 2017; Егоров А.Ю., 2016; Wheatle M.Y., 1998; Cantwell R. et al., 1999; Wright S. et al., 2000]. У пациентов, страдающих зависимостью от алкоголя или иного ПАВ, антисоциальное расстройство личности диагностируется в 20,1 раз чаще, чем в общей популяции [Preuss U.W. et al., 2009; McCarter K.L. et al., 2016; Calvo N. et al., 2016]. Аналогичные показатели превалирования частоты большой депрессии составляют от 1,6 до 3,6 раз, для панических расстройств – 2,4 раза, для фобий – 1,4 раза, для биполярных расстройств – 5,1 раз, 3,3 раза для шизофрении и 7,1 раз для других зависимостей [Soyka M. et al., 1993; Fernandez J.A. et al., 1995; Modestin J., 2007; Carra G. et al., 2015; Kumar C.N., 2015].

С клинической точки зрения необходимо различать первичные психические расстройства, являющиеся самостоятельными независимыми от синдрома зависимости от алкоголя (СЗА) нозологическими формами, и психические симптомы, вызванные хроническим употреблением алкоголя или употреблением других психоактивных веществ (вторичные), так как взаимное влияние, которое оказывают психическое заболевание и зависимость от алкоголя или другого психоактивного вещества, как на клиническую картину, так и динамику обоих заболеваний, не только затрудняют диагностику и прогноз, но и влияют на выбор терапевтической тактики.

Традиционно, существуют два подхода к дифференциальной диагностике психических расстройств, сосуществующих с алкогольной зависимостью. Первый в качестве основного дифференциально-диагностического признака использует временной фактор, то есть первичность/вторичность психических расстройств определяется хронологически. При втором в качестве основного дифференциально-диагностического критерия выступает тяжесть состояния, то есть первичными считаются те психические расстройства, выраженность которых в большей, чем алкогольная зависимость, степени определяют клиническую картину [Schuckit M.A. 1985; 4th Edition DCM, Washington, 1994; Schuckjt M.A., 1995]. Оба подхода, так же как и их сочетание, являются неудовлетворительными и не могут быть применены в качестве надежного диагностического инструмента, то есть существует необходимость в разработке алгоритмов дифференциальной диагностики расстройств, существующих в сочетании с СЗА.

Развитие биопсихосоциального подхода делает необходимым изучение характера взаимодействия факторов, вносящих вклад в формирование болезни [Незнанов Н.Г., 2009; Незнанов Н.Г., Акименко М.А., 2012]. Сосуществование у пациента аддиктивных и психических расстройств влияет на такие важные аспекты, как тяжесть и курабельность состояния, степень нарушения функционирования и инвалидизация пациента. По сравнению с пациентами, которые имеют только психические или только аддиктивные расстройства, пациенты с двойным диагнозом испытывают более тяжелые медицинские,

социальные и адаптационные проблемы, так как риск рецидива существует для обоих имеющихся у пациента заболеваний, а формирование устойчивой ремиссии требует дополнительных терапевтических усилий [Иванец Н.Н. с соавт., 1997; Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., 2002, 2009; Hasin D., Kilcoyne B., 2012; Yoon G. et al., 2015].

В современной наркологии ремиссия у больных СЗА рассматривается как динамическое состояние с особыми закономерностями развития [Гузилов Б.М с соавт., 1986, 1989; Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г. 1996; Даренский И.Д., 1997; Prochaska J., Norcross J., DiClemente C., 1994] и определенной этапностью формирования. Число исследований, в которых предлагается комплексный подход в изучении предикторов длительности ремиссии при алкогольной зависимости, включающий исследование различных клинических, психологических и социальных факторов, влияющих на длительность ремиссии, достаточно ограничено [Постнов В.В., 2003, 2004; Бойко Е.О., 2009; Rehm J., Kuria M.W., 2012; Satre D.P., 2012]. Так же невелико количество работ, посвященных анализу влияния качества ремиссии на ее длительность [Бурковский Г.В., 1998; Rudolf H., Priebe S., 2002; Srivastava S., Bhatia M.S., 2013; Rubio J.M. et al., 2013; Gardsjord E.S. et al., 2017]. Для диагностики объективного уровня реадaptации больного СЗА в ремиссии, а также для выявления предикторов длительности ремиссии у больных СЗА, необходима разработка комплексного подхода многомерной квантифицированной оценки, характеризующей качество ремиссии с учетом личностной оценки качества жизни (КЖ) больных СЗА. Понимание степени компенсированности ремиссии позволяет формировать индивидуальные терапевтические программы для больных СЗА на разных этапах становления ремиссии, которые включают как психотерапию, так и фармакотерапию.

На современном этапе развития наркологии, препараты, зарегистрированные для лечения СЗА (дисульфирам, акампросат, антагонисты опиатных рецепторов), демонстрируют умеренную эффективность [Rösner S. et al., 2010; del Re A.C. et al, 2013; Jonas D.E. et al, 2014], их терапевтические

эффекты нередко зависят от ряда условий: установки больного на трезвость, контроля комплаенса со стороны родственников, реабилитационного потенциала пациента [Volpicelli J.R., 1997; Rohsenow D., 1998; Olsin D.W., 2008; Wolwer W., 2012]. Метаанализы, которые рассматривают исследования, посвященные влиянию дисульфирама на стабилизацию ремиссии СЗА [Garbutt J.C. et al., 1999; Hughes J.C., Cook C.C., 1997; Suh E.K. et al., 2006; Jonas D.E. et al., 2014], указывают на методологические недостатки в дизайнах проведенных исследований, включая отсутствие ослепления, отсутствие рандомизации, отсутствие измерения приверженности лечению. В целом, результаты исследований, свидетельствуют об умеренной эффективности назначения дисульфирама без проведения поддерживающей психотерапии и строгого контроля комплаенса. Акампрасат, препарат незарегистрированный в Российской Федерации, по данным многочисленных метаанализов незначительно улучшает первичные показатели эффективности терапии, включая процент дней трезвости и время до первого дня тяжелого употребления алкоголя. Положительные результаты применения акампрасата, полученные по показателю длительности ремиссии в европейских исследованиях [Mann K., Leher P., Morgan M.Y., 2004; Rösner S. et al., 2010] не нашли достаточного подтверждения в исследованиях, проведенных в США и Австралии [Anton R.F. et al., 2006; Mason B.J. et al., 2006; Morley K.C. et al., 2006; Donoghue K. et al., 2015].

К антагонистам опиатных рецепторов относятся налтрексон в двух лекарственных формах: пероральной и пролонгированной инъекционной (вивитрол), а также налмефен, обладающий, в отличие от налтрексона, высокой аффинностью к к-опиоидным рецепторам. Несмотря на то, что многочисленные исследования и метаанализы подтвердили эффективность налтрексона, метаанализ R. Feinn and H.R. Kranzler (2005), а также метаанализ A.C. del Re с соавторами (2013), показали, что, по сравнению с более ранними исследованиями, современные работы демонстрируют меньшую эффективность налтрексона для снижения количества дней тяжелого употребления алкоголя и предотвращения рецидива СЗА. Данная закономерность установлена для всей группы

антагонистов опиатных рецепторов. Таким образом, умеренная эффективность современных средств лечения СЗА делает актуальным поиск новых подходов к лечению алкогольной зависимости.

Накопленные доклинические и клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что центральная серотониновая недостаточность является одним из важных нейрохимических механизмов развития как депрессии, являющейся частым коморбидным расстройством с СЗА, так и собственно СЗА [Шабанов П.Д., 2002; Kranzler H. R. et al., 2005; Johnson B.A., 2009, 2010, 2011; Sari Y. et al., 2011; Kirby L.G. et al., 2011]. Наиболее актуальными для исследования эффективности лечения СЗА, сочетающейся с депрессивными расстройствами, представляются препараты эсциталопрам и тразодон, механизм действия которых связан с влиянием на серотонинергическую систему мозга. Эсциталопрам, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, по данным систематических обзоров, обладает оптимальным сочетанием эффективности и переносимости [Chang Y. et al., 2014; Pastoor D. et al., 2014; Sanchez C. et al., 2014; Thorlund K. et al., 2015; Furukawa T.A. et al., 2016; Jia Y. et al., 2016]. Тразодон, кроме того, что он является селективным ингибитором нейронального захвата серотонина, обладает также α -адреноблокирующим эффектом, и блокирует 5HT_{2A} подтип рецепторов серотонина. В отличие от эсциталопрама, тразодон обладает седативным действием, в силу чего может назначаться пациентам, у которых депрессия сочетается с нарушениями сна и тревогой [Watanabe N. et al., 2010; Goracci A. et al., 2016; Miester R. et al., 2016].

Новым разрабатываемым направлением фармакотерапии СЗА, неотягощенного психическими расстройствами, является исследование препаратов, влияющих на ГАМК-ергическую и глутаматергическую системы, о роли которых в формировании СЗА говорят результаты множества экспериментальных и клинических исследований [Шабанов П.Д., Лебедев А.А., 2007; Bettler B. et al., 2004; Couve A. et al., 2004; Emson P.C., 2007; Surmeier D.J. et al., 2007; Waraczynski M. et al., 2010; Aston-Jones G. et al., 2009; Volkow N. D. et al., 2009, 2010; Chambers, 2013; Volkow N.D., Baler R.D., 2013]. Результаты,

полученные при исследовании препарата баклофен, являющего производным гамма-аминомасляной кислоты, ее стереоспецифический агонистом, основной механизм действия которого связан с активацией пресинаптических ГАМК-Б рецепторов, оказались противоречивыми [Крупницкий Е.М., 1993; Addolorato G. et al., 2006, 2007, 2011; Garbutt J.C. et al., 2010; Agabio R., Colombo G., 2014] и требуют уточнения.

В настоящее время перспективным представляется исследование модулятора глутаматергической нейротрансмиссии прегабалина, хотя доказательных исследований эффективности применения этого препарата при СЗА, не проводилось. В то же время в исследовании В. J. Mason et al. (2013) была продемонстрирована достоверная способность габапентина, имеющего сходный с прегабалином механизм действия, снижать количество потребляемого алкоголя и количество дней тяжелого пьянства, по сравнению с плацебо.

Цель исследования – определить закономерности формирования и течения синдрома зависимости от алкоголя, осложненного и неосложненного коморбидными психическими расстройствами, и, также разработать подходы стабилизации ремиссии этих состояний.

Задачи исследования:

1. Исследовать влияние на формирование и течение синдрома зависимости от алкоголя хронических расстройств настроения.
2. Исследовать влияние расстройств зрелой личности на течение и формирование синдрома зависимости от алкоголя.
3. Исследовать влияние на формирование и течение синдрома зависимости от алкоголя шизотипического расстройства.
4. Исследовать влияние органического поражения головного мозга на формирование и течение синдрома зависимости от алкоголя.
5. Установить дифференциально-диагностические признаки первичных и вторичных психических расстройств у больных с синдромом зависимости от алкоголя.

6. Провести комплексную динамическую оценку качества ремиссии у больных алкогольной зависимостью на этапах ее становления, выявить предикторы длительности ремиссии и установить терапевтические мишени профилактики рецидивов.

7. Изучить эффективность и безопасность применения эсциталопрама для стабилизации ремиссии синдрома зависимости от алкоголя у больных с коморбидными депрессивными расстройствами.

8. Изучить эффективность и безопасность применения тразодона для стабилизации ремиссии синдрома зависимости от алкоголя у больных с коморбидными депрессивными расстройствами.

9. Изучить эффективность и безопасность применения баклофена для стабилизации ремиссии зависимости от алкоголя.

10. Изучить эффективность и безопасность применения прегабалина для стабилизации ремиссии зависимости от алкоголя.

Научная новизна исследования. Научная новизна работы определяется систематизацией полученных новых данных о влиянии коморбидной патологии на формирование и течение СЗА и разработкой новых алгоритмов дифференциальной диагностики первичных психических расстройств (депрессивных и шизофренического спектра), сочетающихся с алкогольной зависимостью. Впервые проведен анализ особенностей ведущих клинических симптомов СЗА, сочетающихся с первичными, существующими независимо от алкогольной зависимости, психическими расстройствами. На его основе впервые получены данные, которые позволяют прогнозировать течение алкогольной зависимости, осложненной первичными психическими расстройствами.

Впервые разработан новый квантифицированный метод оценки качества ремиссии, учитывающий субъективное восприятие качества жизни. С помощью применения разработанного квантифицированного метода оценки качества ремиссии определены терапевтические мишени профилактики рецидивов при алкогольной зависимости, показана их общность у больных алкогольной

зависимостью, осложненной и неосложненной коморбидной психической патологией.

Впервые в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована эффективность антидепрессантов эсциталопрам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) и тразодон (антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина), а также прегабалина (препарата, снижающего высвобождение глутамата), для стабилизации ремиссии при алкогольной зависимости. Уточнен терапевтический потенциал баклофена (препарата, активирующего ГАМК-В рецепторы) в стандартных терапевтических дозах.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработанный алгоритм применения критериев диагностики позволяет дифференцировать наличие сочетания СЗА с первичными (самостоятельными) психическими расстройствами от вторичных психических расстройств, вызванных хронической алкогольной интоксикацией. Предложенный алгоритм может быть использован в наркологической практике и программах первичной подготовки и усовершенствования врачей психиатров и психиатров-наркологов. Новые данные о влиянии первичных психических расстройств на формирование и течение СЗА целесообразно учитывать врачам психиатрам и психиатрам-наркологам при составлении индивидуальных планов лечения коморбидных больных.

Создан квантифицированный метод оценки качества ремиссии больных алкогольной зависимостью, который позволяет оценивать степень компенсированности ремиссии на разных этапах ее становления с выявлением симптомов, требующих фармакологической и/или психотерапевтической коррекции, у каждого конкретного пациента.

Полученные данные о наличии у антидепрессантов эсциталопрама (СИОЗС) и тразодона (антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина) антидепрессивного, противотревожного и антикрейвингового эффекта, а так же их хорошей переносимости у больных СЗА с депрессивными расстройствами легкой и умеренной степени, позволяют рекомендовать их к применению для

стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов у данной группы больных в клинической практике стационарных и амбулаторных наркологических учреждений.

Проведенное исследование эффективности и безопасности применения баклофена (препарата, влияющего на ГАМК-ергическую систему) установило его хорошую переносимость у больных СЗА. Данные об умеренной эффективности баклофена в стандартных терапевтических дозах могут стать основой для проведения дальнейших исследований более высоких доз препарата для лечения больных СЗА.

Результаты впервые проведенного в дизайне двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности применения прегабалина у больных СЗА без коморбидных психических расстройств, продемонстрировали его способность снижать количество дней тяжелого пьянства, количество потребляемого алкоголя, время до рецидива СЗА, а также его хорошую переносимость у больных СЗА, что предоставляет новые возможности для лечения больных СЗА в рутинной наркологической практике.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нозологическая форма первичного (самостоятельного) коморбидного психического расстройства, сочетающегося с СЗА, является важным фактором, определяющим прогноз течения СЗА.

2. Сочетание атарактических инициальных мотивов алкоголизации с превалированием в структуре синдрома отмены алкоголя психического компонента, отсутствием выраженной анозогнозии и алкогольных изменений личности в клинической картине СЗА, а также анамнестических данных о наследственной отягощенности у больного СЗА депрессивными расстройствами или заболеваниями шизофренического спектра позволяют проводить дифференциальную диагностику первичных и вторичных по отношению к СЗА психических коморбидных расстройств.

3. Уровень компенсации ремиссии возрастает при увеличении ее длительности. Длительность ремиссии СЗА определяется комплексом факторов, включающих установку на трезвость, нормализацию психического и соматического состояния, а также качество социального функционирования.

4. Эсциталопрам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) является эффективным и безопасным средством стабилизации ремиссии алкогольной зависимости у больных СЗА, осложненного депрессивными расстройствами.

5. Тразодон (антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина) эффективен и безопасен при применении для стабилизации ремиссии алкогольной зависимости у больных СЗА, осложненного депрессивными расстройствами.

6. Баклофен (лиганд ГАМК-В рецепторов) в терапевтических дозах хорошо переносится больными СЗА, неосложненным психическими расстройствами, однако его применение для стабилизации ремиссии алкогольной зависимости в данной группе больных умеренно эффективно.

7. Прегабалин (модулятор глутаматергической нейротрансмиссии) является эффективным и безопасным средством для стабилизации ремиссии алкогольной зависимости у больных СЗА, неосложненного психическими расстройствами.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиций доказательного подхода. Степень достоверности исследования обеспечивается достаточным объемом наблюдений и репрезентативностью выборок испытуемых, использованием валидных методик, адекватных поставленным цели и задачам, применением современных математико-статистических методов анализа данных. Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически обоснованы исходя из системного анализа результатов исследования.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на V междисциплинарном российском конгресс «Человек и проблемы зависимостей»,

(Санкт-Петербург, 2011), Конференции с международным участием «Мир аддикций: химические и нехимические зависимости, ассоциированные психические расстройства (Санкт-Петербург, 2012), VIII, IX, X и XII Международных конгрессах «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015, 2017), Конференции, посвященной памяти Б.Д. Карвасарского (Санкт-Петербург, 2014), Всероссийской конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность» (Санкт-Петербург, 2014), 37th Annual Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism (Washington, 2014), 27th ECNP Congress (Berlin, 2014), XVI съезде психиатров России (Казань, 2015), IV Российско-немецкий конгресс «Психическое здоровье в Германии и России» (Санкт-Петербург, 2016), Международном конгрессе «Психотерапия, психофармакотерапия, психологическое консультирование – грани исследуемого» (Санкт-Петербург, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения В.М. Бехтерева и 110-летию Санкт-петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности» (Санкт-Петербург, 2017), Научно-практической конференции с международным участием «Современная наркология: достижения, проблемы, перспективы развития» (Москва, 2017), Всероссийском конгрессе с международным участием «Отечественная психотерапия и психология: становление, опыт и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2018), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти профессора Р.Я. Вовина (90-летию со дня рождения) «Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств» (Санкт-Петербург, 2018), 31st ECNP Congress (Barcelona, 2018), Региональная научно-практическая конференция в Приволжском федеральном округе «Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход» (Казань, 2019), Международный конгресс

«Психотерапия, психология, психиатрия на страже душевного здоровья» (Санкт-Петербург, 2019).

Личный вклад автора. Тема диссертации, ее план, основные идеи и содержание разработаны лично автором на основании литературных данных и результатов собственных исследований. Автором лично сформулированы цель, задачи исследования и рабочие гипотезы, разработана методика исследования и учетные статистические карты, осуществлен сбор материала, выполнены обобщение и анализ результатов исследования, научно обоснованы выводы и практические рекомендации. Доля участия автора в сборе и обработке данных составила 85%, в проведении исследований – 80%, в обобщении и анализе результатов – 80%.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 33 работы, из них 22 статья в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в том числе 5 статей в журналах, входящих в Scopus, издано 3 методических пособия в соавторстве с Крупицким Е.М., Рыбаковой Т.Г., Дубининой Л.А.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты внедрены в учебные программы постдипломного образования по направлению «Наркология» ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, работу отделения лечения больных алкоголизмом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, работу ГБУЗ ЛОНД.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 317 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, 1 приложения. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 21 рисунком. Библиографический указатель включает 787 источников, из них 163 на русском языке и 624 зарубежных публикаций.

ГЛАВА 1. ДВОЙНОЙ ДИАГНОЗ В НАРКОЛОГИИ, ФЕНОМЕНОЛОГИЯ И ПОДХОДЫ К СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ, ОСЛОЖНЕННОГО И НЕОСЛОЖНЕННОГО ПЕРВИЧНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Коморбидность аддиктивных и психических расстройств

Термин «двойной диагноз» является общим, указывающим на одновременное наличие двух независимых медицинских расстройств. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) определяет термин «двойной диагноз» в наркологии как «сосуществование у одного индивидуума зависимости от психоактивного вещества (ПАВ) и другого самостоятельного психического расстройства» (ВОЗ, 2010, 2014). Помимо данного термина в последние 20-25 лет в области психического здоровья, психиатрии и наркологии используются термин «коморбидные расстройства».

Эпидемиологические исследования, посвященные распространенности коморбидных расстройств, как в общей популяции [Farrell M., 2001; Vazquez F. L., 2010; Leray E. et al., 2011; Vazquez F. L. et al., 2011; Blazer D.G., 2011; Charzynska E. et al., 2011], так и в таких отдельных группах как пациенты общесоматического стационара [Поплеченков Н.А., 2001; Кошкина Е.А. с соавт., 2009; Ванчакова Н.П., Лапина Н.А., 2011; Егоров А.Ю. с соавт., 2013; Drummond D.C., 1990; Martin-Santos R. et al., 2006; Curran G.M. et al., 2008; Haw C. M., Hawton K., 2011; Manthey J. et al., 2016], пациенты с зависимостями от психоактивных веществ, находящиеся в программах лечения, в том числе в терапевтических сообществах [Weaver T. Et al., 2003; Arendt M. et al., 2011; De Wilde J. et al., 2007; Di Furia L. et al., 2006; Wusthoff L. E., 2011; Huntley Z. et al., 2012], пациенты психиатрических стационаров [Toteva S. et al., 2006; Wusthoff L.E., 2011; Carra G. et al., 2012; Hermle L. et al., 2013; Schellekens A.F. et al., 2015], активные потребители психоактивных веществ [Rodriguez-Llera M. C. et al., 2006; Martin-Santos R. et al., 2006, 2010;

Cuenca-Royo A. M. et al., 2012], заключенные [Elonheimo H. et al., 2007; Harsch S. et al., 2006; Lukasiewicz M. et al., 2009; Piselli M. et al., 2009; Casares- Lopez A., et al., 2011; Colins O. et al., 2011; Van Horn J. E. et al., 2013], бездомные [McCrone P. et al., 2000; Aichhorn S. et al., 2008; Krausz R.M. et al., 2013] убедительно свидетельствуют о высокой частоте сочетания зависимости от психоактивных веществ и психических расстройств: от 12% в общей популяции до 80% среди лиц, госпитализированных в психиатрический стационар. Наиболее частыми коморбидными психическими расстройствами, встречающимися у больных с алкогольной/наркотической зависимостью, являются расстройства настроения (депрессия) тревожно-фобические расстройства и расстройства личности [Менделевич В.Д., 2003; Ерышев О.Ф., 2007; Гофман А.Г., 2014; Гофман А.Г., Понизовский П.А., 2017; Grant F.S. et al., 2005; Maremmani A.G.I. et al., 2011; Torrens M., Gilchrist G., Domingo-Salvany A., 2011; Blanco C. et al., 2012; Samet S. et al., 2013].

Наиболее полное описание многообразия возможной связи между симптомами зависимости от ПАВ и симптомами психических расстройств описаны в следующей модели (EMCDDA, 2013):

1. Острая интоксикация и систематическое употребление ПАВ может сопровождаться развитием психических симптомов, сходных с клиникой самостоятельных психических расстройств. Вид, продолжительность и выраженность этих симптомов, как правило, связаны со сроком использования ПАВ, а также с массивностью наркотизации.

2. Острая интоксикация и систематическое употребление ПАВ может явиться триггером развития или рецидива самостоятельного психического расстройства.

3. Явления синдрома отмены, возникающие у пациентов, зависимых от ПАВ, могут осложняться психическими расстройствами.

4. Индивидуумы с психическими расстройствами могут использовать ПАВ, чтобы ослабить имеющиеся симптомы и/или смягчить нежелательные

побочные эффекты лекарственных препаратов, то есть ПАВ используются для самолечения.

5. Психические и аддиктивные расстройства могут сосуществовать независимо.

6. Поведенческие расстройства, возникающие в рамках психического заболевания, могут быть сходными с аналогичными расстройствами, вызванными зависимостью от ПАВ.

Важность всестороннего детального исследования данной группы больных обусловлена не только их распространенностью, но и тем фактом, что сосуществование у пациента аддиктивных и психических расстройств будет влиять на такие важные аспекты, как тяжесть и курабельность состояния, степень нарушения функционирования и инвалидизация пациента [Martin-Santos R., 2006; Curran G. M. et al., 2008; Booth B. M. et al., 2011; Lang S. A.-M., Malt U. F., Opjordsmoen S., 2011; Schmoll S. et al., 2015]. По сравнению с пациентами, которые имеют только психические или только аддиктивные расстройства, пациенты с двойным диагнозом испытывают более тяжелые медицинские, социальные и адаптационные проблемы, так как риск рецидива существует для обоих, имеющих у пациента заболеваний [Иванец Н.Н., 1997; Lambert M. T., LePage J. P., Schmitt A. L., 2003; Bradizza C. M. et al., 2006; Stahler G. J. et al., 2009; Conner K. R., 2011; Szerman N. et al., 2012; Wusthoff L. E., Waal H., GrSwe R. W., 2014; Schellekens A. F. et al., 2015]. Кроме того, рецидив алкогольной зависимости или зависимости от другого ПАВ ведет к психической декомпенсации, а обострение психических расстройств часто приводит к рецидиву зависимости [Семке В.А., 2000; Меликситян А.С., 2011; Richter D., Venzke A., Settelmayer J., 2002; Colins O. et al., 2011]. Данная группа больных требует более длительного лечения [Ziendonis D.M., 2004; Burnam M.A., Watkins K.E., 2006; Clark C., Young M.S., 2009; Katzman M.A. et al., 2014; Donadon M.F., Osório F. L., 2016; Foulds J. et al., 2017] и индивидуального подбора фармакотерапии [Иванец Н.Н., 2002; Егоров А.Ю., 2016; Сиволап Ю.П., Савченко В.А., Янушкевич М.В., 2017; Drake R. E. Et al., 1998; Boden M.T., 2009; Kell T.M., Daley D.C., Douaihy A.B., 2012; Kell T.M.,

Daley D.C., 2013; Pettinati H.M. et al, 2013; Ness O., Borg M., Davidson L., 2014]. Больные, у которых зависимость сочетается с выраженными психическими расстройствами, менее комплаентны, чем пациенты с одним диагнозом, чаще покидают лечебные и реабилитационные программы, имеют более высокий уровень самоубийств [Немцов А.В., 2016; Sher L., 2006; Oquendo M.A. et al., 2010; Conner K. R., 2011; Marmorstein N. R., 2011; Nordentoft M., 2011; Szerman N et al., 2012; Isometsä E., 2014; Webb R.T. et al., 2014; Cardarelli R. et al., 2015; Youssef I.M. et al., 2016; Abroms M., Sher L., 2016; Handley T.E., 2016; Ding K., Slate M., Yang J., 2018], а также получают меньшую семейную и социальную поддержку [Щербак Е.А. с соавт., 2018; Clark R.E., 1996; Salyers M.P., Mueser K.T., 2001; Alexander M.J. et al., 2008; Jaworski C., 2011; Krausz R.M. et al., 2013; Henwood B.F. et al., 2015; De Ruyscher C. et al., 2017]. Кроме того, коморбидные больные чаще, чем пациенты с одним диагнозом, демонстрируют рискованное поведение, приводящее к инфицированию вирусом иммунодефицита человека и гепатитами В и С [King V.L. et al., 2000; Carey M.P. et al., 2001; Rosenberg S.D. et al., 2001; Loftis J.M., Matthews A. M., Hauser P., 2006; Khalsa J.H. et al., 2008; Halmoy A. et al., 2009; Durvasula R., Miller T.R., 2014].

С клинической точки зрения необходимо различать первичные психические расстройства и психические симптомы, вызванные хроническим употреблением алкоголя (или употреблением других психоактивных веществ), так как взаимное влияние, которое оказывают психическое заболевание и зависимость от алкоголя или другого психоактивного вещества, как на клиническую картину, так и течение друг друга, не только затрудняют диагностику и прогноз, но и влияют на выбор терапевтической тактики [Mangrum L. F., Spence R.T., Lopez M., 2006; Magura S., 2008; Magura S. et al., 2009; Moggi R. et al., 2010; Hobbs J.D. et al., 2011; Morley K.C. et al., 2015; Vitali M. et al, 2018].

В основе синергических отношений зависимости от алкоголя и других ПАВ с одной стороны и психической патологией с другой стороны, лежат множество факторов, в том числе поведенческие и нейробиологические [Анохина И.П., 2001, 2008; Москаленко В.Д., 2002; Edwards G. et al., 1972; Lacey J.H., Evans C.D., 1986;

Brown S.A. et al., 2000; Chambers R.A. et al., 2001; Theakston J.A. et al., 2004; Brady K., Sinha R., 2005; Birch C.D. et al., 2006; Koob G.F., Le Moal M., 2006, 2008; Marziali E. et al., 2008; Everitt B.J. et al., 2008; Koob G.F., 2009; Harper C., 2009; Pani P. et al., 2010; Lee S.S. et al., 2011; Gui C. et al., 2013; Gierski F. et al., 2013; DeVito E.E. et al., 2013; Crum R. M. et al., 2013; Noronha A.B.C. et al., 2014; Anker J.J. et al., 2016; Ghosh A., Malhorta S., Basu D., 2016; GBD 2015 RFC, 2016; Koob G.F., Volkow N.D., 2010, 2016]. В результате подобного рода синергии появляется качественно новое состояние, не равное простой сумме нарушенных компонентов [Rich J., Martin P.R., 2014; Menary K.R., Corbin W.R., Chassin L., 2017]. Таким образом, установление точного диагноза у пациентов с зависимостью является важным аспектом процесса лечения. Обращает на себя внимание отсутствие лонгитюдных исследований, выполненных в корректном дизайне, в которых бы проводилось исследование взаимного влияния алкогольной зависимости и первичных психических расстройств на течение и исход друг друга (большинство исследований проведено в дизайне кроссекции и, по сути, являются эпидемиологическими) [Farell M., 2001; Canberra: AIHW, 2005; Conway K. P., 2006; Toteva S., 2006; Gual A., 2007; Roberts R.E., Roberts C.R., Xing Y., 2007; Krug I. et al., 2008; Baldachino A., 2009; Kushner M. G. et al., 2009; NSDUH Series H-41, NHS Publication, 2011; Blanco A.A. et al., 2012; Grant B.F., 2015; Klimkiewicz A. et al., 2015].

Традиционно, существуют два подхода к дифференциальной диагностике психических расстройств, сосуществующих с алкогольной зависимостью. Первый в качестве основного дифференциально-диагностического признака использует временной фактор, то есть первичность/вторичность депрессивных расстройств определяется хронологически [Hasin D.S. et al., 2001; Shivani R.G., Goldsmith R.J., Anthenelli R.M., 2002; Maremmani A.G.I. et al., 2011]. При втором в качестве основного дифференциально-диагностического критерия выступает тяжесть состояния, то есть первичными считаются те депрессивные расстройства, выраженность которых в большей, чем алкогольная зависимость, степени определяют клиническую картину [Feighner J.P. et al., 1972; DSM-IV, 1994; DSM-

IV-TR, 2000; 10th Special Report NIAAA, 2000; Carroll J.F., McGinley, 2001; Hasin D. et al., 2006; Delgadillo J. et al., 2011; DSM-V, 2013]. Оба подхода, так же как и их сочетание, являются неудовлетворительными и не могут быть применены в качестве надежного диагностического инструмента, то есть существует серьезная необходимость в разработке алгоритмов типизации депрессивных расстройств, сосуществующих с алкогольной зависимостью.

Попытка сформулировать конкретные рекомендации по диагностике первичных психических коморбидных расстройств была предпринята в уточненной версии DSM-IV (APA, 2000). В дальнейшем перечень приведенных в ней критериев был поддержан DSM-5 (APA, 2013), согласно которой «первичное психическое расстройство» диагностируется, если симптомы не вызваны прямым физиологическим действием ПАВ. Первичным психическое расстройство считается при соблюдении четырех условий:

1. Симптомы психического расстройства существенно превышают те, что ожидалось бы с учетом типа, количества используемого ПАВ или продолжительности его использования.
2. В анамнезе есть эпизоды психических расстройств, не связанных с приемом ПАВ.
3. Развитие симптомов психического расстройства предшествует началу использования ПАВ.
4. Симптомы психического расстройства сохраняются в течение значительного периода времени (не менее одного месяца) после прекращения интоксикации или купирования синдрома отмены.

Однако приведенные критерии не описывают всех возможных клинических ситуаций, а использование данных критериев в начальном периоде синдрома отмены ПАВ может быть затруднительным.

В рутинной практике складывается ситуация, при которой пациент с двойным диагнозом даже получая профессиональную помощь, не может рассчитывать на целостный подход: лечение, назначаемое специалистами, фокусируется только на отдельных симптомах, определяющих состояние

пациентов, оставляя другие симптомы или нераспознанными или игнорируя их. Как следствие данная группа пациентов не получает достаточной помощи, так как и психиатры и наркологи, в отсутствии скоординированных программ лечения для данной категории пациентов, считают их «не своими больными», то есть существует необходимость создание программ лечения и профилактики рецидивов, специально разработанных для пациентов с коморбидными расстройствами.

1.2. Влияние депрессивных расстройств на формирование и течение алкогольной зависимости

Депрессивные нарушения при алкогольной зависимости могут носить как первичный (существовать преморбидно или независимо), так и вторичный характер, то есть являться следствием хронической алкогольной интоксикации [Бокий И.В., 1983; Рыбакова Т.Г., Балашова Т.Н., 1987; Магалиф А.Ю., 2003].

Депрессия разной степени выраженности является широко распространенным психопатологическим феноменом у больных алкогольной зависимостью [Крылов Е.Н., 2004; Сайков Д.В., Сосин И.К., 2004; Кинкулина М.А., 2007; Сиволап Ю.П., Савченко В.А., 2012; Magidson J.P. et al., 2013; Schuckit M.A., Smith T.L., Kalmijn J., 2013; Pringuey D. et al., 2014]. Так, в ряде популяционных исследований было показано, что примерно в 30% случаев у больных алкогольной зависимостью имеют место коморбидные депрессивные расстройства различной степени тяжести [Гофман А.Г., 2014; 2018; Понизовский П.А., Гофман А.Г., 2007; Рыбакова К.В., Рыбакова Т.Г., 2011; Щербак Е.А. с соавт., 2018; Davis L. et al., 2008; Weinstock L.M. et al., 2013; Jetelina K.K. et al., 2016; Hägele C. et al., 2016]. В зависимости от методов, которыми пользуются те или иные исследователи установлено, что распространенность аффективных расстройств у больных с алкогольной зависимостью варьирует от 28% до 60%, что в 2-3 раза больше, чем в общей популяции [Гуревич Г.Л., 2007; Гофман А.Г., 2017; Pringuey D. et al., 2014]. Развернутые депрессии, отвечающие критериям

большого депрессивного эпизода, встречаются приблизительно у 10% больных с алкогольной зависимостью, субдепрессия на уровне дистимии – у 30% больных [Дудко Т.Н., 2008; Варфоломеева Ю.Е., 2011; Рыбакова К.В., Рыбакова Т.Г., 2011; Devis L. et al., 2006; Weinstock L.M. et al., 2013; Jetelina K.K. et al., 2016; Hägele C. et al., 2016]. На этапе формирования ремиссии депрессивные проявления отмечаются у 68% пациентов [Альтшулер В.Б., 2008; Меликситян А.С., Гофман А.Г., 2013; Гофман А.Г., 2013, 2017; Torrens M., et al., 2011]. Проведено большое количество эпидемиологических исследований, демонстрирующих ассоциацию повышенных симптомов депрессии и количеством дней тяжелого пьянства [O'Donnell K. et al., 2006; Paijärvi N.G. et al., 2009; Chei N.G., Dinitto D.M., 2011; Sarsour K. et al., 2012; Bekman N.M. et al., 2013; An R., Xiang X., 2015], и клинических исследований, которые обнаруживают взаимосвязь между частотой встречаемости клинически очерченного депрессивного эпизода и алкогольной зависимостью [Brook D.W. et al., 2002; Zimmermam M., Chelminski I., McDermut W., 2002; Di Furia L. et al., 2006; Hoeksema S., Zucker R.A., 2011; Boschloo L. et al., 2012; Bulloch A. et al., 2012].

С биологической точки зрения алкогольная зависимость и депрессивные расстройства имеют много общих механизмов развития, о чем свидетельствуют ранее полученные и новые экспериментальные данные. Нейрофизиологические исследования продемонстрировали, что зависимость формируется за счет воздействия психоактивного вещества на структуры мозга, называемые «системой награды», вызывая эмоционально-позитивные реакции. Морфологическим субстратом формирования влечения к алкоголю являются структуры лимбической системы, ответственные за формирование положительных и отрицательных эмоций [Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю., 1998; Дмитриева Т.Б. с соавт., 2002; Крупицкий Е.М. с соавт., 2003; Анохина И.П., 2008; Чирко В.В., Демина М.В., 2009; Менделевич В.Д., Зобин М.Л., 2012; Yeinz A. et al., 2005; Sher L., et al., 2007; Koob G.F., 2009; Conner K.R., 2011; Oniszczenko W. et al., 2015]. Нейрохимические механизмы депрессивных расстройств и синдрома влечения к алкоголю связаны с нарушениями, в том числе генетически

детерминированными, катехоламиновой (в первую очередь дофаминовой) и серотониновой нейромедиации [Анохина И.П., 2000; Иванец Н.Н. с соавт., 2008; Кибитов А.О., 2013; Николишин А.Е., Гофман А.Г., Кибитов А.О., 2016; Devis K.M., Wu J.Y., 2001; Tomkins D.M. et al., 2002; Crabbe J.C. et al., 2006; Florez G. et al., 2008; Uhl G.R. et al., 2008; Ohno Y., 2010; Saba L.M. et al., 2011; Sari Y., Johnson V.R., Weedman J.M., 2011; Helton S.G., Lohoff F.W., 2016; Bell R.L. et al., 2016; Di Volo M. et al., 2018]. Исследование уровня содержания инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) в сыворотке больных с алкогольной зависимостью и повышенными показателями по шкале депрессии Бека в сравнении с аналогичными показателями больных без алкогольной зависимости, позволило считать IGF-1 надежным биомаркером сосуществования алкогольной зависимости и депрессии [Han C. et al., 2016]. Мета-анализ 34 генетических исследований, проведенный K.Z. Оо в 2016 году, показал, что у лиц с гомозиготным аллелем S полиморфизма 5HTTLPR повышен риск развития большого депрессивного расстройства и алкогольной зависимости.

Одной из традиционных точек зрения является представление о том, что сочетание большого депрессивного расстройства и зависимости от алкоголя оказывает негативное влияние на течение друг друга [Лукомский И.И., 1969; Крылов Е.Н., 2004; Бузик О.Ж., Агибалова Т.В., 2008; Иванец Н.Н., 2011; Wilcox H.C., Conner K.R., Caine E.D., 2004; Sher L. et al., 2005; Matsushita S., Higuchi S., 2009; Torrens M. et al., 2011; Sacks J.J. et al., 2015]. Пациенты с СЗА и большим депрессивным расстройством демонстрируют худшие, по сравнению с пациентами, имеющими один диагноз, результаты лечения, чаще самостоятельно прекращают терапию, имеют более высокий риск суицида [Torrens M. et al., 2005; Conner K.R., 2011; Blanco C. et al., 2012; Marmorstein N.R., 2012; Samet S. et al., 2013].

В то же время ряд исследователей отмечали, что утяжеление депрессии ведет к прекращению алкоголизации [Boden J.M., Fergusson D.M., 2011; Bahorik A.L. et al., 2016]. В отечественной литературе влияние аффективной патологии (циклотимия, депрессия, шизоаффективное расстройство), предшествующей

формированию СЗА, на ее течение проанализировано в работе Гуревича Г.Л. (2007) на материале 98 пациентов психиатрической больницы. В этой работе выделены три типа прогрессивности СЗА: 1) с отставленным началом, быстрым формированием и в дальнейшем медленным течением, 2) с высоким темпом прогрессивности и значительным прогрессированием, 3) медленным формированием и невысокой прогрессивностью СЗА с удлинением и углублением аффективных фаз.

Лишь отдельные исследования посвящены влиянию хронических (устойчивых) расстройств настроения (циклотимия, дистимия) на формирование и течение СЗА [Eames S.L., Westermeyers S., Crosby R.D., 1998; Westermeyers S., Eames S.L., Nugent S., 1998; Blanco C. et al., 2010]. Так как прогнозирование прогрессивности СЗА оказывает влияние на организацию лечебного процесса [Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., 1996; Дудко Т.Н., 2007; 2011; Иванец Н.Н. 1997, 2011; Медведев А.С., 2010], возникает необходимость более детального изучения течения СЗА у больных с отдельными нозологическими формами депрессивных расстройств.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что первичные (независимые) депрессивные расстройства более часты по сравнению с вторичными (последствия хронической алкогольной интоксикации) депрессивными нарушениями [Maremmanni A.G.I. et al., 2011; Torrens M. et al., 2011; Blanco C. et al., 2012; Sammet S. et al., 2013]. Катамнестические исследования показывают, что в течение 2-х лет после установления диагноза «вторичная по отношению к алкогольной зависимости депрессия», примерно в 30% случаев происходит переклассификация депрессии в первичную, то есть имеющую независимый от хронической алкогольной интоксикации характер [Martin-Santos R. et al., 2006; Magidson J.F. et al., 2013].

В то же время, в рандомизированных исследованиях неоднократно отмечалось, что у части пациентов, страдающих алкогольной зависимостью и имеющих высокий уровень депрессии по самоотчетным шкалам, данные которых расходятся с объективной оценкой, отмечается спонтанная редукция депрессии, в

течение нескольких недель воздержания от употребления алкоголя [Крупницкий Е.М. с соавт., 2013; Johnson B.A. et al., 2000; Mills K.L. et al., 2009]. Таким образом, данные депрессивные расстройства являются вторичными (последствие хронической алкогольной интоксикации)

Вышесказанное делает необходимым уточнение первичности/вторичности депрессивных расстройств, сопутствующих алкогольной зависимости, проведение категоризации первичной депрессии (большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, дистимия) для определения дальнейшего плана наблюдения и лечения пациентов, то есть терапевтической стратегии [Dongier M., 2005; Torrens M., et al., 2011; Samet S. et al., 2013; Sverzman N. et al., 2014].

Особенно очевидна актуальность обнаружения и квалификация депрессивных расстройств в начальной фазе лечебного процесса (в раннем постабстинентном периоде), для скорейшего определения стратегии лечебно-реабилитационных мероприятий [Рыбакова К.В. с соавт., 2013, Рыбакова К.В., 2018].

1.3. Коморбидность алкогольной зависимости и расстройств шизофренического спектра

Классическим является описание шизофрении, протекающей с алкоголизмом, которое сделал швейцарский психиатр К. Graeter (1909) в книге «*Dementia praecox mit Alkoholismus chronicus*»: «у этих больных отмечается отсутствие какой-либо скрытности относительно того, что касается самого пьянства и дефектов своей памяти, между тем, как алкоголик именно это всегда утаивает, умаляя количество выпитого им и стараясь всячески замаскировать существующие у него расстройства памяти». На возможное сочетание шизофрении и алкоголизма обращал внимание Е. Bleuler (1911), по мнению, которого, среди лиц, страдающих алкоголизмом, 10% составляют больные шизофренией.

Значительный вклад в изучение клиники шизофрении, сочетающейся с алкоголизмом, внесли работы С.Г. Жислина (1935, 1954, 1965). В своей итоговой монографии 1965 года «Очерки клинической психиатрии» Жислин С.Г. проводит анализ клинических работ о сочетании шизофрении с алкоголизмом, предшествующих его работам, где упоминает работы Бинсвангера (1920) о «шизоидных алкоголиках» и работу Майер-Гросса (1932) об алкоголизме у пациентов с «мягкими формами шизофренического процесса». По мнению С.Г. Жислина (1965), при данном сочетании можно говорить «о каком-то сопротивлении, оказываемом алкогольной патологией шизофреническому процессу, приводящем к смягчению отдельных его проявлений и созданию особых редуцированных шизофрений».

В работах В.А. Гиляровского (1931, 1961) указывается на то, что по мере прогрессирования шизофрении реакции больных на воздействие алкоголя становятся все более атипичными, теряя алкогольную феноменологическую специфичность. По мнению А.Г. Гофмана (1968, 2003; 2009; 2017) алкоголизм чаще сочетается с наиболее благоприятно текущей шизофренией, при которой не происходит формирования глубокого дефекта. Л.М. Шейнин (1984) обращал внимание на то, что на всех этапах течения шизофренического процесса большую роль в злоупотреблении алкоголем играют присутствующие в клинической картине аффективные расстройства. А.В. Елисеев (1989, 1995) отмечал, роль атипичных аффективных расстройств (анестетических и адинамических), возникающих у больных неврозоподобной шизофренией, в провокации алкоголизации.

Ряд работ отечественных авторов посвящены взаимному влиянию шизофрении и алкоголизма на клинику и течение друг друга [Лурия Л.Р., 1937; Лунц Д.Р., 1941; Лукомский И.И., 1969; Маслов Н.Н., 1973; Орлова М.А., 2010].

И.В. Стрельчук (1976) считал, что клиническая картина вялотекущей шизофрении под влиянием алкоголизма может усложняться вербальным галлюцинозом и делириозными включениями в структуре синдрома отмены алкоголя. Й.А. Митихина (1981), Л.М. Шейнин (1984) полагали, что при

вялотекущей шизофрении алкоголизм развивается относительно медленно и имеет характерную для неосложненного психическими расстройствами алкоголизма стадийность.

В англоязычной литературе данные аспекты сочетания шизофрении с алкогольной зависимостью описаны мало, однако, в имеющихся работах отмечается, что наличие сопутствующего наркологического заболевания оказывает влияние на возникновение и клинику первого эпизода (то есть острых проявлений болезни), и течение непсихотических форм шизофрении.

По данным ряда эпидемиологических исследований, проведенных в последние 20 лет почти 50% пациентов, страдающих шизофренией, имеют второй диагноз – зависимость от алкоголя или наркотиков, и более 70% являются никотинозависимыми [Овсянников В.В. с соавт., 2008; Смулевич А.Б., 2009; van Nimwegen L. et al., 2005; Green A.I., Brown E.S., 2006; Gual A., 2007; Baldacchino A. et al., 2009; Btachtut M. et al., 2013]. Этот показатель намного выше, чем популяционные показатели, что демонстрируют эпидемиологические исследования в США, Австралии, ряде европейских стран и в Индии [Conway K.P. et al., 2006; Hasin D.S. et al., 2007; Compton W.M. et al., 2007; Krug I. et al., 2008; Grant B.F. et al., 2008; Schell K., 2010; Vazquez F.L. et al., 2011; Carra G. et al., 2012].

Высокие показатели алкогольной зависимости и зависимостей от других психоактивных веществ у больных с заболеваниями шизофренического спектра определяется сложными взаимоотношениями различных групп факторов [Малков К.Д., 2001; Малиночка С.А., 2009; Soyka M., 2000; Kavanagh D.J. et al., 2002; Rhee S.H. et al., 2004; Brady K., Sinha R., 2005; Compton M.T. et al., 2005; Gregg L., Barrowclough C., Haddock G.T., 2007; Acill A.A. et al., 2008; Spanagel R., 2009; Crum R.M. et al., 2013; Palmisano M., Pandey S.C., 2017].

Шизофрения и зависимости являются генетически сложными расстройствами с высокой степенью наследуемости. Существуют данные о генетическом риске, которые показывают, что индивидуальные различия в качестве и количестве формирующихся связей мозга во время развития и/или в

зрелом возрасте способствуют индивидуальным различиям в уязвимости к зависимостям и таким расстройствам мозга, как шизофрения [Uhl G.R., et al., 2008]. Хотя современные исследования еще демонстрируют множество несоответствий, существует ряд идентифицированных, хотя и не бесспорно, генов-кандидатов, ответственных за развитие этих заболеваний. К ним относятся гены, участвующие в нейропластичности и развитии мозга, такие как Neuregulin 1 (NRG1) и ряд генов семейства нейрексинов (NRXN 1 и 3), которые кодируют молекулярные мишени препаратов, таких как $\alpha 7$ nAChR, и гены, которые модулируют активность дофамина и других катехоламинов: катехол-О-метилтрансфераза, RAC-альфа-серин/треонин-протеинкиназа и моноаминоксидаза А (MAOA).

Из общих биологически обусловленных факторов, имеющих значение в патогенезе развития шизофрении и зависимостей, можно выделить нарушение нейротрансмиссии в глутаматергической и дофаминергической системах. Дисрегуляция нейронального взаимодействия дофамина и глутамата в nucleus accumbens при шизофрении может приводить к изменениям аналогичным тем, которые наблюдаются при хроническом злоупотреблении психоактивными веществами [Heinz A., 2002; Kew J.N., Kemp J.A., 2005; Volkow N.D. et al., 2007; Koob G.F., 2009; Maccioni P., Colombo G., 2009; Goodwani S. et al., 2017]. Используя функциональную магнитно-резонансную томографию, Juckel G. (2005) обнаружил снижение активации левого вентрального стриатума, одного из центральных областей системы награды мозга, что коррелировало с тяжестью негативной симптоматики у пациентов, страдающих шизофренией, которые не получают медикаментозную терапию. Схожие изменения в вентральном стриатуме были обнаружены у больных с алкогольной зависимостью при индукции влечения к алкоголю [Heinz A. et al., 2005].

D.H. Mathalon (2003) провел сравнение изображений, полученных при проведении магнитно-резонансного обследования в группах пациентов с шизофренией, пациентов с двойным диагнозом (шизофрения и алкогольная зависимость) и зависимыми от алкоголя пациентами в качестве контрольной

группы. Выявлено, что изменения префронтальной коры больных шизофренией и контрольной группы были сходными. Дефицит серого вещества был достоверно большим в группе пациентов с двойным диагнозом, с наиболее выраженным повреждением в префронтальной и передней верхней височной области.

Больные с шизофренией особенно уязвимы для неблагоприятных психосоциальных последствий употребления психоактивных веществ, поскольку данное заболевание предполагает наличие негативной симптоматики (в том числе в волевой сфере) и слабый импульсный контроль, может ослабевать тормозный контроль над поведением, направленным на поиск наркотиков [Moeller F.G. et al., 2001; Kenna G.A. et al., 2007; Lev-Ran S. et al., 2012]. Таким образом, даже непродолжительное употребление алкоголя или других ПАВ способно вызывать у данной категории больных развитие зависимости [Chambers R.A., Taylor M., Potenza M., 2003].

Существует еще один аспект, который может приводить к появлению коморбидных состояний (синдром зависимости от алкоголя и шизофрения). Пациенты, страдающие шизофренией, могут употреблять алкоголь и наркотики для самолечения в попытке облегчить как симптомы шизофрении (апатия, внутреннее напряжение, нарушения сна), так и смягчить побочные эффекты антипсихотических препаратов [Chambers R., Krystal J.H., Self D.W., 2001; Bizzarri J.V. et al., 2009; Sanchez-Pena J.F., Alvarez-Cotoli P., Rodriguez-Solano J.J., 2012], что обусловлено усилением дофаминовой нейротрансмиссии в мезолимбической системе при употреблении алкоголя и никотина [Ericson M et al., 2003; Gonzales R.A. et al., 2004; Schilaty N.D. et al., 2014]. Теория «самоназначения» часто подвергается критике, так как злоупотребление алкоголем часто предшествует манифестации шизофрении, а употребление алкоголя или иного ПАВ в ряде случаев вызывают у больных шизофренией обострение позитивной психопатологической симптоматики.

Сосуществование шизофрении и алкогольной зависимости связано с рядом и других клинических проблем, включая увеличение частоты некомплаентности, более частых и длительных госпитализаций, более частые проблемы, связанные с

социальной дезадаптацией [Hermle L. et al., 2013; Laramée P. et al., 2013]. Когнитивные симптомы у больных шизофренией могут влиять на их способность усваивать новые копинг-стратегии [Greenwood K.E., Landau S., Wykes T., 2005].

Наконец, признается, что одновременное сосуществование зависимости от алкоголя или наркотиков и шизофрении вносит существенный вклад в увеличение смертности данной группы больных, вызванной последствиями массивного употребления ПАВ, а так же смерть от передозировок и отравления [Lambert M.T., LePage J.P., Schmitt A.L., 2003; Rosen C.S., 2008; Koola M.M. et al., 2012; Steingrimsson S. et al., 2016; Haiberg I.H., 2018].

Таким образом, лечение аддиктивных расстройств, сочетающихся с шизофренией, имеет важное клиническое значение как для профилактики этих двух расстройств, так и для снижения заболеваемости и смертности. Более того, исследования показывают, что лечение пациентов с сопутствующей патологией должно включать вмешательства для обоих расстройств, потому что отсутствие адекватного лечения одного из расстройств препятствует реабилитации пациентов [Сиволап Ю.П., Савченков В.А., Янушкевич М.В., 2017; Goldsmith R.J., Garlapati V., 2005; Soyka M. et al., 2008; Magura S., 2008; Boden M.T., Moos R., 2009; Wobrock T., Soyka M., 2009; Torrens M. et al., 2011; Thoma P., Friedmann C., Suchan B., 2013; Shahriyarmolki K., Meynen T., 2014].

Эти причины подчеркивают неотложность разработки комплексных лечебных программ больных с двойным диагнозом, для чего необходима разработка дифференциально-диагностических критериев и определение терапевтических мишеней у данной группы больных.

1.4. Влияние расстройств зрелой личности на формирование и течение алкогольной зависимости

Общепризнанным является то, что личностные особенности (акцентуации характера, расстройства личности) влияют на возникновение и развитие зависимостей, в том числе и алкогольной [Братусь Б.С., Сидоров П.И., 1984;

Дмитриева Т.Б. с соавт., 2000; Егоров А.Ю., 2002, 2003; Агибалова Т.В., Мищенко Л.В., 2004; Бурно М.Е., 2008; Бахтин И.С. Филюштин В.В., Егоров А.Ю., 2014; Bottlender M., Preuss U.W., Soyka M., 2006; Costello E.J., 2007; Preuss U.W. et al., 2009; L., Franck C., Bickel W.K., 2016]. Согласно клиническим и эпидемиологическим исследованиям частота коморбидности расстройств личности составляет от 22-40% до 58-78% [Москаленко В.Д., 2002; Дереча Г.И., 2005; Менделевич В.Д., 2007; Смулевич А.Б., 2007; Гофман А.Г., 2017; Weawer T. et al., 2003; Mellos E., Liappas I., Paparrigopoulos T., 2010; Klimkiewicz A. et al., 2015].

Личностные расстройства, клинические особенности которых предполагают наличие эмоционально-волевых нарушений, рассматривают как фактор риска развития алкогольной зависимости [Братусь Б.С., 1988; Дмитриева Т.Б. с соавт., 2000; Менделевич В.Д., 2003; Батаршев А.В., 2005; Егоров А.Ю., Игумнов С.А., 2005; Мищенко Л.В., 2005; Иванец Н.Н., 2011; Копытов А.В., 2012; Макаров И.В., 2013; Lasey J.H., Evans C.D., 1986; Birch C.D., 2006; Cservenka A., Fair D.A., Nagel B.J., 2014; Foulds J. et al., 2017]. Большинство исследователей считают, что сосуществование алкогольной зависимости и расстройств личности оказывают неблагоприятное влияние на развитие и прогноз алкогольной зависимости, увеличивая вероятность рецидива алкогольной зависимости, уменьшая приверженность проводимой терапии [Менделевич В.Д., 2003; Мищенко Л.В., 2005; Гофман А.Г., 2017; Fein G., Nip V., 2012; Newton-Howes G., Foulds J., 2017; 2018].

В течение прошлого столетия был предложен ряд этиологических моделей для объяснения аддиктивного поведения. Современные научные представления о причинах аддиктивных расстройств лучше всего описывается биопсихосоциальной моделью, впервые сформулированной Джорджем Энгелем в 1977 году. Эта модель пытается объединить конкурирующие теории зависимости в единую концептуальную структуру, принимая во внимание сложные и разнообразные взаимодействия между биологическими, психологическими и социальными аспектами зависимости [Egel G., 1977. 1980]. Биопсихосоциальная

модель признает, что существуют разнообразные причины развития зависимости, и что в каждом конкретном случае удельный вес этиологических факторов различен [Белов В.Г., 2011; Менделевич В.Д., 2013; Холмогорова А.Б., Рычкова О.В., 2017; Fava J., 2008].

В целом, существует два подхода к оценке вклада личностных особенностей в развитие аддиктивной патологии. Во-первых, патология личности концептуализируется в контексте определенных расстройств личности, при этом большинство исследований сосредоточено на антиобщественных и пограничных расстройствах личности [Freestone M. et al., 2013; Maclean J.C., French M.T., 2014; Wetterorg D. et al., 2015; Grant B.F. et al., 2016; Rosenström T. et al., 2018]. Данные, касающиеся наиболее частого сочетания определенного типа расстройств личности и алкогольной зависимости неоднородны. Согласно одним исследованиям, наиболее распространенными видами личностных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью являются диссоциальное, пограничное и избегающее [Bahlmann M., Preuss U.W., Soyka M., 2002; Karadag F. et al., 2005; Eyren C. et al., 2007; Chamberlain S.K. et al., 2016; Rosenström T. et al., 2018], в других отмечается наибольшая встречаемость обсессивно-компульсивного (ананкастного), диссоциального, параноидного и зависимого типа расстройств личности [Bottender M., Preuss U.W., Soyka M., 2006; McGirr A. et al., 2009; Grant J.E., Mooney M.E., Kushner M.G., 2012; Gordon O.M. et al., 2013]. Ряд исследований говорят о преобладании нарциссических и избегающих личностных расстройств [Mulder R.T., 2002; Stinson F.S. et al., 2008], а также пограничных [Fernández-Montalvo et al., 2006]. Таким образом, имеющиеся данные противоречивы и требуют уточнения. Так же отсутствует согласованность в представлениях о влиянии личностных расстройств на формирование и течение алкогольной зависимости [Echeburúa E., De Medina R.B., Aizpiri J., 2007; Preuss U.W. et al., 2009; Maclean J.C., French M.T., 2014; Rosenström T. et al., 2018]. Бесспорным представляется только то, что пациенты с антисоциальным расстройством личности начинают употреблять алкоголь в более раннем возрасте, более выраженные профессиональные и/или социальные последствия из-за

употребления алкоголя, а алкогольная зависимость имеет выражено-прогредиентный тип течения [Новиков Е.М., 1977; Снежневский А.В., 2004; Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2011; Newton-Howes G., Foulds J., 2017, 2018].

Исследователи, использующие второй подход, отходя от нозологической принадлежности, пытаются обнаружить черты личности, связанные с злоупотреблением алкоголя. В настоящее время такими чертами считаются импульсивность, слабый поведенческий контроль, невротизм и негативная аффективность, тогда как значение других характеристик личности, таких как экстраверсия/общительность, остается неубедительным [Москаленко В.Д., 2002; Егоров А.Ю. с соавт., 2015; Clark D.B., Kirisci L., 1996; Epstein E.E. et al., 2002; Thomas S.E. et al., 2008; Tragesser S.L. et al., 2008; Pani P. et al., 2010; Cservenka A., Fair D.A., Nagel B.J., 2014; Mohr C.D. et al., 2018].

Недавние результаты нейробиологических исследований показывают, что импульсивность и слабый контроль над поведением могут быть связаны с нарушениями серотонинергической системы [Kirby L.G., Zeeb F.D., Winstanley C.A., 2011; Higgins G.A., Fletcher P.J., 2015; Maricinkiewicz C.A., Lowery-Gionta E.G., Kash T.L., 2016], в то время как невротизм и негативная аффективность связаны с дефицитом ГАМК-глутаматергических систем [Gass J.T., Olive M.F., 2008; Burnett E.J., Chandler L.J., Trantham-Davidson H., 2016; Stephens D.L. et al., 2017; Chwedorowicz R. et al., 2017].

Исследователи коморбидной патологии личности и алкогольной зависимости предполагают, согласно мотивационной модели употребления алкоголя, предложенной Коксом и Клингером (1988, 2004), что мотивы потребления представляют собой комбинацию эмоциональных и рациональных процессов принятия решений, основанную на личном опыте, ситуации и ожиданиях [Гречаный С.В., 2015; Blevins C.E., Abrantes A.M., Stephens R.S., 2016; Wardell J.D., Ramchandani V.A., Hendershot C.S., 2016]. Данный подход, ориентирован в большей степени на психотерапевтическое лечение, в частности когнитивно-поведенческую терапию [Feldstenein Ewing S.W. et al., 2011; Linden A.N., Lau-Barraco C., Milletich R.J., 2014; Amaral R.A. et al., 2017], однако,

понимание нейробиологических механизмов позволяет прогнозировать эффективность психофармакологических средств, влияющих на нейротрансмиссию сератонина и ГАМК.

1.5. Влияние на формирование и течение алкогольной зависимости органического поражения головного мозга

Существует ряд возможных путей воздействия этанола на центральную нервную систему: прямая нейротоксичность, токсичность побочных продуктов метаболизма (например, ацетальдегид), и эффекты, связанные с вторичным состоянием дефицита витаминов, питательных веществ, а также с развитием хронического заболевания печени [Винницкая Е.В., 2007; Иванец Н.Н., 2011; Гофман А.Г., 2017; Butterworth R.F., 1995; Belmadani A. et al., 2001; Guizzetti M., Möller T., Costa L.G., 2003; Quertemont E., Tambour S., Tirelli E., 2005; Quertemont E. et al., 2005; Guo L. et al., 2007; de la Monte S.M. et al., 2009; Brust J.C., 2010; Chin V.S., Van Skike C.E., Matthews D.B., 2010; Imam I., 2010; de la Monte S.M., Kril J.J., 2014; Costardi J.V. et al., 2015; Pereira R.B., Andrade P.B., Valentão P., 2015].

Развитие методов нейровизуализации значительно способствовало пониманию структурных и функциональных изменений, возникающих вследствие хронической алкогольной интоксикации на головной мозг [Oscar-Berman M., Marinkovic K., 2007; Kong L., 2012; Volkow N.D. et al., 2013; Weber A.M., Soreni N., Noseworthy M.D., 2014; Qin L., Crews F.T., 2014; Volkow N.D. et al., 2015; Shokri-Kojori E. et al., 2017]. Систематический обзор литературы, включающий 140 исследований функциональной и структурной визуализации [Bühler M., Mann K., 2011], показал, что хроническое употребление алкоголя ведет к уменьшению объема серого (преимущественного в лобной и височных областях) и белого вещества головного мозга, микроструктурному разрушению различных участков белого вещества, которое частично обратимо при полном прекращении употребления алкоголя. Результаты функциональных методов визуализации выявили такие обменные изменения в головном мозге как снижение

метаболизма глюкозы и нарушения баланса нейротрансмиттерных систем. Кроме того, функциональные методы визуализации обнаружили повышенную активность головного мозга в мезокортиколимбической системе в ответ на алкоголь-значимые картинки по сравнению с алкоголь-нейтральными стимулами, что может иметь прогностическую значимость в отношении рецидива алкогольной зависимости.

С другой стороны результаты ряда исследований показывают, что существуют наследственные эндофенотипы, предрасполагающие к развитию алкогольной зависимости [Seigneurie A.S., Guérin Langlois C., Limosin F., 2013; Bell R.L. et al., 2016]. Данные магнитно-резонансной томографии, полученные при сравнительном изучении объема головного мозга детей, подростков и молодых людей из семей с наследственной отягощенностью алкогольной зависимости и контрольных групп (лица сопоставимые по возрасту без семейного анамнеза злоупотребления алкоголем или наркотиками), демонстрируют, что у лиц с высоким риском развития зависимости от алкоголя изначально существует ряд структурных изменений. Для данной категории лиц характерен локальный дефицит объема белого вещества в мозолистом теле и правой орбито-фронтальной коре, а также низкая фракционная анизотропия в левом продольном фасцикуле и правом оптическом излучении. Кроме того, у них был обнаружен уменьшенный объем серого вещества в лобной, поясной и парагиппокаппальных извилинах, а также в миндалине, таламусе и мозжечке [Volkow N.D. et al., 1992, 1994; Wang G.J. et al., 2000; Demirakca T. et al., 2002; Fein G. et al., 2006; Mechtcheriakov S. et al., 2007; Gazdzinski S. et al., 2010; Buhler M., Mann K., 2011; Rando K., 2011]. Выявленные структурные отклонения связаны с более высоким уровнем импульсивности и нарушениями исполнительских функций, что может увеличивать риск развития алкогольной зависимости.

Помимо высокого риска развития алкогольной зависимости, лицам молодого возраста данного эндофенотипа, после формирования заболевания, присущ злокачественный тип течения, который проявляется высоким уровнем

прогредиентности, ранними и тяжелыми осложнениям (криминальное поведение, психозы, суициды) [Буторина Н.Е., 1981; Ревенюк А.А., 1990].

Основной причиной злокачественного течения синдрома алкогольной зависимости традиционно считается сопутствующее органическое поражение головного мозга различной этиологии [Четвертак И.М., 1973; Корнилов А.А., 1981; Ревенюк А.А., 1990; Бохан Н.А., 1996; Энтин Г.М., 2002; Иванец Н.М., 2002; Сергеев В.А., 2004; Пивень Б.Н., 2006; Hibbard M.R. et al., 1998; Whelan-Goodinson R. et al., 2009]. Как правило, речь идет о черепно-мозговых травмах, сосудистом поражении и последствиях нейроинфекций [Ревенюк А.А., 1990; Бохан Н.А., 1996; Бохан Н.А. и др., 1998; Hibbard M.R. et al., 1998; Бойко Е.О., 2002; Пивень Б.Н., Шереметьева И.И., 2002]. Для варианта развития и течения алкогольной зависимости, который определяется как злокачественный [Бокий И.В., 1977; Бокий И.В., Удальцова М.С., 1981; Ерышев О.Ф. и др., 2006], характерен быстрый темп формирования, раннее появление и нарастание как когнитивных нарушений, так и алкогольных изменений личности и социальной дезадаптации [Егоров А.Ю., 2002; Энтин Г.М. и др., 2002; Сиволап Ю.П., Савченков В.А., 2007; Алтынбеков К.С., 2008; Babor T. et al., 1992; Moss H. et al., 2008]. За рубежом понятие злокачественности алкоголизма появилось в классификации Е. Джеллинека [Jellinek E., 1960], который среди пяти типов описал дельта и гамма формы алкоголизма, отличавшиеся разными вариантами течения и злокачественности (цит. по [Егоров А.Ю., 2014]). Как правило, злокачественный тип течения алкогольной зависимости возникает в молодом (до 30 лет) возрасте, характеризуется практически безремиссионным течением и резистентностью к терапии [Егоров А.Ю., 2002; Пивень Б.Н., Шереметьева И.И., 2006]. Кроме того, для злокачественного типа течения алкогольной зависимости характерно достаточно быстрое появление расстройств, относящихся к поздним этапам болезни, в частности признаков органического поражения головного мозга [Гордова Т.Н., 1958; Бохан Н.А., 1996].

В структуре синдрома отмены алкоголя у данной группы больных также имеются особенности, проявляющиеся стойкими нарушениями сна,

галлюцинаторными включениями и общей паранояльной настроенностью [Калина О.М., 1982; Ревенок А.А., 1990], что требует проведение дифференциальной диагностики подобных состояний. У данной группы больных высок риск развитие осложнений синдрома отмены алкоголя в виде алкогольного делирия и судорожных припадков [Perälä J. et al., 2010; Eyer F. et al., 2011]. Кроме того, в клинической картине могут появляться острые психотические эпизоды и выраженные аффективные нарушения [Сергеев В.А., 2004], которые так же нуждаются в категоризации для определения дальнейшей стратегии терапии. Особенностью злокачественного течения алкогольной зависимости является компульсивное влечение к алкоголю даже на начальных стадиях развития зависимости [Семке В.А., 2000], что затрудняет формирование устойчивой ремиссии [Егоров А.Ю., 2002; Ерышев О.Ф. и др., 2006; Пивень Б.Н., Шереметьева И.И., 2006; Портнов А.А., Пятницкая И.Н., 2012]. Социально-психологические мотивы употребления алкоголя этими больными зачастую носят незрелый характер, например, мотивы, связанные с подростковыми реакциями эмансипации – выпить назло, доказать взрослость, завоевать или поддержать авторитет в компании [Сидоров П.И., 1999; Веретило Л.В., Рыбакова Т.Г., 2010].

Алкогольная зависимость, протекающая на фоне посттравматического поражения головного мозга, характеризуется более тяжелыми когнитивными расстройствами, выраженными нарушениями памяти и исполнительских функций [Ponsford G. et al., 2013]. У данной группы больных в состоянии алкогольной интоксикации отмечаются частые дисфорические формы опьянения с эпизодами возбуждения и агрессии. На атипичные формы опьянения со значительным возбуждением, жестокостью и агрессией, вплоть до правонарушений у лиц с органическим поражением ЦНС, страдающих алкоголизмом, указывают О.М. Калина (1982), В.А. Семке (2000), Л.В. Веретило (2014).

Несмотря на наличие описаний злокачественного течения алкогольной зависимости на фоне органического поражения головного мозга разной этиологии, в современной наркологии имеются пробелы в разработке дифференцированных лечебных подходов, основанных на выделении отдельных

типов или клинических вариантов злокачественного течения СЗА. Таким образом, существует потребность в более детальном описании, как диагностических критериев, так и вариантов злокачественного течения алкогольной зависимости на основании изучения клинических, личностно-психологических и нейрофизиологических характеристик пациентов в сравнении с неосложненным синдромом алкогольной зависимости.

1.6. Многомерная оценка качества ремиссии синдрома зависимости от алкоголя

Всемирная организация здравоохранения определяет здоровье как «состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней» (ВОЗ, 1985). Подобный подход охватывает не только динамику собственно заболевания, но и динамику взаимоотношений пациента с микро – и макросоциумом, отношение к себе и окружающим, возможности самореализации, социальное функционирование [Рыбакова Т.Г., Балашова Т.Н., 1987; Постнов В.В., 2003; Райгородский Д.Я., 2006; Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2011]. Одним из показателей личностно-психологической адаптации человека является субъективная оценка жизненного благополучия – качества жизни (КЖ).

ВОЗ на сегодняшний день все большее внимание уделяет вопросу применения концепции качества жизни в следующих аспектах: для планирования клинической помощи пациентам; в качестве критерия оценки результата научных исследований в области клинических испытаний и исследований служб здравоохранения; для оценки потребности населения в службах охраны здоровья; для подготовки медицинского персонала; для лучшего понимания клиницистами своих пациентов [Иванец Н.Н., 1997; Цетлин М.Г., Пелипас В.Е., 2000; Столяренко Л.Д., 2003; Никифоров И.И., 2007; Masic I., Izetbegovic S., 2014; Darmon M. et al., 2016; Cruz J.P., 2017; Yang G.M. et al., 2017; Hsu M.Y. et al., 2018; Klein C.J. et al., 2018].

Шкалы КЖ служат инструментами оценки и диагностики разных показателей [Muldoon M.F. et al., 1998; Coons S.J. et al., 2000; Foster J.H., Peters T.J., Marshall E.J., 2000; Herdman M. et al., 2011] в том числе, социальное функционирование и прогнозирование приверженности лечению [Endicott J. et al., 1993; Trompenaars F.J. et al., 2007; Sudhir P.M. et al., 2012; Hasson-Ohayon I. et al., 2017]. Более того, некоторые данные свидетельствуют о том, что КЖ имеет прогностическую ценность при проведении лечения [Bez Y et al., 2013; Herrera-deGuise C. et al., 2015; Vambul Heck P. et al., 2018], например, более высокая предварительная оценка КЖ прогнозирует лучшие результаты у больных, находящихся в психиатрическом стационаре, независимо от исходного уровня расстройств [Smith K.W., Larson M.J., 2003]. Проведение оценки КЖ может значительно помочь клиницистам в выборе и оценке эффективности конкретного курса лечения [Rudolf H., Priebe S., 2002; Marsha Y. et al., 2004; Black N., Jenkinson C., 2009; Pettinati H.M. et al., 2009; Fennessy F.M. et al., 2011; Thomas K.A., Rickwood D.J., Brown P.M., 2017].

Качество жизни, связанное со здоровьем, считается действительным показателем эффективности лечения при зависимостях от ПАВ, в том числе и от алкоголя [Volk R.J. et al., 1997; Daepfen J.B. et al., 1998; Morgan T.J. et al., 2003; Costenbader E.C., Zule W.A., Coomes C.V., 2007; Panagaria N. et al., 2007; Jonson B.A. et al., 2008; Dawson D.A. et al., 2009; Pitkänen T. et al., 2014]. Однако исследования в области наркологии отстают от других биомедицинских областей при использовании результатов оценки качества жизни в качестве первичных или вторичных конечных точек [Longabaugh R. et al., 1994; LoCastro J.S. et al., 2009; Srivastava S., Bhatia M.S., 2013; Ugochukwu C. et al., 2013; Gaugharan F. et al., 2017]. В систематическом обзоре 42 исследований качества жизни наркологических больных [Levola J. et al., 2014] было показано, что алкогольная зависимость влияет на общий показатель качества жизни и его отдельные части, включая общее состояние здоровья, физическое и психическое здоровье, общее и социальное функционирование, повседневную жизнь, боль и сон. Участие пациентов в лечебных программах помогало улучшить качество жизни в целом и

его вышеупомянутые домены. Сокращение или прекращение употребления алкоголя способствовало постепенному улучшению КЖ. Однако, прогнозировать улучшение удавалось не во всех случаях, что может быть связано с тем, что в наркологической практике субъективная оценка КЖ может искажаться аффективными и когнитивными расстройствами, имеющимися у больных [Rudolf H., Priebe S., 2002; Fleeney G.F. et al., 2004; Al-Sanouri I., Dikin M., Soubani A.O., 2005; Nowakowska K., Jabłkowska K., Borkowsska A., 2007; Adhikari S. et al., 2016].

Гуманизация медицины требует учета субъективной оценки КЖ при составлении противорецидивных и реабилитационных программ. Таким образом, оценка качества жизни у наркологических больных должна проводиться с использованием как объективных, так и субъективных критериев.

Проблеме ремиссий при алкогольной зависимости посвящено большое число работ, в которых авторы рассматривают различные аспекты ремиссии, в частности процесс становления, виды ремиссии, причины срывов ремиссий и рецидивов алкогольной зависимости [Бокий И.В., Удальцова М.С., 1981; Бокий И.В., Цицарев С.В., 1987; Гузиков Б.М., Мейроян А.А., 1987; Альтшулер В.Б., 1996; Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., 1996; Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., Шабанов П.Д., 2002; Демина М.В., Менделевич В.Д., 2007; Дудко Т.Н., 2007; Крупницкий Е.М. с соавт., 2007; Даренский И.Д., 2008; Schutte K.K. et al., 2003; Moos R.H., Moos B.S., 2006, 2007; McKellar J. et al., 2008]. В современной наркологии ремиссия у больных СЗА рассматривается как динамическое состояние с особыми закономерностями развития и определенной этапностью формирования [Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., 1996, Даренский И.Д., 1997; Менделевич В.Д., 2007; Иванец Н.Н., 2011; Гофман А.Г., 2017; Perry C.J., Lawrence A.J., 2017; Manistro S.A. et al., 2018]. Выделенные в формировании ремиссии этапы становления, стабилизации и сформировавшейся ремиссии отражают процесс реадaptации больного к трезвому образу жизни в динамике. О.Ф.Ерышевым с сотрудниками (2006) разработана прогностическая шкала оценки длительности ремиссии на этапе становления ремиссии. Эта шкала может быть использована и для оценки качества ремиссии, которое наряду с ее продолжительностью, является наиболее важной

характеристикой результатов терапии. Однако все показатели прогностической шкалы разработаны на основе клинической экспертной оценки и не учитывают субъективной оценки пациента достигнутой трезвости. В то же время, качество ремиссии помимо таких показателей как выраженность сохраняющейся психопатологической симптоматики, устойчивость самого состояния ремиссии и уровня социального функционирования определяется также способностью человека получать удовлетворение в различных сферах своей жизнедеятельности при отказе от алкоголя. Известно, что соблюдение длительной трезвости предъявляет обычно высокие требования к адаптивным возможностям и способностям личности пациента. Имеются исследования, в которых показано, что «срывы» и рецидивы при алкоголизме находятся в прямой зависимости от наличия и степени выраженности нарушений адаптации в периоде ремиссии [Постнов В.В., 2003; Агибалова Т.В. с соавт., 2013; Рыбакова К.В. с соавт., 2014; Foster J.H., Marshall E.J., Peters T.J., 2000; Laudet A.B., Becker J.B., White W.L., 2009; Gardsjord E.S. et al., 2017].

Современное состояние наркологической помощи в России характеризуется недостаточной готовностью специализированной службы к практическому решению задач эффективной психологической и социальной реабилитации больных [Корчагина Г.А., 2000; Альтшуллер В.Б., 2010; Шабанов П.Д., 2012; Приказ МЗ РФ от 5 июня 2014 года №263; Кошкина Е.А. с соавт., 2014; Стрижнев В.А., Федорова Ю.С., 2015]. Изменившиеся в нашей стране социально-экономические условия существенно повлияли на структуру и объем амбулаторной помощи больным алкоголизмом. Неполный охват больных СЗА диспансерным наблюдением, нередкие предложения краткосрочной, одномоментной помощи в значительной степени вытесняют комплексный подход к лечению этого заболевания. После проведения так называемых «саентистки декорированных» методов (введения «торпедо», эмоционально-стрессового лечения с последующей «провокацией») без дальнейшего врачебного наблюдения больные АЗ не получают необходимого объема помощи, что ведет к прогрессированию болезненных расстройств [Крупницкий Е.М., 2008], хронизации

депрессивных, особенно апатических, ангедонических состояний [Магалиф А.А., Магалиф А.Ю., 2001; di Timary P. et al., 2013; Manadić-Gajić G., Samardžić R., Spirić Z., 2015; Petit G. et al., 2017]. В результате доля больных, сохраняющих годовую ремиссию, как правило, не превышает 30%. Вместе с этим отсутствуют единые и всесторонние показатели, отражающие динамику психического и социального статуса больных под влиянием терапии, и поэтому, имеется насущная необходимость разработки критериев эффективности терапии и реадaptации больных алкоголизмом на различных этапах заболевания, в том числе, в ремиссии. Характеристикой, которая позволяет прогностически оценить способность и возможность больных на продолжительные ремиссии, реадaptацию и возвращение к общественно полезной деятельности, является реабилитационный потенциал [Дудко Т.Н. с соавт., 2006]. Оценка реабилитационного потенциала включает многие анамнестические характеристики, отражающие личностные особенности пациента, раннее развитие, тип воспитания, динамику формирования основных симптомов заболевания, а также показатели актуального психического состояния и социального статуса, но не оценивает то, как больной СЗА субъективно воспринимает качество жизни в ремиссии. Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению КЖ у больных СЗА, проспективные динамические исследования являются редкими [Никифоров И.И., 2007; Бойко Е.О., 2009; Morgan T.Y. et al., 2004; Marsha Y et al., 2004; Dawson D.A. et al., 2009; Lahmek P. et al., 2009; Rubio J.M., et al., 2013].

Наибольший интерес представляет изучение динамики субъективного восприятия КЖ по мере увеличения срока трезвости, а также сравнение КЖ в контрастные фазы аддиктивного цикла – в периоды ремиссии и рецидивов.

Определение предикторов длительности ремиссии при алкогольной зависимости является важной практической задачей наркологии. В зависимости от критериев ремиссии, которыми пользуются исследователи, частота трехмесячной ремиссии при алкогольной зависимости составляет от 20 до 62% [Альтшулер В.Б., 1996; Крупицкий Е.М., 2010; Rumpf H.S. et al., 2006; Dawson

D.A., Goldstien R.B., Grant B.F., 2007; Karno M.P. et al., 2008; Maisto S.A. et al., 2018]. Доля больных, сохраняющих годовую ремиссию, как правило, не превышает 30% [Князева Т.М., 2000; Ерышев О.Ф. с соавт., 2009; Miller W.R., Walters S.T., Bennett M.E., 2001; Wang S.J. et al., 2002; Mertens J.R. et al., 2012; Maisto S.A. et al., 2016, 2018]. На протяжении последних двадцати лет многие исследователи предпринимали попытки установить прогностическую значимость взаимосвязи различных статических (возраст, пол, семейный статус, число предыдущих обращений за лечением) [Меликсетян А.С., 2011; Foster J.H. et al., 1999; Moos R.H., Moos B.S., 2006; Saatcioglu O., Yapici A., Cakmak D., 2008; Gilder D.A. et al., 2008; Satre D.D. et al., 2012; Abdin E. et al., 2014; Hans S.Y. et al., 2015] и динамических (уровень критики к болезни, установка на трезвость, уровень ситуативной тревоги) [Moos R.H., Moos B.S., Timko C., 2006; Moos R.H., Moos B.S., 2007; Penick E.C. et al., 2010; McCurcheon V.V. et al., 2014; Tuithof M et al., 2014; Rehm S. et al., 2017] параметров с наступлением рецидива алкогольной болезни.

Разные исследователи изучали три основные группы признаков: 1 – клинические (длительность зависимости, прогрессивность заболевания, наличие в анамнезе психозов, судорожного синдрома, черепно-мозговых травм) [Никифоров И.И., 2007; Foster J.H., Peters T.J., Kind P., 2002; Senbanjo R., Wolff K., Marshall J., 2007; Wusthoff L.E., Waal H., GrSwe R.W., 2014; Foulds J. et al., 2017]; 2 – психологические (личностные особенности, мотивация к трезвости) [Демина М.В., 2004; Агибалова Т.В., Бузик О.Ж., Гуревич Г.Л., 2011; Penick E.C. et al., 2010; Lorez-Quintero C. et al., 2011; Grella C.E. et al., 2013; Czapla M. et al., 2016]; 3 – социологические (уровень образования, занятость, семейная и социальная адаптация) [Кутушев О.Т., Арбузов А.П., Кормова Г.В., 2003; Rommeis J.C. et al., 1999; Gunther O. et al., 2007; Kalaydjian A. et al., 2009; Pilowsky D.J. et al., 2013]. Проводились также исследования ремиссии в особых группах больных, таких, как афроамериканцы [Marshall V.J. et al., 2013], бедное население Африки [Kuria M. W., 2013], а также у лиц, находящихся в исправительных учреждениях [Беседина

О.Б., 2007] с целью выявления специфических для этих субпопуляций факторов, влияющих на длительность ремиссии при алкогольной зависимости.

Полученные результаты оказались весьма разнородны, а из всего многообразия факторов, которые могут являться достоверным предиктором ремиссии, всеми исследователя выделяется исходная установка на лечение и трезвый образ жизни [Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., Шабанов П.Д., 2002; Демина М.В., 2005; Рыбакова К.В. с соавт., 2014; Гофман А.Г., 2017; Pelc I. et al., 2002; Lahmek P. et al., 2009; Maisto S.A. et al., 2018].

Число исследований, в которых предлагается комплексный подход, включающий исследование различных клинических, психологических и социальных факторов, влияющих на длительность ремиссии, достаточно ограничено [Gilder D.A., 2008; Karno M.P. et al., 2008]. Из отечественных исследований обращают на себя внимание работы Тюльпина Ю.Г. (1990) и Ерышева О.Ф. с соавт. (2009), в которых выделен комплекс прогностически значимых характеристик состояния больного в период становления ремиссии и измерен «информационный вес» этих характеристик. Несмотря на большое количество факторов, вошедших в анализ, взаимосвязь длительности ремиссии и ее качества в данных работах не изучалось, а количество работ, посвященных анализу влияния качества ремиссии на ее длительность очень невелико [Никифоров И.И., 2007; Бойко Е.О., 2009; Moos R.H., Moos B.S., 2006, 2007; Mertens J.R. et al., 2012; Mattisson C. et al., 2018].

В связи с этим, существует необходимость проведения комплексного анализа клинических, психологических и социальных факторов, влияющих на длительность ремиссии, у больных с различным качеством ремиссии.

1.7. Фармакологическая стабилизация ремиссии синдрома зависимости от алкоголя

Существует несколько обстоятельств, которые делают фармакологическое лечение особенно важным, для пациентов с СЗА, осложненного психическими

расстройствами. Во-первых, часть пациентов с СЗА с сопутствующими первичными психическими расстройствами сталкиваются с большими трудностями в доступе и использовании традиционных психотерапевтических методов лечения алкогольной зависимости, которые получают больные СЗА, неимеющие сопутствующих психических заболеваний [Andreasson S., Hansagi H., Osterlund B., 2002; Hillemacher T., Leggio L., Heberlein A., 2015]. Например, пациенты с паранойяльными бредовыми идеями или выраженной негативной симптоматикой не могут участвовать в групповой психотерапии, психотерапевтические методы, включающие в себя конфронтацию, так же оказываются неприменимыми для данной группы больных [Mills K.L. et al., 2009, 2012]. Во-вторых, когнитивные симптомы, характерные для сопутствующих психических расстройств, могут значительно уменьшать мотивацию и способность пациентов изучать новый материал при психосоциальном лечении, особенно в раннем периоде становления ремиссии [Kelly T.M. et al., 2012, 2013]. Например, пациенты с психическими расстройствами или замедленным мышлением, вторичным по отношению к депрессии, могут испытывать трудности с концентрацией внимания и изучением и/или выполнением домашних заданий в программах, основанных на когнитивно-поведенческой терапии [Weiss R.D. et al., 2007]). Фармакологическое лечение, напротив, как правило, является привычным для пациентов с двойным диагнозом, поэтому корректировка дозы принимаемого уже препарата, введение нового дополнительного препарата легко интегрируется в существующий план лечения [Iovieno N. et al., 2011; Han D.H. et al., 2013; Petrakis J.S. et al., 2013; Khouzam H.R., 2017; Agabio R., Leggio L., 2018; Vitali M. et al., 2018].

1.7.1. Терапия алкогольной зависимости неосложненной первичными психическими расстройствами

Методы лечения алкогольной зависимости продолжают развиваться по мере появления результатов исследований эффективности различных способов, а также

по мере совершенствования терапевтических методик, уже внедренных в практику. Ни один из современных подходов еще не доказал свое превосходство среди множества доступных вариантов лечения. Традиционно лечение синдрома зависимости от алкоголя включает психотерапию (когнитивно-поведенческую, мотивационное интервьюирование, 12-шаговую программу) и фармакотерапию [Berglund M., Thelander S., Jonsson E., 2003; UK guidelines on clinical management, 2007; Garbutt J.C., 2009; Jupp B., Lawrence A.J., 2010; Kranzler H.R., Soyka M., 2018]. На протяжении многих лет изучалась эффективность антидепрессантов, тимостабилизаторов, противосудорожных средства, альфа-адреноблокаторов, антипсихотических средств и анксиолитиков в лечении СЗА [Ait-Daoud N. et al., 2003; Pettinati H.M. et al., 2004; Volkow N.D., Li T-K., 2005; Soyka M., Rösner S., 2010; Lev-Ran S. et al., 2012; Akbar M. et al., 2018; Reus V.I. et al., 2018].

Начиная с 1950-х годов, фармакотерапия СЗА состояла только из авersiveного препарата дисульфирам [Hald J., Jacobsen E., 1948]. С середины 1990-х годов в европейской наркологической практике, а с 2004 года и в США на основании проведенных клинических исследований был одобрен к применению акампросат. В 1994 году после публикации результатов первых двух рандомизированных плацебо контролируемых исследований в клиническую наркологическую практику был внедрен налтрексон – антагонист опиоидных рецепторов, обладающих наибольшим сродством к мю-рецепторам. В 2006 году Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения СЗА была одобрена пролонгированная форма налтрексона (вивитрол).

За последние 10 лет произошло изменение представлений о том, что единственной целью лечение СЗА является полное воздержание от употребления алкоголя. В качестве критериев эффективности терапии СЗА стали использоваться критерии эффективности, которые могут быть отнесены к концепции снижения вреда [Helilig M., 2006; Karhuvaara S. et al., 2007; Gual A. et al., 2013; Rao P.S. et al., 2015]. Эти критерии включают увеличение дней трезвости, уменьшение количества дней тяжелого пьянства, улучшение психосоциального функционирования. Использование этих критериев при

проведении клинических исследований позволило говорить об эффективности налмефена – антагонист опиоидных рецепторов с преимущественным сродством к κ -опиоидным рецепторам и, в несколько меньшей степени, к μ -опиоидным рецепторам.

Дисульфирам является необратимым ингибитором альдегиддегидрогеназы. По механизму действия он представляет собой препарат, задерживающий катаболизм ацетальдегида, что приводит к накоплению последнего в организме.

В 2011 году С. Н. Jørgensen с соавторами был проведен метаанализ исследований эффективности дисульфирама при лечении СЗА. Проанализировано 11 исследований (4 исследования проведены в Индии, 2 – в Дании, 2 – в США, по одному в Австрии, Финляндии и Италии), выполненных в корректном дизайне, общее число пациентов, участвовавших в данных исследованиях, составило 1527 человек. Подавляющее большинство пациентов – мужчины в возрасте 15-76 лет с установленным диагнозом алкогольная зависимость в соответствии с критериями DSM IV. Длительность проанализированных исследований в среднем составляла 8 месяцев (от 2 до 12 месяцев). В шести исследованиях дисульфирам сравнивался по эффективности с другими фармакологическими препаратами (акампросат, налтрексон), длительность исследований варьировала от 6 до 12 месяцев. Четыре из шести исследований [De Sousa A., De Sousa A., 2004, 2005, 2008; De Sousa A. et al., 2008] установили более высокую эффективность дисульфирама с препаратами сравнения. Более длительное воздержание от употребления алкоголя отмечалось у 86% против 44%; 88% против 46%, 90% против 56%, и 79% vs. 52% соответственно. Эти исследования, а также E. Laaksonen с соавторами (2008) показали достоверно большее количество дней до рецидива СЗА среди пациентов, получавших дисульфирам. В шестом исследовании [Nava F. et al., 2006], достоверной разницы между дисульфирамом и препаратом сравнения получено не было.

Два исследования было посвящено сравнению групп пациентов, получающих фармакотерапию дисульфирамом с группой контроля [Tonnesen H. et al., 1999; Ulrichsen J. et al., 2010]. Результаты исследования H. Tonnesen (1999)

выявили значительно возросшее воздержание от употребления алкоголя у всех 20 пациентов, получавших дисульфирам, которые находились в ремиссии в течение 3 недель приема дисульфирама, тогда как контрольная группа продолжала пить также как и до начала исследования. В другом исследовании [Ulrichsen J. et al., 2010] значимой разницы между группами по таким показателям как время до рецидива СЗА, количество дней воздержания от употребления алкоголя через 6 месяцев проведения исследования, получено не было.

Таким образом, в 6 из 10 исследований было продемонстрировано, что по первичным показателям эффективности дисульфирам значимо превосходит препараты сравнения [De Sousa A. and De Sousa A., 2004, 2005, 2008; De Sousa A. et al., 2008; Niederhofer H. and Staffen W., 2003; Tonnesen H. et al., 1999]. Четыре из 10 исследований не смогли подтвердить этот эффект дисульфирама [Fuller R.K. and Roth H.P., 1979; Fuller R.K. et al., 1986; Nava F. et al., 2006; Ulrichsen J. et al., 2010]. Кроме того, 5 из 9 исследований при проведении сравнения групп по вторичным показателям эффективности показали значимо большее число дней до рецидива в группах больных, получавших дисульфирам [De Sousa A., De Sousa A., 2004, 2005, 2008; DeSousa A. et al., 2008; Laaksonen E. et al., 2008]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что 4 из 5 исследований были проведены одной исследовательской группой на однородных группах пациентов.

В метаанализе 22 рандомизированных клинических исследований (N = 2414 участников) [Skinner M.D. et al., 2014] проведено исследование эффективности дисульфирама по сравнению с контролем по таким показателям как время до первого употребления, количество дней трезвости, количество дней употребления алкоголя, вероятность возникновения рецидива, более длительное время для первого дня тяжелого пьянства, 3 и более недель непрерывного воздержания от употребления алкоголя. Дисульфирам продемонстрировал статистически значимую эффективность по сравнению с плацебо только в открытых исследованиях ($g = 0,70$; 95% ДИ, 0,46- 0,93), в слепых исследованиях статистически значимых различий установлено не было ($g = 0,01$; 95% ДИ, 0,29- 0,32).

Таким образом, полученные при проведении метаанализов результаты, касающиеся влияния дисульфирама на стабилизацию ремиссии при СЗА неоднозначны. Авторы метаанализов указывают на методологические недостатки в дизайнах проанализированных исследований, включая отсутствие ослепления, отсутствие измерения приверженности лечению и нерандомизацию субъектов. В настоящее время все чаще обсуждается вопрос о неэффективности назначения дисульфирама без проведения поддерживающей психотерапии и строго контроля комплаенса [Suh J.J. et al., 2006; Brewer C., Streel E., Skinner M., 2017; Kranzler H.R., Soyka M., 2018].

Акампросат является препаратом, который влияет на глутаматергическую нейротрансмиссию через связывание с NMDA-рецепторами и/или ингибированием первой группы метаботропных глутаматергических рецепторов (mGluR), что приводит к уменьшению глутаматергической гиперактивности, которая является результатом хронического употребления алкоголя [De Witte P., Bachteler D., Spanagel R., 2005].

Существуют многочисленные метаанализы исследований эффективности акампросата для снижения потребления алкоголя по сравнению с плацебо у пациентов с СЗА [Kranzler H.R., Van Kirk J., 2001; Mann K., Leher P., Morgan M. Y., 2004; Rösner S. et al., 2008, 2010; Donoghue K. et al., 2015]. В качестве примера можно привести метаанализ 24 рандомизированных исследований, в которых приняло участие 6915 пациентов, проведенный S. Rösner (2010). В метаанализ вошли исследования сравнения эффективности акампросата с плацебо или активным контролем. Акампросат уменьшал скорость возвращения пациентов к любому употреблению алкоголя (относительный риск [RR] 0,86, 95% ДИ 0,81-0,91, NNT = 9) и увеличил кумулятивную продолжительность воздержания от употребления алкоголя в среднем на 11%. В то же время было обнаружено, что акампросат не оказывает существенного влияния на количество дней тяжелого пьянства.

В метаанализе 17 европейских исследований было установлено, что акампросат увеличивал шестимесячные показатели воздержания от употребления

алкоголя по сравнению с плацебо (36.1% vs. 23.4%; relative benefit, 1.47; 95% CI = 1.29–1.69; $p < 0.00136$,%). Положительные результаты были в основном получены по показателю длительности ремиссии, влияние на сокращения потребления алкоголя у пациентов, продолжающих алкоголизироваться, получено не было [Mann K., Leher P., Morgan M.Y., 2004]. Похожие результаты были получены в метаанализе С. Bouza, проведенном так же в 2004 году, в котором было продемонстрировано, что влияние акампросата на увеличения процента дней трезвости (0,14) и уменьшения рецидива употребления алкоголя умеренный (0,23). Три последующих исследования, проведенные в США и Австралии, показали, что акампросат не улучшает первичные показатели эффективности терапии, включая процент дней трезвости и время до первого дня тяжелого употребления алкоголя [Anton R.F. et al., 2006; Mason B.J. et al., 2006; Morley K.C. et al., 2006]. Одно из исследований COMBINE, показало, что акампросат (как самостоятельно, так и в сочетании с психосоциальным вмешательством) не более эффективен, чем плацебо, тогда как налтрексон был значительно более эффективен, чем плацебо [Anton R.F. et al., 2006].

Неизвестно, являются ли несоответствие результатов европейских и американских исследований следствием различий в составах выборок пациентов, методологии исследования или других факторов. Так, например, в исследование COMBINE, проведенном в США, включались пациенты с не менее, чем четырьмя днями воздержания от употребления алкоголя, но и не более 21 дня, в то время как в европейские исследования, как правило, включались лица, воздерживавшихся от употребления алкоголя более длительное время.

В 2015 году К. Donoghue с соавторами опубликован систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний, опубликованных до сентября 2013 года. В качестве первичных показателей эффективности акампросата или налтрексона были выбраны их способность снижать частоту срыва/рецидива по сравнению с плацебо в лечении алкогольной зависимости. Двадцать два рандомизированных контролируемых исследования эффективности акампросата соответствовали критериям включения в метаанализ, в общей

сложности 2649 пациентов группы акампросата и 2587 в группе плацебо. Двадцать семь рандомизированных контролируемых исследования эффективности налтрексона соответствовали критериям включения в метаанализ, в общей сложности 2253 пациентов группы налтрексона и 1946 пациентов в группе плацебо. Для проведения метаанализа была применена модель случайных эффектов с использованием метода Мантеля-Хензеля. Разница в результатах исследования была изучена с использованием анализа подгруппы Европы по сравнению с остальным миром.

Результаты метаанализа показали, что риск возврата к употреблению алкоголя в течение 6 месяцев был значительно ниже для акампросата (отношение риска (RR) = 0,83, доверительный интервал 95% (ДИ) = 0,78-0,89). Для группы акампросата по сравнению с плацебо-группой различия риска возврата к употреблению алкоголя для пациентов, прекращавших лечение по любой причине (RR = 0,91, 95% ДИ = 0,83-1,00) или из-за неблагоприятных событий (RR = 1,30, 95% ДИ = 0,96-1,75) были незначительными. Риск лиц, возвращающихся к употреблению в течение примерно 3 месяцев, был значительно ниже для группы налтрексона (RR = 0,92, 95% ДИ = 0,86-1,00), так же как и риск рецидива лиц, с тяжелым употреблением алкоголя (RR = 0,85, 95% ДИ = 0,78-0,93). Не было существенной разницы между налтрексоном и плацебо для риска прекращения лечения по любой причине (RR = 0,94, 95% ДИ = 0,84-1,05). Установлен значительно больший риск прекращения лечения из-за неблагоприятных событий в группе налтрексона по сравнению с плацебо (RR = 1,72, 95% ДИ = 1,10-2,70). Анализ подгруппы по странам (Европа vs остальной мир) не выявил различий в риске между возвращением к употреблению в течение 6 месяцев, и прекращению лечения из-за неблагоприятных событий акампросатом и плацебо. Для группы акампросата обнаружена значимая разница между Европой и остальным миром ($\chi^2(2) = 11,65$, $P < 0,001$) в риске выбывания из программы лечения по любой причине. Акампросат был связан с уменьшением риска прекращения лечения в Европе (RR = 0,86, 95% ДИ = 0,79-0,95), но увеличение риска прекращения лечения для стран остального мира (RR = 1,23, 95% ДИ = 1,03-1,48).

Таким образом, результаты данного метаанализа установили, что акампросат и налтрексон уменьшают риск возврата больных СЗА к употреблению алкоголя. Разницы между странами, в которых выполнено рандомизированное контрольное исследование по показателям возвращения к употреблению алкоголя или прекращения употребления алкоголя из-за неблагоприятных эффектов для групп акампросата и налтрексона не установлена. Тем не менее, установлена разница между Европой и остальными странами мира по показателю «прекращения лечения по любой причине».

Оральный налтрексон, опиоидный антагонист, в настоящее время является одним из четырех одобренных FDA препаратов для лечения нарушений употребления алкоголя [Harris B.R. et al., 2010].

Фармакогенетические исследования, проведенные в последние годы, установили, что налтрексон может быть особенно эффективен у людей с генетической восприимчивостью. Предварительные данные свидетельствуют о том, что у людей с вариантом Asp гена OPRM1 реже встречаются рецидивы при приеме налтрексона, но для подтверждения данной находки необходимы дальнейшие исследования. Пациенты, которые были гетерозиготными для аллеля Asp-40, почти в шесть раз чаще имели благоприятный исход лечения налтрексоном, чем не имеющие этот аллельный вариант [Ray L.A., Chin P.F., Miotto K., 2010; Ragia G., Manolopoulos V.G., 2017].

В качестве одного из множества примеров, подтверждающих эффективность налтрексона можно привести метаанализ 2010 года, в который вошло 50 рандомизированных исследований с 7793 участниками, зависимыми от алкоголя, который показал, что налтрексон снижает риск тяжелого употребления до 83% от риска в группе плацебо (относительный риск [RR] 0,83, 95% ДИ 0,76-0,90) и сокращает число дней пьянства примерно на 4% [Rösner S. et al., 2010].

Несмотря на то, что многочисленные исследования и метаанализы подтвердили эффективность налтрексона, метаанализ R. Feinn and H.R. Kranzler (2005) продемонстрировал, что по сравнению с более ранними исследованиями более современные исследования устанавливают меньшую эффективность

налтрексона для предотвращения рецидива тяжелого употребления алкоголя и частоты дней употребления алкоголя. Кроме того, при проведении многоцентровых исследований (по сравнению с исследованиями в одном центре) эффективность налтрексона в отношении снижения количества дней тяжелого пьянства оказалась значительно меньшей.

Обращает на себя внимание то, что обзоры исследований фармакотерапии при депрессии и шизофрении пришли к аналогичным выводам [Rief W. et al., 2009; Kemp D.E. et al., 2010]. То есть, эффективность исследуемых препаратов в этих испытаниях были ослаблены с течением времени и были меньше при проведении многоцентровых исследований.

Метаанализ A.C. Del Re с соавторами (2013) расширяет обзор Н. Feinn и Н.Р. Kranzler (2005), анализируя эффективность налтрексона в более крупной выборке как одно-, так и многоцентровых исследований и использует многомерные процедуры для моделирования независимых эффектов лечения (дней трезвости и время до первого дня тяжелого пьянства). Проведенный анализ обнаружил небольшое, но значимое влияние налтрексона относительно плацебо на оба показателя эффективности терапии СЗА (дней трезвости и время до первого дня тяжелого пьянства). Тем не менее, размеры эффекта налтрексона со временем уменьшились (т. е. более недавние исследования показали меньшие эффекты налтрексона относительно плацебо), что соответствует данным обзора Н. Feinn and Н.Р. Kranzler.

Таким образом, в проведенных метаобзорах показан значимый, но умеренный эффект налтрексона по сравнению с плацебо, уменьшающийся с течением времени.

Пролонгированная (инъекционная) форма налтрексона рассматривалась многими исследователя как средство повышения эффективности перорального налтрексона.

В 2005 году J.C. Garbutt с соавторами опубликовали результаты многоцентрового (24 центра) исследования эффективности инъекционной формы налтрексона, в которое было рекрутировано 899 человек, из которых 627 больных

рандомизировано в группы инъекционного налтрексона/плацебо, длительность исследования составила 24 недели. Это исследование показало, что длительный прием инъекционного налтрексона в сочетании с психосоциальным лечением значительно сокращал количество дней тяжелого пьянства, вне зависимости от центра, в котором проводилось исследование. Эффективность дозы 380 мг налтрексона в пролонгированной форме значимо превосходящая плацебо, проявлялась уже в первый месяц лечения и сохранялась на протяжении всего периода терапии. Данное исследование продемонстрировало также удовлетворительную переносимость проводимой терапии, включая отсутствие убедительных данных о гепатотоксичности данной формы.

Налмефен является опиоидным антагонистом, который конкурентно связывается с опиоидными рецепторами и блокирует эффекты эндогенных опиоидов, таких как β -эндорфин [Lee Y.K. et al., 2005].

В исследовании ESENSE 1 был показан достоверно более значимый эффект налмефена по сравнению с плацебо в отношении количества дней тяжелого пьянства и общего потребления алкоголя, так, при лечении налмефеном за 6 месяцев число дней тяжелого пьянства в месяц снизилось на $11,6 \pm 1,0$ дней (59,6%) с высоко достоверной разницей в сравнении с плацебо ($p=0,001$), а уменьшение общего среднего объема потребления чистого алкоголя в день составило $58,3 \pm 4,1$ г (61,2%), также со статистически достоверной разницей с плацебо в пользу налмефена ($p<0,0001$) [van den Brink W. et al., 2013]. Похожие данные были получены и в исследовании ESENSE 2, так число дней тяжелого пьянства снизилось за 6 месяцев при приеме налмефена на $12,9 \pm 0,9$ дней (60%) в месяц с достоверной разницей в сравнении с плацебо ($p=0,0253$), а количество общего среднего объема потребления чистого алкоголя в день уменьшилось на $70,0 \pm 4,0$ г (61,4%) в день ($p=0,04$) [van den Brink W. et al., 2013]. В обоих исследованиях преимущество налмефена в сравнении с плацебо наблюдалось уже через 1 месяц и сохранялось в течение всего периода исследования. Побочные эффекты налмефена носили преходящий характер (продолжались 3-7 дней) и были умеренными, в группах сравнения наблюдались минимальные серьезные

побочные эффекты (приводящие к прекращению терапии и выходу из исследований), статистически значимых различий между двумя группами отмечено не было, также не было зарегистрировано клинически значимых изменений жизненно важных показателей [van den Brink W. et al., 2013].

В последние 20 лет появилось множество экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о роли ГАМК-эргической системы в формировании зависимости от алкоголя [Aston J. G et al., 2009; Bass C.E. et al., 2013; Brooks A.M., Berns G.C., 2013; Rao P.S. et al., 2015; Nakami A.Y. et al., 2017]. Злоупотребление алкоголем, снижая активность ГАМК-эргической нейромедиации в вентральной области мозга, усиливает дофаминовую нейротрансмиссию, которая опосредует реализацию подкрепляющих эффектов алкоголя («система награды») и играет важную роль в формировании зависимости от алкоголя [Besheer J. et al., 2008; Carlezon W.A.Jr., Thomas M.J., 2009; Cui C. et al., 2013]. Считается, что при развитии зависимости от алкоголя имеет место функциональная недостаточность тормозной ГАМК-эргической системы мозга при одновременной гиперактивности моноаминергических систем (в первую очередь – дофаминергической). Учитывая тесную функциональную взаимосвязь всех нейрохимических процессов мозга, нормализация состояния дофаминовой системы может быть достигнута как посредством непосредственного воздействия на различные звенья и регуляторы дофаминовой нейромедиации, так и через другие нейромедиаторы и нейромодуляторы, включая систему ГАМК [Шабанов П.Д., Лебедев А.А., 2007; Surmeier D.J. et al., 2007; Waraczynski M. et al., 2010; Agabio R., Colombo G., 2014].

По своей химической структуре, баклофен является производным хлорфенилмасляной кислоты (парахлорфенил-ГАМК) и может рассматриваться как производное гамма-аминомасляной кислоты и как ее стереоспецифический агонист. Основной механизм действия баклофена связан с активацией пресинаптических ГАМК-В рецепторов [Leite-Morris, K.A., 2004; Pitman K.A. et al., 2014].

Экспериментально на животных установлен эффект снижения секреции дофамина, а также редукции аддиктивного поведения в ответ на применение агонистов ГАМК-Б-рецепторов (баклофен), при этом отсутствует влияние данных препаратов на пищевое и водное поведение, а также локомоторную активность [Anstorm K.K. et al., 2003; Agabio R., Colombo G., 2015; Bell R.L. et al., 2017].

Первое клиническое исследование терапевтического эффекта баклофена у лиц, страдающих алкогольной зависимостью в сочетании с аффективными расстройствами, проведено в 1993 году [Krupitsky E.M., et al., 1993]. В исследование было включено 90 пациентов с вторичными аффективными расстройствами (тревога, депрессия), которых разделили на 4 группы. Первая группа получала баклофен, вторая – диазепам, третья – амитриптилин и четвертая – плацебо. Оценка эффективности терапии аффективных нарушений производилась с помощью клинических, психологических (ММПИ) и электрофизиологических (сверхмедленный омега-потенциал) методов. Результаты исследования продемонстрировали эффективность баклофена в отношении коррекции депрессии и тревоги у больных алкогольной зависимостью, сопоставимые с эффективностью диазепама и амитриптилина. Преимуществом баклофена явилось то, что он вызывал сравнительно мало побочных эффектов.

Исследование безопасности приема баклофена в сочетании с употреблением алкоголя было проведено S.M. Evans & A. Bisaga (2009) на 18 ранее не получавших лечения от алкогольной зависимости добровольцах, которые употребляли алкоголь в высоких дозах (в среднем 28 стандартных доз в неделю), но не отвечающих критериям алкогольной зависимости. Серия тестов из шести двухдневных фаз в условиях стационара была выполнена в двойном слепом плацебо-контролируемом с двойной маскировкой дизайне. Баклофен (0, 40 и 80 мг) или идентично выглядящее плацебо назначались за 2,5 часа перед употреблением алкоголя. Индивидуальная для каждого испытуемого доза алкоголя, рассчитывалась исходя из 0,75 г/кг, и была разделена на 4 приема через 20 минут. В данном исследовании не было зафиксировано серьезных побочных эффектов, кроме того, не отмечено ни усиления стимулирующего, ни седативного

эффекта при назначении баклофена в комбинации с алкоголем, что позволило исследователям сделать вывод о безопасности применения баклофена в сочетании с алкоголем.

Проведено ряд плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований эффективности баклофена в суточной дозе 30–60 мг, однако, полученные результаты были гетерогенны [Addolorato G. et al., 2000a, 2000b, 2002, 2007, 2011; Garbutt J.C. et al., 2010; Morley K.C. et al., 2014, 2018; Ponizovsky A.M. et al., 2015].

Серия исследований, проведенных итальянской исследовательской группой [Addolorato G. et al., 2002, 2007, 2011], включавшая, в том числе, исследование пациентов с циррозом печени, выявила более высокие показатели удержания в ремиссии у участников, получавших баклофен, по сравнению с плацебо (анализ выживаемости Каплана-Мейера), а также значительно меньший риск рецидивов и срывов среди больных, принимавших баклофен (регрессионный анализ Кокса). Однако проведенные исследования в США [Garbutt J.C. et al., 2010], Австралии [Morley K.C. et al., 2014] и Израиле [Ponizovsky A.M. et al., 2015], не показали статистически значимого влияния баклофена по сравнению с плацебо на показатели эффективности его применения, хотя последующий анализ австралийских данных показал, что прием баклофена дает некоторое увеличение длительности ремиссии в подгруппе пациентов с коморбидным тревожным расстройством. Во всех исследованиях препарат хорошо переносился.

Различные результаты этих исследований не были полностью объяснены. Одним из предположений полученных различий в результатах проведенных исследований заключается в том, что при проведении были использованы относительно низкие дозы баклофена. Баклофен быстро абсорбируется и выводится из организма почками, в основном, в неизмененном виде и в его фармакокинетике существуют значительные индивидуальные различия, которые потенциально могут приводить к различиям в ответных реакциях на прием препарата.

Прегабалин структурно напоминает габапентин, но не является функциональным аналогом нейротрансмиттера ГАМК. Прегабалин как и габапентин, относится к классу средств, имеющих высокую аффинность к $\alpha 2$ - δ -субъединице нейронального потенциал-зависимого кальциевого канала, результатом связывания прегабалина с этим лигандом является снижение индуцированного деполяризацией тока Ca^{2+} в нервные терминалы с последующим снижением высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата, субстанции Р, норадреналина) из синаптической щели.

В последние годы габапентин и прегабалин рассматриваются как перспективные препараты для лечения алкогольной зависимости. Существует небольшое число исследований, посвященных эффективности прегабалина в лечении СЗА. G. Martinotti (2008) на выборке из 31 больного СЗА продемонстрировали, что прегабалин в дозе 50-150-450 мг может быть эффективен и хорошо переносим при долгосрочном лечении больных СЗА. Пациенты, получавшие лечение прегабалином в дозе 150-450 мг/сутки значительно дольше сохраняли ремиссию по сравнению с группой пациентов, получавших лечение налтрексоном. Возможно, полученный результат можно объяснить тем, что прегабалин имеет выраженную анксиолитическую активность, а тревожные расстройства, включая генерализованное тревожное расстройство, имеют высокую коморбидность с СЗА.

В 2010 году Martinotti G. с соавторами опубликовали результаты сравнительного исследования эффективности прегабалина и налтрексона. Исследование было проведено на 71 пациенте, рандомизированных в две группы: 1-ая получала налтрексон в дозе 50 мг/сутки, 2-ая 150-450 мг/сутки прегабалина. Результаты совпали с полученными ранее – прегабалин был более эффективен в отношении воздержания от употребления алкоголя, чем налмефен.

В 2013 году Barbara J. Mason с соавторами опубликовала результаты 12-недельного двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного дозозависимого исследования эффективности габапентина для лечения СЗА. В исследование было включено 150 амбулаторных больных СЗА, старше 18 лет.

Габапентин назначался в дозе 900мг/сутки и 1800мг/сутки. По полученным данным габапентин значительно увеличивал количество дней воздержания от употребления алкоголя и количество дней употребления без тяжелого пьянства. Показатель частоты дней трезвости составил 4,1% (95% ДИ, 1,1% – 13,7%) в группе плацебо, 11,1% (95% ДИ, 5,2% – 22,2%) в группе 900 мг и 17,0% (95% ДИ, 8,9% – 30,1%) в группе 1800 мг габапентина ($p = 0,04$). В группе плацебо частота дней тяжелого пьянства составила 22,5% (95% ДИ, 13,6% – 37,2%), в группе габапентина – 29,6% для 900 мг (95% ДИ, 19,1% – 42,8%) и 44,7% (95% ДИ, 31,4% – 58,8%) для 1800 мг ($P = 0,02$). Аналогичные результаты были получены по показателям, характеризующим влечение к алкоголю и психическое состояние. Серьезных нежелательных побочных эффектов ни в одной из групп отмечено не было. Полученные результаты свидетельствуют о том, что габапентин (особенно доза 1800 мг) эффективен в лечении СЗА и связанных с рецидивом симптомов (бессонница, дисфория, влечение), и что габапентин имеет благоприятный профиль безопасности.

Прегабалин имеет несколько преимуществ по сравнению с габапентином в качестве потенциального средства терапии СЗА. Прежде всего, это меньшие дозы препарата, допускающие прием его 1-2 раза в день. Кроме того, прегабалин (в отличие от габапентина) имеет в качестве зарегистрированного показания генерализованное тревожное расстройство, а препараты, обладающие анксиолитическим действием, традиционно рассматриваются в качестве потенциальных средств терапии СЗА [Muller T.I., et al., 2005; Schank J.R., 2014; Caputo F. Et al., 2016; van den Brink K.W. et al., 2018; Greenwald M.K., 2018].

1.7.2. Применение антидепрессантов для стабилизации ремиссии алкогольной зависимости у больных с коморбидными депрессивными расстройствами

Система серотонина (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ) широко вовлечена в регуляцию эмоций, импульсивности, возбуждения и системы награды,

функциональные изменения в передаче сигналов 5-НТ наблюдаются в лимбической системе после острого и хронического воздействия этанола [Belmer A. et al., 2016]. На протяжении последних 30 лет накопилось достаточно доклинических данных, показывающих, что фармакологические агенты, ингибирующие 5-НТ захват в синапсах, то есть селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), подавляют потребление этанола у животных в эксперименте [Uzbay I.T., Usanmaz S.E., Akarsu E.S., 2000; Heinz A. et al., 2001, 2003; Ross S., Peselow E., 2009]. Несмотря на многочисленность исследований, вопрос о селективности этого эффекта в отношении влечения к алкоголю, в отличие от общего поведения, направленного на потребление алкоголя, остается дискуссионным [Glover M.E., Clinton S.M., 2016].

В экспериментальных моделях СИОЗС снижают потребление пищи [Ginsburg B.C. et al., 2005, 2006; Ginsburg B.C., Lamb R.J., 2008; Ginsburg B.C., Pinkston J.W., Lamb R.J. 2012] потребление жидкости [Hogg S., Dalvi A., 2004], а также снижают вкусовые ощущения [Yidiz O. et al., 1996]. СИОЗС усиливают чувство насыщения, выборочно уменьшают предпочтение некоторых продуктов (сладкого и углеводов) [Perona M.T. et al., 2008]. Следовательно, СИОЗС могут снизить потребление этанола за счет подавления общих неспецифических механизмов поведения, направленного на потребление этанола и специфических анти-подкрепляющих эффектов.

Несмотря на обнадеживающие доклинические результаты, в настоящее время предложение, что СИОЗС являются эффективным методом лечения лиц, зависимых от алкоголя, является спорным, так как полученные данные неоднозначны [Агибалова Т.В., 2003; Иванец Н.Н. с соавт., 2007; Сиволап Ю.П. 2010, 2012; Johnson B.A., 2008; Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., 2012; Zindel L.R., Kranzler H.R., 2014].

Обсуждение возможных причин полученных противоречивых результатов привело к предположению о том, что на положительный ответ при лечении СИОЗС влияет тип алкогольной зависимости, приведенной C.R. Cloninger (1987), условно деливший больных с алкогольной зависимостью на тип А и В.

Теоритически у пациентов типа В (раннего), отличительными особенностями которых помимо формирования алкогольной зависимости до 25 лет и наследственной отягощенности аддиктивными расстройствами являются высокий уровень импульсивности и анитсоциального поведения, вероятно имеющие центральный дефицит основного метаболита 5-НТ, 5-гидроксииндолуксусной кислоты, применение СИОЗС должно нормализовывать обмен серотонина, то есть ожидается хороший терапевтический эффект при их применении. Тем не менее, применение СИОЗС у пациентов А-типа (позднего), у которых алкогольная зависимость формируется после 25 лет и характеризуется отсутствием наследственной отягощенностью аддиктивными заболеваниями и предположительно с более нормативной функцией 5-НТ парадоксально более эффективно, чем у пациентов В-типа (раннего). Так, положительные результаты применения сертралина у пациентов типа А были получены как в период проведения активной терапии [Pettinati H.M. et al., 2000], так и через 6 месяцев последующего наблюдения [Dundon W. et al., 2004]. В исследовании J. Chick (2004) было показано, что после курса лечения флювоксамином у пациентов с ранним началом СЗА (тип В) рецидив алкогольной зависимости возникал чаще, чем у пациентов с поздним началом (тип А). В.А. Jonson (2000) сделал предположение, что объяснением данного эффекта может быть аллельная вариация транспортера 5-НТ, которая приводит дифференциальной экспрессии функции 5-НТ. Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований для выявления важных биогенетических или фармакологических механизмов, лежащих в основе алкогольной болезни, а, следовательно, для понимания возможных новых направлений ее терапии, особенно принимая во внимание и тот факт, что чувствительность к серотонинергическим препаратам у пациентов с различными эндофенотипами алкогольной зависимости неоднородна. Современное понимание роли систем 5-НТ в алкогольной зависимости является неполным, есть некоторые свидетельства того, что антагонисты рецептора 5-НТ₃ эффективны у людей с L/L-генотипом полиморфизма 5-HTTLPR, тогда как СИОЗС могут быть более полезно для людей с генотипом S/L или S/S.

Исследования, оценивающие влияние полиморфизмов переносчика серотонина на функцию цепи 5-HT и последующее развитие нарушений, связанных с употреблением алкоголя, станут важным шагом вперед в лечении алкогольной зависимости [Marcinkiewicz C.A., Lowery-Gionta E.G., Kash T.L., 2016].

Лечение депрессий при алкогольной зависимости в силу сочетанности патологии предъявляет особые требования к переносимости и безопасности применяемого антидепрессанта. В этом плане эсциталопрам имеет ряд преимуществ перед другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [Hirschfeld R.M., Vornik L.A., 2004; Mainty N. et al., 2014; Pastoor D., Gobburu J., 2014; Jiang K. et al., 2017].

Как было описано ранее, наиболее часто алкогольная зависимость сочетается с депрессивными, тревожными и паническими расстройствами. По данным большого количества обзоров эсциталопрам является эффективным средством для лечения подобного рода психической патологии [Baldwin D.S., Nair R.V., 2005; Dhillon S., Scott L.J., Plosker G.L., 2006; Pelissolo A., 2008; Bandelow B. et al., 2015; Vöhma U. et al., 2017].

Ряд работ указывают на наличие антикрейвингового эффекта эсциталопрама, применяемого в качестве как монотерапии, так и в комбинации с другими средствами, например с акомпрасатом [Muhonen L.H. et al., 2008; Han D.H. et al., 2013; Ho A.M. et al., 2016].

Учитывая, что психический компонент синдрома отмены алкоголя и дальнейшие постабстинентные расстройства включают в себя депрессивные, тревожные, инсомнические нарушения, а также актуализацию влечения к алкоголю, перспективными препаратами для их купирования представляются антидепрессанты с седативным компонентом действия, и, в частности, тразодон, который, кроме того, что является селективным ингибитором нейронального захвата серотонина, обладает также α -адреноблокирующим эффектом, и блокирует 5HT_{2A} подтип рецепторов серотонина. В силу того, что тразодон обладает седативным действием, он может назначаться пациентам, у которых

депрессия сочетается с нарушениями сна и тревогой [Watanabe N. et al., 2010; Goracci A. et al., 2016; Miester R. et al., 2016].

Учитывая вышеизложенное, представляется важным проведение рандомизированных контролируемых исследований эффективности эсциталопрама и тразодона у пациентов с коморбидными расстройствами (алкогольная зависимость и депрессивный эпизод).

ГЛАВА 2. ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ ПЕРВИЧНЫХ КОМОРБИДНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

2.1. Устойчивые (хронические) расстройства настроения (F34.xx): влияние на формирование и течение алкогольной зависимости

Дизайн исследования: сравнительное кросс-секционное исследование проводилось однократно после купирования синдрома отмены алкоголя при отсутствии текущего приема пациентом психотропных средств, при наличии подписанного добровольного информированного согласия, одобренного Локальным этическим комитетом ФГБУ НМНЦ ПН им. В.М.Бехтерева.

2.1.1. Испытуемые

Обследовано 102 пациентов обоего пола, последовательно поступивших в отделение лечения больных алкоголизмом ФГБУ «СПб НИПНИ имени В.М. Бехтерева», из которых было сформированы две группы: основная (72 пациента) с двумя диагнозами: СЗА (F10.2x) и устойчивые расстройства настроения (F34.xx) (ОГ) и контрольная (30 пациентов) – состояла из пациентов с одним диагнозом СЗА (F10.2x) (КГ).

Критерии включения в основную группу:

1. Соответствие критериям СЗА по МКБ -10 давностью не менее 1 года.
2. Возраст от 18 до 65 лет.
3. Купированный синдром отмены алкоголя (СОА) (отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе).
4. Наличие в структуре СОА жалоб на сниженное настроение.
5. Наличие депрессивных расстройств не менее 8 и не более 18 баллов по шкале депрессии Гамильтона (легкая и средняя степень выраженности депрессии), сохраняющихся после купирования СОА.

6. Соответствие депрессивных расстройств критериям циклотимии (F34.0) или дистимии (F34.1) МКБ-10 давностью не менее 1 года.

7. Отсутствие данных о наличии острой психотравмирующей ситуации в течение 3-х месяцев до госпитализации.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Соответствие критериям СЗА по МКБ-10 давностью не менее 1 года.
2. Возраст от 18 до 65 лет.
3. Купированный синдром отмены алкоголя (отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе).
4. Наличие в структуре СОА жалоб на сниженное настроение.
5. Отсутствие депрессивных расстройств (менее 8 баллов по шкале депрессии Гамильтона) после купирования СОА.

Критерии невключения в исследование:

1. Выраженное органическое поражение головного мозга, шизофрения, шизотипическое и бредовые расстройства, расстройства настроения, относящиеся к другим рубрикам аффективных расстройств.
2. Наличие депрессивных расстройств, выраженностью более 18 баллов по шкале Гамильтона.
3. Текущий прием антидепрессантов и/или другие психотропных препаратов на момент обследования.
4. Наличие синдрома зависимости от другого ПАВ, кроме алкоголя и никотина.
5. Наличие соматической патологии: сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы в стадии декомпенсации.

2.1.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании

1. Структурированное клиническое интервью, проводимое в соответствии со специально разработанной для данного исследования картой пациента и

включающее вопросы, касающиеся давности СЗА, хронологического порядка возникновения СЗА и депрессивных нарушений, давности депрессивных расстройств, их характера, возможная динамика в процессе алкоголизации, структура и выраженность основных синдромов обоих заболеваний, наличие спонтанных и терапевтических ремиссий, особенности раннего постабстинентного периода.

2. Шкала мотивов потребления алкоголя В.Ю. Завьялова (Завьялов В.Ю., 1986), позволяющая структурно и количественно оценить выраженность мотивов употребления алкоголя и мотивационное напряжение в целом, состоит из 9 шкал по 5 утверждений в каждой, образующих 3 триады. Первая триада образует группу «социально-психологических» мотивов приема алкоголя: традиционные, субмиссивные, псевдокультуральные мотивы. Вторая триада образует группу личностных мотивов употребления алкоголя: гедонистические, атактические мотивы, мотивы гиперактивации поведения. Третья триада образует собственно патологическую, болезненную мотивацию употребления алкоголя: абстинентные мотивы, аддиктивные мотивы, мотивы самоповреждения. Суммарная оценка по всем шкалам отражает общее «мотивационное напряжение» в поисках алкоголя/наркотиков и свидетельствует о генерализации в сознании потребности, в психоактивном веществе.

3. Шкала депрессии Гамильтона [Hamilton M., 1960], использовалась для объективной оценки уровня депрессии и ее динамики.

4. Шкала тревоги Гамильтона [Hamilton M., 1967], использовалась для объективной оценки уровня тревоги и ее динамики.

5. Самооценочная шкала депрессии Зунга [Zung W.W.K, 1965], использовавшаяся в связи с тем, что при относительно невысоком уровне депрессии самооценочные шкалы могут быть чувствительнее, чем объективные.

6. Шкала Спилбергера [Spielberger C.D. et al, 1970] – самооценочная шкала личностной тревожности и ситуативной тревоги.

7. Личностный опросник акцентуации характера К. Леонгарда [Леонгард К., 1981].

2.1.3. Статистическая обработка

Статистическая обработка выполнена с помощью программного обеспечения JBMSPSS. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована и их имена и фамилии нигде не упоминались. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В качестве статистических характеристик количественных переменных были рассчитаны средние, среднеквадратичные отклонения. Для качественных признаков были подсчитаны частоты и доли в процентах.

Для проверки нормальности распределений значений переменных использовался метод Колмогорова-Смирнова. Для категориальных переменных (пол, образование, занятость, семейное положение, наличие наследственной отягощенности и т.д.) были построены таблицы сопряженности, с последующим применением точного критерия Фишера для оценки достоверности межгрупповых различий. Сравнение результатов для количественных показателей (возраст начала систематической алкоголизации, возраст формирования СОА, значения психометрических шкал – депрессия, тревога и др.) проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализ (ANOVA) с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. В качестве меры связи между показателями был применен коэффициент корреляции Пирсона. Дополнительно к корреляционному анализу для оценки достоверности сложных моделей вероятностной принадлежности психических коморбидных СЗА расстройств к первичным психическим расстройствам, использовался метод множественной регрессии.

2.1.4. Результаты

Сравнительный анализ таких социо-демографических характеристик как средний возраст, уровень образования, семейное положение, соотношение мужчин и женщин внутри группы статистически значимых различий между

пациентами ОГ и КГ не выявил. Больных ОГ отличала лучшая социальная адаптация: они значимо чаще имели работу и реже демонстрировали профессиональное снижение (таблица 1).

Таблица 1 – Социодемографические характеристики больных с коморбидными депрессивными расстройствами (ОГ) и без них (КГ)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	N (абс. число)	%	N (абс. число)	%
Мужчины	52	72,3	21	70
Женщины	20	27,7	9	30
С высшим образованием	42	58,3	14	46,7
С неполным высшим образованием	4	5,6	3	10
Среднее, среднее профессиональное	26	36,1	13	43,3
Работают	54	75	20	66,7
Не работают	12	16,7	8	26,7*
Пенсионеры	6	8,3	2	6,7
Профессиональное снижение	9	12,5	11	36,7*
Женат/замужем	36	50	16	53,4
Холост(а)	13	18	4	13,3
В разводе	17	23,6	10	33,3
Вдов(а)	6	8,4	-	-
Средний возраст	45,5±1,8		43,2±2,3	

Примечание: *различия между группами $p < 0,05$ (точный критерий Фишера).

Среди больных ОГ, по сравнению с КГ преобладали лица с циклотимической акцентуацией характера, определяемой с помощью личностного опросника К. Леонгарда (41 человек, 56,9% vs 4 человека, 13,3; $p < 0,05$).

В ОГ депрессивные нарушения удовлетворяли диагностическим критериям циклотимии (F34.0; 30 человек, 41,7% от общего числа больных ОГ) или дистимии (F34.1; 42 человека, 58,3% от общего числа больных ОГ) по МКБ-10. Анализ данных структурированного клинического опросника продемонстрировал, что коморбидные депрессивные нарушения у 27 больных ОГ (37,5%) возникли после формирования СЗА, а у 45 больных ОГ (62,5%) существовали преморбидно и манифестировали до формирования СЗА.

Согласно анамнестическим данным, при циклотимии (F34.0), больные с юношеского возраста и далее на протяжении жизни, отмечали аутохтонные

колебания настроения, при которых эпизоды легкой приподнятости настроения или повышенной активности, чередовались с легким снижением настроения. Продолжительность депрессивной симптоматики варьировала от нескольких дней до нескольких недель. При дистимии (F34.1) депрессивные расстройства, появляясь в возрасте 20-25 лет, длились месяцами, сменяясь кратковременными (в несколько дней) периодами хорошего самочувствия. Обычно больные с дистимией были мрачны, тревожны, испытывали усталость, постоянный психический дискомфорт и раздражительность.

При наличии первичных устойчивых расстройств настроения инициальная мотивация употребления алкоголя (по самоотчетам больных) носила атарактический характер: в 86,4% случаев (62 пациента) употребление алкоголя являлось следствием стремления устранить психическое неблагополучие, повысить активность и/или настроение, избавиться от тревоги. У больных КГ приобщение к алкоголю происходило по гедонистическим и социально-психологическим мотивам (28 человек; 93,3%). Исследование мотивов потребления алкоголя, которое было проведено в рамках настоящего исследования, показало, что при наличии сформированной алкогольной зависимости, различия в структуре мотивов потребления алкоголя сглаживались (таблица 2), однако, у больных ОГ частота патологических мотивов (похмельных, аддиктивных, самоповреждения) встречалась значимо реже, чем у больных КГ. Кроме того, особенностью пациентов ОГ являлся меньший, по сравнению с КГ, суммарный показатель по шкале мотивов потребления алкоголя Завьялова В.Ю. (МПА) – общее мотивационное напряжение, что косвенно может свидетельствовать об относительно меньшей потребности в алкоголе у больных ОГ.

Обратила на себя внимание атипичная реакция на употребление алкоголя (отсутствие ожидаемого эйфоризирующего эффекта) у части больных, имеющих устойчивые депрессивные расстройства, так у 9,7% больных ($n = 7$) опьянение не изменяло аффективное состояние, а у 29,2% больных ($n = 21$) даже усиливало депрессивные переживания.

Таблица 2 – Структура мотивов потребления алкоголя по данным шкалы МПА у больных СЗА, осложненным и неосложненным первичными депрессивными расстройствами

Мотивы алкоголизации	Количество пациентов				Значимость различий (точный критерий Фишкра; *-t-критерий Стьюдента)
	Основная группа n = 72		Контрольная группа n = 30		
	абс.	%	абс.	%	
Социально-психологические	41	56,9	12	40	0,16
Личностно-психологические	21	29,5	7	23,3	0,06
Патологические	10	13,9	11	36,7	0,002
Общее мотивационное напряжение по шкале МПА (баллы)	51,16±1,3		66,54±1,6		0,03*

Анализ истории формирования СЗА показал, что систематическая алкоголизация в ОГ носила, в основном циклический характер (n = 57, 79,2%), при котором улучшение психического состояния сопровождалось периодами воздержания от употребления алкоголя длительностью до полугода. В КГ временное прерывание систематической алкоголизации возникало у значительно меньшего количества пациентов (n = 5, 16,7%; p < 0,001) и было обусловлено социально-психологическими факторами.

У больных с устойчивыми расстройствами настроения имелись особенности в становлении синдрома отмены алкоголя. Так, больные ОГ и КГ статистически значимо не отличались по возрасту начала эпизодической (15,4 ± 1,7 vs 15,1 ± 1,4 лет) и систематической алкоголизации (26,8 ± 1,57 vs 26,9 ± 3,0 лет), но значимо различались по возрасту, когда у них появлялись признаки синдрома отмены алкоголя. Средний возраст формирования СОА у больных ОГ составлял 38,2 ± 2,3лет vs 30,7 ± 2,8лет у больных КГ (p < 0,05), то есть для ОГ больных была характерна значительная (8 – 12 лет) продолжительность систематической алкоголизации до формирования СЗА. Только у 11,1% (n = 8) больных ОГ продолжительность систематической алкоголизации до появления признаков СОА не превышала 5лет, в то время как в КГ такие больные составляли 30% (n = 9, p = 0,01). Особенностью сформировавшегося СЗА было сохранение

ситуационного контроля при употреблении алкогольных напитков почти у половины ($n = 33, 45,8\%$) больных ОГ, в КГ таких случаев зафиксировано не было ($p = 0,01$).

Характер употребления алкоголя в обеих группах представлен в Таблице 3. Из таблицы 3 видно, что для больных основной группы был характерен периодический и перемежающийся тип алкоголизации, а для больных контрольной группы – систематический или перемежающийся.

Таблица 3 – Тип употребления алкоголя в группах больных с осложненным хроническими расстройствами настроения СЗА и неосложненным СЗА

Тип употребления алкоголя	Основная группа		Контрольная группа		p (точный критерий Фишера)
	абс.	%	абс.	%	
Систематический	7	9,7	10	33,4	0,03
Периодический	30	41,7	7	23,3	0,018
Перемежающийся	35	48,6	13	43,3	0,185
Всего	72	100	30	100	

Различной была и структура СОА в основной и контрольной группе больных. У больных ОГ в структуре СОА отмечалось доминирование психического компонента, представленного аффективными нарушениями и актуализацией вторичного влечения к алкоголю при отсутствии или слабой выраженности соматоневрологических расстройств. Психический компонент СОА у больных в группе с устойчивыми расстройствами настроения (ОГ) включал депрессивные переживания с идеями самообвинения, малоценности, и суточные колебания настроения с улучшением к вечеру. У больных КГ такого варианта СОА не наблюдалось: депрессивные нарушения в этой группе больных появлялись позже соматовегетативной и неврологической симптоматики на фоне развернутых проявлений СОА и агриппнии. У части больных КГ психический компонент СОА сочетался с психоорганическими расстройствами и осложнялся судорожным синдромом, в ОГ данная симптоматика отсутствовала (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристики синдрома отмены алкоголя у больных основной и контрольной групп

Вариант синдрома отмены алкоголя	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
С превалированием сомато-вегетативного компонента	33	45,8	12	40
С превалированием аффективных нарушений	24	33,4*	–	–
С одинаковой представленностью психического и соматовегетативного компонента	15	20,8	12	40*
В сочетании с психоорганическим синдромом	–	–	4	13,3*
С судорожным синдромом	-	-	2	6,7*
Всего	72	100	30	100

Примечание: * – статистическая значимость различий между группами $p < 0,05$ (точный критерий Фишера)

Характерной особенностью больных основной группы было усложнение психического компонента СОА за счет появления смешанных расстройств настроения. Только у 41,7% больных основной группы расстройства настроения в структуре СОА были представлены простыми синдромами (тревожным, депрессивным и дисфорическим). В контрольной группе простые аффективные синдромы в СОА достоверно преобладали и были зафиксированы у 87 % больных (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика расстройств настроения в структуре синдрома отмены алкоголя

Синдром	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Тревожный	12	16,7	12	40*
Дисфорический	5	6,9	9	30*
Депрессивный	13	18,1	5	17
Тревожно-депрессивный	16	22,2	4	13
Тревожно-дисфорический	12	16,7	—	—
Тревожно-депрессивно-фобический	9	12,5	—	—
Тревожно-ипохондрический	5	6,9	—	—
Всего	72	100	30	100

Примечание: * – достоверность различий между группами $p < 0,05$ (точный критерий Фишера).

Согласно оценке шкалы тревоги Гамильтона выраженность симптомов тревоги у больных ОГ в этом периоде достигала уровня $17,6 \pm 1,2$ баллов. Средние показатели тревоги по шкале Гамильтона у больных КГ были достоверно ниже, чем у больных ОГ и составили $9,2 \pm 0,9$ баллов ($p = 0,03$). Выраженность ситуативной тревоги по данным шкалы Спилбергера у больных ОГ соответствовала высокому уровню (средний балл $51,6 \pm 2,6$), у больных КГ она не превышала среднего уровня ($36,8 \pm 2,6$ баллов) ($p = 0,045$).

На фоне депрессивных расстройств 64% больных ОГ (46 человек) отмечали быстрое увеличение доз алкоголя с утратой количественного контроля и с достижением максимального уровня толерантности, однако для больных ОГ были характерны значимо более низкие дозы алкоголя, чем в КГ. При углублении субдепрессивного состояния у 25% больных ОГ (18 человек) влечение к алкоголю уменьшалось, исчезала потребность в опьянении, 7% больных ОГ (5 человек) заявляли даже об отвращении к приему алкогольных напитков, хотя продолжали употреблять алкоголь. У этой группы больных происходила трансформация характера и формы употребления алкогольных напитков. Наблюдались смена постоянного приема алкоголя на эпизодический (для нормализации сна, повышения работоспособности), уменьшение дозы алкоголя, исчезновение утраты количественного контроля. В КГ больных подобного регресса симптоматики не наблюдалась. Данные о толерантности больных к алкоголю, в сравниваемых группах, на момент обследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная суточная толерантность

Толерантность	Основная группа		Контрольная группа		p (точный критерий Фишера)
	абс.	%	абс.	%	
Высокая более 1 000 мл 40° алкоголя	19	26,5	15	50	0,03
Средняя от 500 до 1000 мл 40° алкоголя	33	45,8	12	40	0,34
Низкая до 500 мл 40° алкоголя	20	27,7	3	10	0,04
Всего	72	100	30	100	

О характере течения СЗА у больных с депрессивными расстройствами могут свидетельствовать также данные о наличии спонтанных и терапевтических ремиссий в сравниваемых группах больных. Вероятно, идеи самообвинения, которые возникали у больных с первичные депрессивные расстройства, обостряя критическое отношение к факту злоупотребления алкоголем, облегчали формирование спонтанных и терапевтических ремиссий в течении СЗА. В КГ больных спонтанных ремиссий не отмечалось, в ОГ у 20,8% (15 человек) больных отмечались длительные (продолжительностью до года и более) спонтанные ремиссии ($p < 0,01$), совпадающие по времени с отсутствием депрессивных нарушений. Терапевтические ремиссии также чаще наблюдались у больных с первичными депрессивными расстройствами: терапевтические ремиссии имели место в ОГ у 48,6% (35 больных), а в КГ у 26,7% (8 человек) ($p < 0,05$). Средняя продолжительность ремиссии в ОГ составила $1,3 \pm 0,3$ года vs. $0,5 \pm 0,2$ лет в КГ ($p < 0,05$). Кроме того, у 76,4% больных (55 человек) с первичными депрессивными расстройствами практически не обнаруживалось заметных алкогольных изменений личности в отличие от КГ больных, у которых они отсутствовали только в 26,7% случаев (8 человек) ($p < 0,001$).

2.1.4.1. Дифференциальная диагностика первичных и вторичных депрессивных расстройств у больных с синдромом зависимости от алкоголя

Квалификация характера расстройств настроения как первичных (независимых), у подавляющего числа больных в ОГ (72%), была впервые произведена в настоящем исследовании. Клиническими диагностическими признаками, позволившими констатировать первичный характер депрессивных состояний у исследуемых пациентов, являлись:

- 1) фазный характер снижения активности и работоспособности вне проявлений алкоголизации;
- 2) сужение актуальных интересов;
- 3) суточные колебания настроения с утренним ухудшением самочувствия;

4) идеи малоценности и несостоятельности; 5. нарушения менструального цикла или усиление ранее существовавшего «предменструального синдрома» у женщин;

6) бессонница с ранними пробуждениями и/или отсутствие бодрости после сна;

7) повышенное негативное отношение к своему прошлому и/или пессимистическая оценка будущего.

После купирования явлений острой алкогольной интоксикации и соматовегетативных признаков СОА у больных КГ наблюдалась редукция депрессивной симптоматики, в то время как у больных ОГ депрессивные расстройства не только сохранялись, но и приобретали очерченную клиническую картину. Обратило на себя внимание расхождение между объективной оценкой депрессии по шкале Гамильтона у больных ОГ и КГ ($16,5 \pm 1,4$ vs $4,6 \pm 2,2$; $p < 0,001$) и показателями самооценочной шкалы Зунга, по которой у больных ОГ был диагностирован низкий уровень депрессии и отсутствие депрессии у больных КГ ($54,5 \pm 1,6$ vs. $41,7 \pm 3,2$; $p < 0,05$). Такое расхождение клинической и субъективной оценки депрессии для больных ОГ, может быть связано с личностными особенностями, характерными для больных СЗА, имеющих, как правило, затруднение в вербальном выражении своих чувств, что затрудняет адекватную самооценку эмоционального состояния.

Корреляционный анализ позволил выявить некоторые устойчивые взаимоотношения между эмоциональными расстройствами как в ОГ, так и КГ. Так было установлено, что у больных ОГ после купирования СОА снижение настроения и тревога обнаруживают высоко положительные корреляционные связи между собой ($r = 0,6$, $p < 0,05$), формируя тревожно-депрессивный синдром. В клинической картине первичных депрессивных состояний в раннем постабстинентном периоде отсутствуют психопатоподобные симптомы, но имеются легкие нарушения в когнитивной сфере (снижение способности к концентрации внимания, рассеянность, некоторые трудности при воспроизведении и затруднения в освоении нового материала), которые на уровне

тенденции обнаруживают связь с депрессивными нарушениями. В частности выявлены положительные корреляционные связи между депрессией ($r = 0,54$; $p = 0,048$), тревогой ($r = 0,57$; $p = 0,046$) и психоорганическими расстройствами легкой степени выраженности. Апатические расстройства у больных ОГ, имея положительные корреляции с астенией на уровне тенденции ($r = 0,41$; $p = 0,054$), в свою очередь не обнаруживают взаимосвязи с психоорганическими расстройствами, в то время как у больных КГ эта связь с выраженными психоорганическими нарушениями является высоко значимой ($r = 0,76$; $p < 0,01$). Полученные данные дают основание считать апатические расстройства, выявляемые у больных ОГ, проявлениями депрессивных нарушений. У больных КГ обнаружены положительные корреляции между дисфорическими и дистимическими нарушениями ($r = 0,64$; $p < 0,01$), а также между ними и психопатоподобными расстройствами (коэффициенты корреляции для дисфории $r = 0,98$ и для дистимии $r = 0,68$; $p < 0,01$). Наличие тесной взаимосвязи между эмоциональными нарушениями дисфорического и дистимического характера с одной стороны, и психопатоподобными нарушениями в психическом статусе у больных с другой стороны, позволяет рассматривать их как вторичные, связанные с последствиями хронической алкогольной интоксикации.

Для определения принадлежности пациента к группе пациентов с первичными депрессивными расстройствами был использован метод логистической регрессии, который представляет собой вариант множественной регрессии, в качестве зависимой переменной используется дихотомическая переменная, имеющая 2 возможных значения и символизирующая принадлежность или непринадлежность объекта к определенной группе (ответы по типу «да» или «нет»).

Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что сочетание высокого уровня тревоги в структуре СОА, наследственной отягощенности аффективными расстройствами, длительных терапевтических и спонтанных ремиссий, низкой толерантности к алкоголю и отсутствия дисфории в структуре СОА, а также отсутствие алкогольных изменений личности, является

характерным для больных, у которых СЗА сочетается с первичными депрессивными расстройствами (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты регрессионного уравнения для группы больных с первичными депрессивными расстройствами

Диагностический признак	Коэффициент регрессии
Высокий уровень тревоги в структуре СОА	1,917
Наследственная отягощенность аффективными расстройствами	1,259
Терапевтические ремиссии сроком 1 год и более	2,003
Спонтанные ремиссии	1,543
Толерантность к алкоголю	-1,274
Дисфория в структуре психического компонента СОА	-3,867
Алкогольные изменения личности	-2,998
Константа уравнения логистической регрессии	36,876

Примечание: исправленный R^2 модели = 0,789

Для вторичных депрессивных расстройств, являющихся следствием хронической алкогольной интоксикации, было характерно сочетание дисфории и апатии в структуре психического компонента СОА, превалирование соматовегетативного компонента СОА, психопатоподобных расстройств поведения в раннем постабстинентном периоде как проявление алкогольных изменений личности, а также патологических и традиционных мотивов алкоголизации (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты регрессионного уравнения для группы больных с вторичными депрессивными расстройствами

Диагностический признак	Коэффициент регрессии
Соматовегетативный компонент СОА	-0,129
Дисфория в структуре психического компонента СОА	0,687
Апатия в структуре психического компонента СОА	0,175
Психопатоподобные поведенческие расстройства	0,259
Алкогольные изменения личности	0,448
Патологические мотивы алкоголизации	0,137
Традиционные мотивы алкоголизации	0,174
Константа уравнения логистической регрессии	7,476

Примечание: исправленный R^2 модели = 0,743

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об относительно благоприятном течении СЗА, сочетающейся с первичными устойчивыми расстройствами настроения.

В структуре синдрома отмены алкоголя и раннем постабстинентном периоде выявляются определенные различия в психическом статусе пациентов с первичными и вторичными расстройствами настроения, что позволяет проводить их дифференциальную диагностику. Сохранение в раннем постабстинентном периоде субдепрессивных, тревожных или апатических и астенических расстройств в сочетании с легкими нарушениями в когнитивной сфере и отсутствием психопатоподобных нарушений, могут свидетельствовать о первичной (независимой) аффективной (депрессивной) патологии. Дополнительно полученные данные анамнеза о наличии наследственной отягощенности по аффективным расстройствам, длительных терапевтических ремиссий и спонтанных ремиссий, могут служить дифференциально-диагностическими признаками, подтверждающими независимых (первичный) характер депрессивных расстройств у больных с алкогольной зависимостью. О вторичном характере депрессивных нарушений (последствия хронической алкогольной интоксикации) будет свидетельствовать сочетание в психическом статусе дисфории, психоорганических расстройств и апатии.

2.2. Влияние на формирование и течение синдрома зависимости от алкоголя расстройств зрелой личности

Дизайн исследования: сравнительное кросс-секционное исследование проводилось однократно после купирования синдрома отмены алкоголя при отсутствии текущего приема пациентом психотропных средств при наличии подписанного добровольного информированного согласия, одобренного Локальным этическим комитетом ФГБУ НМНЦ ПН им. В.М.Бехтерева.

2.2.1. Испытуемые

В исследование было включено 111 пациентов обоего пола, поступивших в отделение лечения больных алкоголизмом, из которых было сформированы две группы: основная (68 пациентов с двумя диагнозами: расстройство зрелой личности F60.x и синдром зависимости от алкоголя F10.2x – ОГ) и контрольная (43 пациента с одним диагнозом: синдром зависимости от алкоголя F10.2x – КГ).

Критерии включения в основную группу:

1. Соответствие критериям синдрома зависимости от алкоголя по МКБ -10 давностью не менее 1 года;
2. Соответствие критериям одной из следующих рубрик расстройства зрелой личности по МКБ-10: шизоидное (F60.1), эмоционально-неустойчивое (F60.3), истерическое (F60.4) ананкастное (F60.5), тревожное (уклоняющееся) (F60.6), зависимое (F60.7);
3. Возраст от 18 до 65 лет;
4. Купированный синдром отмены алкоголя (отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе).

Критерии включения в контрольную группу:

1. Соответствие критериям СЗА по МКБ -10 давностью не менее 1 года;
2. Возраст от 18 до 65 лет;
3. Купированный синдром отмены алкоголя(отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе).

Критерии невключения в исследование:

1. Наличие зависимости от другого ПАВ, кроме алкоголя и никотина;
2. Соответствие критериям одной из следующих рубрик расстройства зрелой личности по МКБ-10: параноидное расстройство личности (F60.0), диссоциальное расстройство личности (F60.2), другие специфические расстройства личности (F60.8), расстройство личности, неуточненное (F60.9);
3. Наличие выраженного органического поражения головного мозга;

4. Наличие соматической патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы в стадии декомпенсации;

5. Наличие текущего приема психотропных средств.

2.2.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании

1. Структурированное клиническое интервью, проводимое в соответствии со специально разработанной для данного исследования картой пациента и включающее вопросы, касающиеся давности СЗА, давности расстройств личности, возраста их возникновения, их характера, возможная динамика в процессе алкоголизации, особенностей периодов декомпенсации, структура и выраженность основных синдромов обоих заболеваний, наличие спонтанных и терапевтических ремиссий, особенности раннего постабстинентного периода;

2. Шкала патологического влечения к алкоголю В.Б. Альтшулера (Альтшулер В.Б., 1994). Шкала предназначена для количественной оценки патологического влечения к наркотику – одного из стержневых симптомов алкогольной зависимости, как в фазе активного употребления, так и в ремиссии. Данная методика позволяет в достаточной степени объективизировать диагностику патологического влечения к алкоголю, определять его тяжесть и динамику в процессе лечения. Шкала оценивает обязательные, высокоспецифичные клинические признаки, такие как наличие соответствующих мыслей об алкоголе, аффективные, поведенческие расстройства, нарушения сна, и вспомогательные, или второстепенные, такие клинические признаки как вегетативные расстройства, наличие сновидений и установки на лечение, а также критическое отношение пациента к болезни;

3. Шкала обсессивно-компульсивного влечения к алкоголю (Anton R.F. et al, 1996), самооценочная шкала;

4. Шкала мотивов потребления алкоголя В.Ю. Завьялова (Завьялов В.Ю., 1986);

5. Шкала оценки уровня субъективного контроля (УСК) (Бажин Е.Ф., 1984) В основе данной методики лежит концепция локуса контроля Дж. Роттера. Однако у Роттера локус контроля считается универсальным по отношению к любым типам ситуаций, то есть локус контроля одинаков и в сфере достижений, и в сфере неудач. При разработке методики УСК авторы исходили из того, что иногда возможны не только однонаправленные сочетания локуса контроля в различных по типу ситуациях. В связи с этим разработчики теста предложили выделить в методике диагностики локуса контроля субшкалы: контроль в ситуациях достижения, в ситуациях неудачи, в области производственных и семейных отношений, в области здоровья. Всего опросник УСК состоит из 44 пунктов, разделенных по семи шкалам. Результаты (полученный «профиль») сравниваются с нормативными. Отклонение вправо ($> 5,5$ стенов) свидетельствует об интернальном типе контроля (УСК) в соответствующих ситуациях. Отклонение влево от нормы ($< 5,5$ стенов) свидетельствует об экстернальном типе УСК;

6. Методика определения типов психологических защит Плутчика, адаптированная Е.Б.Клубовой (Клубова Е.Б., 1995). Опросник предназначен для диагностики механизмов психологической защиты «Я» и включает 97 утверждения, требующих ответа по типу «верно – неверно». Измеряются восемь видов защитных механизмов: вытеснение, отрицание, замещение, компенсация, реактивное образование, проекция, интеллектуализация (рационализация) и регрессия. Каждому из этих защитных механизмов соответствуют от 10 до 14 утверждений, описывающих личностные реакции человека, возникающие в различных ситуациях. На основе ответов строится профиль защитной эго-структуры обследуемого.

2.2.3. Статистическая обработка

Статистическая обработка выполнена с помощью программного обеспечения JBMSPSS. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована и их имена и фамилии

нигде не упоминались. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В качестве статистических характеристик количественных переменных были рассчитаны средние, среднеквадратичные отклонения. Для качественных признаков были подсчитаны частоты и доли в процентах.

Для проверки нормальности распределений значений переменных использовался метод Колмогорова-Смирнова. Для категориальных переменных (пол, образование, занятость, семейное положение, наличие наследственной отягощенности и т.д.) были построены таблицы сопряженности, с последующим применением точного критерия Фишера для оценки достоверности межгрупповых различий. Сравнение результатов для количественных показателей (возраст начала систематической алкоголизации, возраст формирования СОА, значения психометрических шкал – влечение к алкоголю и др.) проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализ (ANOVA) с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. В качестве меры связи между показателями был применен коэффициент корреляции Пирсона.

2.2.4. Результаты исследования

В основную группу (ОГ) вошли 68 больных (47 мужчин и 21 женщина; средний возраст $33,8 \pm 1,9$ лет), страдающих расстройствами личности (F6) и алкогольной зависимостью (F10). Длительность существования СЗА в среднем $7,6 \pm 2,7$ лет. Контрольную группу (КГ) составляли 43 пациента (34 мужчины и 9 женщин), страдающих только алкогольной зависимостью, средний возраст которых был равен $42,1 \pm 0,8$ лет, давность формирования СЗА $8,0 \pm 1,1$ лет, что значимо не отличалось от аналогичных показателей ОГ.

Проведенные ранее предварительные исследования [Kienast T, Foerster J., 2008; Тульская Т.Ю., Ерышев с соавт., 2012] позволили выделить 3 варианта состояний декомпенсации по аффективному, когнитивному или поведенческому типу расстройств.

Состояния или реакции декомпенсации, протекающие преимущественно с аффективными расстройствами, выражаются, в основном, в тревожно-субдепрессивной симптоматике, реже доклинические варианты депрессий носят астенический, ипохондрический или апатический характер, что, однако, не исключает наличие в структуре сложного синдрома тревоги, являющейся неременным проявлением аффективных расстройств у больных со сформировавшейся алкогольной зависимостью. В ряде случаев депрессивные реакции могут усложняться обсессивной и деперсонализационной симптоматикой. Редко встречаются собственно дисфорические или тревожные состояния без других существенных депрессивных признаков.

Состояния декомпенсации, протекающие преимущественно с когнитивными расстройствами, представлены нарушениями мышления, к которым относятся резонерство, умственная жвачка, ригидность мышления, поверхностность суждений, неспособность критического отношения к своим действиям, готовность к формированию ипохондрических идей или сверхценных идей отношения. Данные характеристики мышления создают предпосылки для болезненного реагирования пациента в критических ситуациях (например, при госпитализации в наркологический стационар и стигматизации пациента как наркологического) с развитием бредоподобных или ипохондрических состояний, а также апатических депрессии.

Третий вариант патологического реагирования – поведенческий, выражается в отклоняющихся от общественных норм, антисоциально направленных действий и поступков пациентов. Для пациентов, склонных к поведенческой декомпенсации характерны такие черты личности как демонстративность, лживость, эгоцентризм. В соответствии с изложенным выше, на основании анализа клинических характеристик, больные ОГ были разделены на 3 подгруппы пациентов с преимущественным реагированием в состояниях декомпенсации по аффективному (23 пациента ОГ – 33,8%), когнитивному (15 пациентов ОГ – 22%) и поведенческому типу (30 пациентов – 44,1%).

Распределение пациентов ОГ по типам личности и преимущественному характеру патологического реагирования представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение типов расстройств личности по 3-м подгруппам, выделенных с учетом характера декомпенсации

Расстройство зрелой личности	Характер патологического реагирования		
	Аффективная декомпенсация 1-я подгруппа n=23 (абс.число, %)	Когнитивная декомпенсация 2-я подгруппа n=15 (абс.число, %)	Поведенческая декомпенсация 3 подгруппа n=30 (абс.число, %)
Шизоидное (F60.1)	6 (26%)	12 (80%)	—
Эмоционально неустойчивое (F60.3)	8 (34,8%)	—	3 (10%)
Истерическое (F60.4)	—	—	24 (80%)
Ананкастное (F60.5)	3 (13,2%)	3 (20%)	—
Тревожное (уклоняющееся) (F60.6)	6 (26%)	—	—
Зависимое (F60.7)	—	—	3 (10%)
Итого	100%	100%	100%

Данные, приведенные в таблице 9, демонстрирует неспецифичность аффективной декомпенсации, ее характерность для большинства исследованных расстройств личности, первая подгруппа гетерогенна по представленным вариантам расстройств личности. Две другие подгруппы (когнитивный и поведенческий тип декомпенсации) достаточно гомогенны и включают в себя одна (когнитивный тип декомпенсации) преимущественно шизоидный вариант расстройства личности, а другая (поведенческий тип декомпенсации) – истероидный тип расстройства личности. Одним из признаков, используемых при оценке компенсаторных возможностей пациента, является стабильность и успешность социального функционирования. Различий по показателю удовлетворительной социальной адаптации (участие больного в трудовой и/или

учебной деятельности, устойчивые семейные отношения) в ОГ и КГ не отмечалось (33 человека (48,5%) vs. 25 человек (58,1%)). Однако, при анализе данного показателя по подгруппам было выявлено, что удовлетворительная социальная адаптация в 3-й подгруппе (7 человек, 23,3%) была значимо ниже, чем 1-й (16 человек, 69,7%), 2-й подгруппе (10 человек, 66,7%) и КГ (25 человек, 58,1%), $p < 0,05$.

Сравнительно низкий уровень удовлетворительной социальной адаптации у больных третьей группы может свидетельствовать о том, что наличие определенных личностных расстройств (главным образом истерических) в сочетании с алкогольной зависимостью являются фактором, снижающим компенсаторные ресурсы пациента и, следовательно, его потенциал формирования устойчивой ремиссии.

Аналогичные различия обнаружены и при проведении психологического обследования. Анализ психологических характеристик пациентов ОГ выявил ряд присущих каждой из подгрупп особенностей, подтверждающих правомерность проведенного деления и несущих определенную прогностическую значимость. Для оценки устойчивости и социальной зрелости пациентов в ситуациях преодоления трудностей, которые для больных изучаемых групп часто связаны с фактами употребления алкоголя, была использована шкала определения уровня субъективного контроля (УСК). С помощью методики УСК были обнаружены следующие различия. Высокие показатели УСК чаще всего встречались в подгруппе с когнитивным типом декомпенсации (61%) (Рисунок 1). В группе с аффективным типом декомпенсации высокие показатели по шкале УСК наблюдались несколько реже (58%) (различия незначимы) (Рисунок 1). В группе с преимущественно поведенческими нарушениями процент высокого уровня УСК оказался значимо наименьшим по сравнению с двумя выше описанными подгруппами (33,5%, $p < 0,05$), но значимо не различался с аналогичным показателем в КГ (32,6%). Таким образом, можно отметить, что относительно социально «зрелыми» являлись группы пациентов с преобладанием в состояниях

декомпенсации когнитивных и аффективных расстройств, а наименее «зрелыми» подгруппа с поведенческими расстройствами и контрольная группа (рисунок 1).

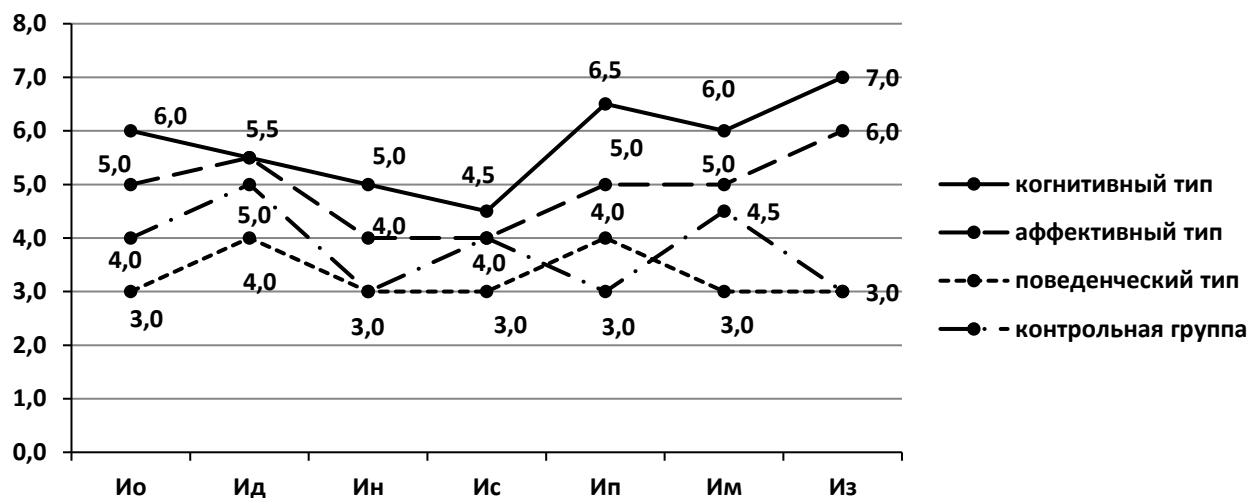


Рисунок 1 – Усредненные профили уровня субъективного контроля по подгруппам

Примечание: 1. Ио – общая интернальность; Ид – интернальность в области достижений; Ин – интернальность в области неудач; Ис – интернальность в семейных отношениях; Ип – интернальность в производственных отношениях; Им – интернальность в межличностных отношениях; Из – интернальность в области здоровья; 2. Норма уровня субъективного контроля = 5,5 стенов; > 5,5 стенов – интернальный тип субъективного контроля; < 5,5 стенов – экстернальный тип субъективного контроля.

Результаты, полученные при проведении методики УСК, оказались конгруэнтными результатам, полученным при исследовании типов психологических защит по методу Плутчика. В 1-й и 2-й подгруппах больных с РЛ в большем проценте случаев ($n = 14$ (61%) и $n = 10$ (67%) соответственно) наблюдался наиболее адаптивный, свидетельствующий о зрелости личности, тип психологической защиты – рационализация. Этот тип психологической защиты характеризуется тем, что личность создает логические и, с ее точки зрения, благовидные обоснования своего и чужого поведения, вызванного причинами, которые она не может признать из-за угрозы потери самоуважения. Преобладание

зрелых механизмов психологической защиты у больных первой и второй подгруппы создают предпосылки для формирования критического отношения больных к алкогольной болезни, и, следовательно, на стабилизацию ремиссии. В третьей подгруппе больных с РЛ рационализация как механизм защиты использовалась лишь третью пациентов ($n = 10$, 33,4%), что было значимо меньше, чем в двух других подгруппах ($p < 0,05$). Для подгруппы пациентов с преимущественно поведенческой декомпенсацией более характерна была психологическая защита в виде проекции ($n = 21$, 70%), которая является менее зрелым вариантом по сравнению с рационализацией и выражается в перенесении личностью своих отрицательных, неприемлемых с точки зрения общества, свойств на других людей. Частота этого типа защиты в двух первых подгруппах определялась значимо реже ($n = 7$ (30,4%) и $n = 4$ (26,7%) соответственно; $p < 0,05$). У пациентов КГ в 67,4% ($n = 29$) случаев отмечалась еще одна незрелая форма психологической защиты – отрицание (игнорирование вызывающих тревогу аспектов внешней реальности, которые очевидны для всех окружающих).

Преимущественно используемый тип психологической защиты может служить, в числе прочих факторов, объяснением критического отношения больных первой и второй группы к СЗА. Традиционно критическое отношение к злоупотреблению алкоголем делят на 3 категории. Полная критика — пациент полностью осознает наличие у него алкогольной зависимости, искренне переживает по поводу этого, изъявляет желание лечиться и, наконец, упорно лечится. Формальная критика — пациент соглашается, что болезнь пагубна для его организма, для его карьеры, для его семьи, однако относится к этому легко, не считает нужным лечиться, считая, что «сам справится», и соглашается лечиться только под определенным давлением близких. Отсутствие критики – полное отсутствие сознания болезни и активное нежелание лечиться. Характер критического отношения к СЗА в исследуемых группах представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Характер критики к алкогольной зависимости в группах больных

Группа больных	Характер критики к алкогольной зависимости (абс., %)		
	Полная критика	Формальная критика	Отсутствие критики
Основная группа n = 68	28 (41,2%) ^{3*к*}	18 (26,5%)	22 (32,3%)
1-я подгруппа «аффективная» n = 23	18 (78,3%) ^{3**}	3 (13,1%)	2 (8,7%) ^{3*к*}
2-я подгруппа «когнитивная» n = 15	9 (60%) ^{3**к*}	3 (20%)	3 (20%) ^{3*}
3-я подгруппа «поведенческая» n = 30	1 (3,4)%	12 (40%) ^{1*}	17 (56,6%) ^{1*2*}
Контрольная группа n = 43	5 (11,6%) ^{о*1*2*}	16 (37,3%) ^{1*}	22 (51,1%)

Примечание: 1. Для межгрупповых сравнений, проведенных попарно, статистическая значимость определялась по результатам дисперсионного анализа с поправкой Бонферрони для post hoc сравнений. 2. Значения достоверности $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **. 3. Значения достоверности указаны для каждого показателя в каждой группе сравнения с основной подгруппой – О, с подгруппой с аффективной декомпенсацией РЛ – 1, с подгруппой с когнитивной декомпенсацией РЛ – 2, с подгруппой с поведенческой декомпенсацией РЛ – 3, по сравнению с контрольной группой – К

Длительность формирования СОА в ОГ и КГ значимо не различались ($4,9 \pm 1,2$ лет vs. $5,7 \pm 1,1$ лет). Межгрупповое сравнение показало, что длительность формирования СОА в первой и второй подгруппе больных с РЛ не различалась как внутри подгрупп, так и по сравнению с КГ ($6,1 \pm 1,2$ лет, $6,4 \pm 1,3$ лет, $5,7 \pm 1,1$ лет соответственно). У больных третьей подгруппы СОА формировался в более короткие сроки ($2,1 \pm 0,7$ лет; $p < 0,05$) как по сравнению с КГ, так и с первой и второй подгруппами.

Изучение мотивов алкоголизации в исследуемых группах также выявило различия. В ОГ преобладали атактические, гиперактивизирующие, а также коммуникативные мотивы, исключение составила подгруппа больных, с поведенческой декомпенсацией, в которой мотивы употребления диктовались окружением (субмиссивные), желанием получить удовольствие (гедонистические), желанием «показать себя» (традиционные). Больные КГ

употребляли алкоголь в основном в рамках традиций, влияния микросреды, а также по собственно аддиктивным (похмельным) мотивам (таблица 11).

Таблица 11 – Мотивы употребления алкоголя в основной и контрольной группе

Мотивы потребления алкоголя по шкале Завьялова	Количество больных в подгруппах (абс., %)				
	ОГ n = 68	1-я подгруппа n = 23	2-я подгруппа n = 15	3-я подгруппа n = 30	КГ n = 43
Атарактический	23 (33,8%) ^{1*3**}	14 (60,8%) ^{0*3**}	6 (40%) ^{3*}	3(10%) ^{0*1**}	-
Гиперактивизирующий	14 (20,6%) ^{К*}	5 (21,7%) ^{К*}	6 (40%) ^{1*}	3 (10%) ^{2**}	2 (4,7%) ^{2**}
Коммуникативный	5 (7,4%) ^{2*}	2 (8,7%) ^{2*}	3 (20%) ^{1*}	-	—
Субмиссивный	9 (13,2%) ^{3*}	-	-	9 (30%) ^{0*}	
Гедонистический	15 (22%) ^{К*}	-	-	15 (50%) ^{К**}	2 (4,7%) ^{3**}
Традиционный	1 (1,5%) ^{К**}	1(4,4%) ^{К**}	-	-	13 (30,2%) ^{1**}
Аддиктивный	1 (1,5%) ^{К**}	1 (4,4%) ^{К**}	-	-	26 (60,4%) ^{0**1**}
Итого	100%	100%	100%	100%	100%

Примечание: 1. Для межгрупповых сравнений, проведенных попарно, статистическая значимость определялась по результатам дисперсионного анализа с поправкой Бонферрони для post hoc сравнений. 2. Значения достоверности $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **. 3. Значения достоверности указаны для каждого показателя в каждой группе сравнения с основной группой – О, с подгруппой с аффективной декомпенсацией РЛ – 1, с подгруппой с когнитивной декомпенсацией РЛ – 2, с подгруппой с поведенческой декомпенсацией РЛ – 3, по сравнению с контрольной группой – К.

Мотивационное напряжение (средняя сумма баллов по мотивационной шкале) преобладала в первой подгруппе ($75 \pm 1,9$), незначимо меньшее мотивационное напряжение отмечалось во второй подгруппе ($67 \pm 2,2$), в 3 подгруппе мотивационное напряжение было значимо меньше, чем в первых двух подгруппах ($51 \pm 1,4$; $p < 0,05$). В КГ мотивационное напряжение ($59 \pm 1,6$) значимо не различалось с третьей подгруппой, но было значимо меньше, чем в первой и второй подгруппе ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил достоверные связи между выраженностью мотивационного напряжения с экспертной оценкой критического отношение пациентов к болезни. Коэффициенты корреляции Пирсона между показателем

«полная критика» и уровень мотивационного напряжения в 1-й подгруппе составил $r = 0,514$; $p = 0,03$; во 2-й подгруппе $r = 0,483$; $p = 0,01$ и в 3-й подгруппе $r = -0,521$; $p = 0,04$

Низкая критическая оценка своего состояния больными с поведенческим типом декомпенсации по сравнению с больными 1 и 2 подгрупп подтверждается данными по ОКШВА. Суммарный балл в 1 подгруппе по ОКШВА составил $7,4 \pm 1,26$, во второй – $6,34 \pm 2,12$, в третьей подгруппе – $16,1 \pm 1,31$, в контрольной группе $14,27 \pm 2,1$ (сравнение 1,2 и 3 подгрупп – $p < 0,02$; 1,2 и контрольная группа – $p < 0,03$).

Представляла интерес оценка ПВА по шкале Альтшулера: в первой подгруппе в структуре ПВА преобладал аффективный компонент, во второй – идеаторный и аффективный компоненты, и, в третьей – поведенческий компонент, что делало третью группу похожей на КГ, в структуре ПВА которой наиболее часто отмечался так же поведенческий компонент ПВА (таблица 12).

Таблица 12 – Выраженность различных компонентов влечения к алкоголю в группах больных по шкале Альтшулера

	Компонент влечения к алкоголю (баллы $M \pm m$)			
	Аффективный	Вегетативный	Идеаторный	Поведенческий
Основная группа, $n = 68$	$4,4 \pm 0,21$	$1,4 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,25$
1 подгруппа $n = 23$	$7,3 \pm 0,7^{3*к*}$	$1,7 \pm 1,1^{к*}$	$1,2 \pm 0,16^{2*}$	$0,7 \pm 0,16^{3*к*}$
2 подгруппа $n = 15$	$4,1 \pm 0,18$	$1,0 \pm 0,1^{к*}$	$5,2 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2^{3*к*}$
3 подгруппа $n = 30$	$2,5 \pm 0,17$	$1,5 \pm 0,25^{к*}$	$1,0 \pm 0,09^{2*}$	$2,4 \pm 0,5$
Контрольная группа, $n = 43$	$2,3 \pm 0,15$	$5,4 \pm 0,14$	$1,1 \pm 0,05^{2*}$	$2,1 \pm 0,7$

Примечание: 1. Для межгрупповых сравнений, проведенных попарно (тест Манна-Уитни), статистическая значимость определялась по критерию Краскела-Уолиса. 2. Значения достоверности * – $p < 0,05$. 3. Значения достоверности указаны для каждого показателя в каждой группе сравнения с подгруппой с аффективной декомпенсацией РЛ – 1, с подгруппой с когнитивной декомпенсацией РЛ – 2, с подгруппой с поведенческой декомпенсацией РЛ – 3, по сравнению с контрольной группой – К.

Сопоставление данных, полученных при использовании шкалы Альтшуллера и ОКШВА, демонстрирует большую выраженность влечения к алкоголю в 3-й подгруппе ОГ.

Экспертная оценка алкогольных изменений личности, проявляющаяся отсутствием критики, легковесностью суждений, алкогольным юморе, лживостью, стремлением преуменьшать масштаб алкоголизации и величину ее социальных последствий, сопротивление психотерапии, особенно при попытке преодолеть алкогольную анозогнозию, выявила достоверные различия между больными 1-й и 2-й подгруппы с одной стороны и больными 3-й и контрольной подгруппы с другой стороны. Так, во 2 подгруппе алкогольные изменения личности были обнаружены только у 13% больных, в 1 подгруппе – у 21% больных (межгрупповые различия отсутствуют). В 3 подгруппе подобные изменения отмечались достоверно чаще и не различались с аналогичным показателем в контрольной группе (72% и 84% соответственно; $p < 0,05$).

При оценке основных клинических синдромов алкогольной зависимости у больных с коморбидными расстройствами личности было показано, что у больных 2-й и 3-й подгрупп преобладающей явилась постоянная форма употребления алкоголя, в 1-й – периодическая, у больных КГ также имело место периодическая форма употребления алкоголя (рисунок 2).

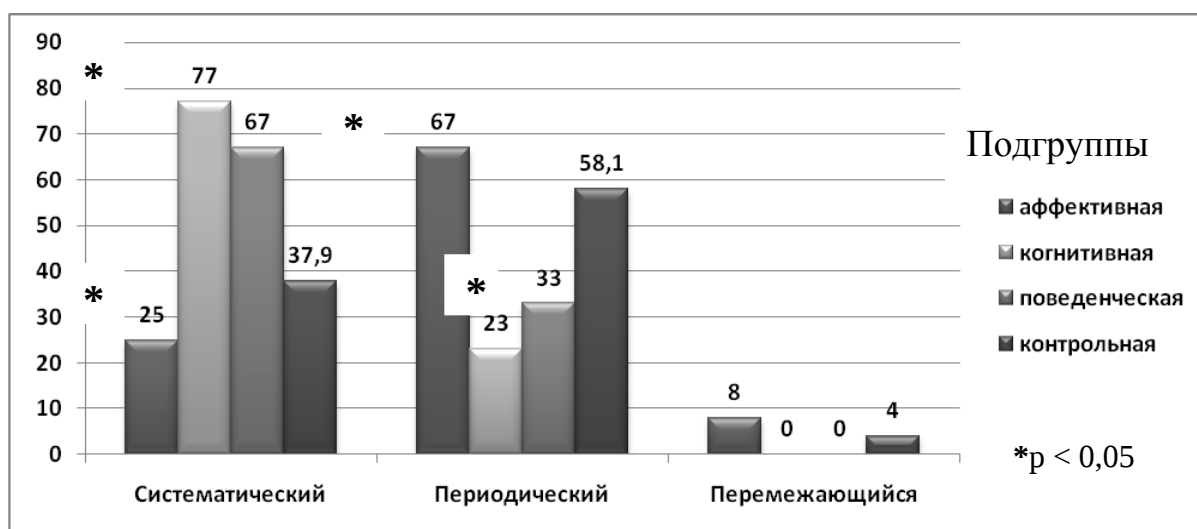


Рисунок 2 – Преобладающая форма употребления алкоголя в процентах

Частота дисфорической формы опьянения была выше в ОГ по сравнению с КГ (27 человек, 39,7% vs. 9 человек, 21%; $p < 0,05$). Однако, различий в частоте встречаемости дисфорической формы опьянения между 1-й (6 человек, 26%), 2-й (2 человека, 13,4%) подгруппами и КГ выявлено не было. Более высокая частота дисфорических форм опьянения по сравнению с КГ была особенностью пациентов 3-й подгруппы (19 человек, 63,4% vs. 9 человек, 21%; $p < 0,01$).

Преобладающей формой опьянения в 1-й и 2-й подгруппах был простой вариант ($n = 13$ (56,%)% и $n = 11$ (73,3%) соответственно).

Средняя продолжительность ремиссий в годах в ОГ и КГ значимо не различалась ($0,7 \pm 0,2$ vs. $0,6 \pm 0,1$). Сопоставление длительности ремиссий по подгруппам показало, что подгруппа с преимущественно аффективной декомпенсацией по данному показателю значимо не различалась с основной и контрольной группами ($0,6 \pm 0,2$). В подгруппе с преимущественно когнитивным типом декомпенсации средняя продолжительность ремиссии была значимо больше, чем в контрольной группе и подгруппе с преимущественно поведенческой декомпенсацией ($1,1 \pm 0,15$ vs. $0,6 \pm 0,1$ и $0,3 \pm 0,1$; $p < 0,05$).

Таким образом, пациенты 1-й и 2-й подгруппы, выделяемые по аффективному и когнитивному варианту реагирования в состоянии декомпенсации, отличаются относительно более благоприятным течением СЗА, более высоким уровнем субъективного контроля и более зрелыми механизмами психологической защиты, по сравнению с больными третьей подгруппы и контрольной группы. Особенностью первой и второй подгруппы является преобладание осознанных вариантов влечения к алкоголю. Данные характеристики позволяют сохранить пациентам данных подгрупп критическое отношение к болезни и свой социальный статус. Течение СЗА у пациентов 3-й подгруппы определяется более высоким влечением к алкоголю, менее зрелыми механизмами психологической защиты, отсутствием критики к болезни и низким уровнем социальной адаптации. Ряд параметров, характеризующих течение СЗА у пациентов третьей подгруппы хуже, чем у больных контрольной группы.

2.3. Влияние на формирование и течение синдрома зависимости от алкоголя шизотипического расстройства

Дизайн исследования: сравнительное кросс-секционное исследование влияния на формирование и течение СЗА шизотипического расстройства. Исследование проводилось однократно после купирования СОА при отсутствии текущего приема пациентами психотропных средств, при наличии подписанного информированного согласия, одобренного Локальным этическим комитетом ФГБУ НМНЦ ПН им. В.М.Бехтерева.

2.3.1. Испытуемые

Обследовано 101 пациентов обоего пола, последовательно поступивших в наркологический стационар, из которых было сформированы две группы: основная (58 пациентов с сочетанием диагнозов: шизотипическое расстройство (F21.x) и СЗА (F10.2x) – ОГ) и контрольная (43 пациента с одним диагнозом: СЗА (F10.2x) – КГ).

Критерии включения в основную группу:

1. Соответствие критериям СЗА по МКБ -10 давностью не менее 1 года.
2. Возраст от 18 до 65 лет.
3. Купированный синдром отмены алкоголя (отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе).
4. Соответствие критериям по МКБ-10: псевдоневротической (неврозоподобной) шизофрении (F21.3), псевдопсихопатической (психопатоподобной) шизофрении (F21.4), «бедной симптомами» шизофрении (F21.5).

Критерии включения в контрольную группу:

1. Соответствие критериям СЗА по МКБ -10 давностью не менее 1 года.
2. Возраст от 18 до 65 лет.

3. Купированный синдром отмены алкоголя (отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе).

Критерии невключения в исследование:

1. Наличие синдрома зависимости от другого ПАВ, кроме алкоголя и никотина.

2. Наличие форм шизофрении, кодирующимися в рубрике F20, хроническими бредовыми синдромами (F22), острыми и преходящими психотическими расстройствами (F23), индуцированным бредовым расстройством (F24), шизоаффективными расстройствами (F 25).

3. Наличие выраженного органического поражения головного мозга.

4. Наличие соматической патологией сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы в стадии декомпенсации.

5. Наличие текущего приема психотропных средств.

2.3.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании

1. Структурированное клиническое интервью, проводимое в соответствии со специально разработанной для данного исследования картой пациента и включающее вопросы, касающиеся давности СЗА, хронологического порядка возникновения СЗА и шизотипического расстройства, давности шизотипического расстройства, возможной динамика в процессе алкоголизации, структура и выраженность основных синдромов обоих заболеваний, наличие спонтанных и терапевтических ремиссий, особенности раннего постабстинентного периода.

2. Шкала депрессии Гамильтона [Hamilton M., 1960].

3. Шкала самооценки депрессии Зунга [Zung W.W.K, 1965].

4. Шкала патологического влечения к алкоголю В.Б. Альтшулера [Альтшулер В.Б., 1996].

5. Шкала обсессивно-компульсивного влечения к алкоголю [Anton R.F. et al, 1996].

6. Шкала мотивов потребления алкоголя В.Ю. Завьялова [Завьялов В.Ю., 1986].

7. Шкала оценки негативных и позитивных психопатологических расстройств (PANSS) [Kay S., Opler L., Fiszbein A., 1987], применялась для стандартизованной количественной и структурной оценки позитивных и негативных симптомов у больных с шизотипическим расстройством. Современная версия шкалы состоит из 33 признаков, оцениваемых на основании формального полуструктурированного или полностью структурированного клинического интервью и других источников информации. Выраженность симптома оценивается по 7-балльной системе. Для каждого симптома и градаций его выраженности дается тщательное операциональное определение и точная инструкция по его выявлению.

Шкала позволяет количественно оценить:

1. Тяжесть продуктивной симптоматики по Шкале позитивных синдромов (7 признаков).

2. Тяжесть негативной симптоматики по Шкале негативных синдромов (7 признаков).

3. Композитный индекс (позитивная симптоматика минус негативная).

4. Выраженность других психических нарушений по Общей психопатологической шкале (16 признаков).

5. Риск возможной агрессии (включает 3 дополнительных признака вместе с анамнестическими данными). Дополнительно также возможна оценка по 5 кластерам – анергия, нарушения мышления, возбуждение, параноидное поведение и депрессия.

Шкала содержит четкие инструкции по ее заполнению, дает операциональные критерии для каждой равноудаленной градации выраженности признака и детально описывает процедуру интервью, что значительно повышает надежность и валидность оценок.

2.3.3. Статистическая обработка

Статистическая обработка выполнена с помощью программного обеспечения JBMSPSS. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована и их имена и фамилии нигде не упоминались. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В качестве статистических характеристик количественных переменных были рассчитаны средние, среднеквадратичные отклонения. Для качественных признаков были подсчитаны частоты и доли в процентах.

Для проверки нормальности распределений значений переменных использовался метод Колмогорова-Смирнова. Для категориальных переменных (пол, образование, занятость, семейное положение, наличие наследственной отягощенности и т.д.) были построены таблицы сопряженности, с последующим применением точного критерия Фишера для оценки достоверности межгрупповых различий. Сравнение результатов для количественных показателей (возраст начала систематической алкоголизации, возраст формирования СОА, значения психометрических шкал – депрессия, влечение к алкоголю и др.) проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализ (ANOVA) с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. В качестве меры связи между показателями был применен коэффициент корреляции Пирсона. Дополнительно к корреляционному анализу для оценки достоверности сложных моделей вероятностной принадлежности психических коморбидных СЗА расстройств к первичным психическим расстройствам, использовался метод множественной регрессии.

2.3.4. Результаты

В ОГ вошло 48 мужчин и 10 женщин (общее количество 58 пациентов). КГ состояла из 36 мужчин и 7 женщин (общее количество пациентов – 43). Давность СЗА в ОГ составляла $7,3 \pm 1,4$ года, давность появления диагностических

признаков шизотипического расстройства – $6,14 \pm 0,5$ лет. Давность существования СЗА в КГ значимо не отличалась от ОГ и составила $10,13 \pm 1,1$ года. Средний возраст в ОГ и КГ значимо не различался и составлял соответственно: $35,7 \pm 2,6$ года и $42,1 \pm 0,8$.

Принимая во внимание временной аспект, ОГ была разделена на две подгруппы: в 1-й подгруппе (28 пациентов, 48,3%) симптомы шизотипического расстройства дебютировали до формирования синдрома алкогольной зависимости (ПШР), во 2-й подгруппе (30 пациентов, 51,7%), симптомы шизотипического расстройства манифестировали после формирования алкогольной зависимости (ПАЗ).

Следует отметить, что катamnестически в случае появления шизофренического процесса до формирования СЗА наблюдается медленное появление и нарастание симптомов шизофрении, а в подгруппе ПАЗ дебют заболевания чаще носит острый характер, при котором на высоте интоксикации и/или синдрома отмены алкоголя появляется симптоматика психотического уровня, которая требует проведения дифференциальной диагностики с симптоматикой экзогенно-органического генеза.

Ведущими мотивами употребления алкоголя у пациентов с шизотипическим расстройством по сравнению с КГ являются атарактические (для снятия тревоги, напряжения) и, в меньшей степени, гиперактивизирующие (алкоголь на начальных этапах алкогольной зависимости может увеличивать работоспособность и улучшать общий тонус). Основными мотивами потребления алкоголя в КГ были традиционные, гедонистические, субмиссивные (под влиянием социального окружения) и собственно аддиктивные. На рисунке 3 представлено сравнение МПА пациентов подгрупп ОГ и КГ.

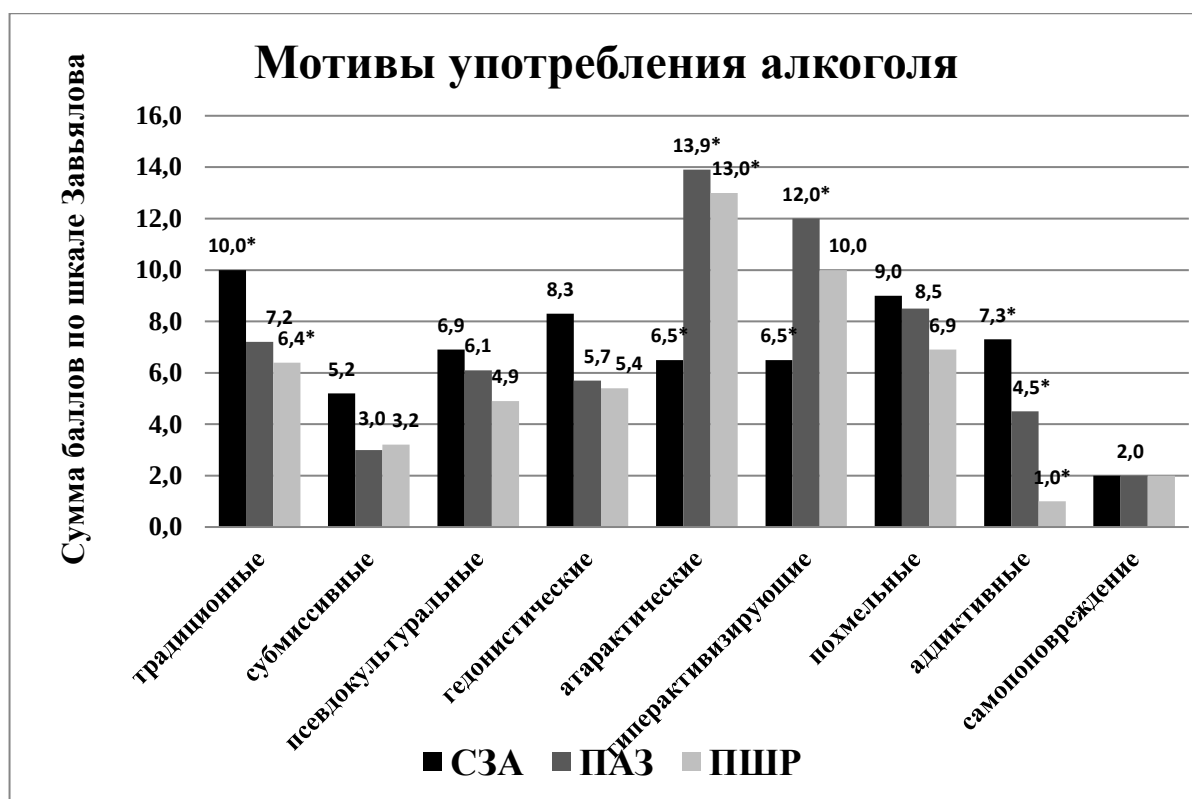


Рисунок 3 – Мотивы употребления алкоголя в трех группах больных

Примечание: 1.* – $p < 0,05$ статистически значимые различия по результатам однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA post-hoc тест с поправкой Бонферрони); 2. СЗА – группа пациентов с неосложненным психическими расстройствами синдромом алкогольной зависимости, ПШР – группа пациентов, в которой шизотипическое расстройство предшествовало развитию алкогольной зависимости; ПАЗ – группа пациентов, в которой алкогольная зависимость предшествовала развитию шизотипического расстройства.

В структуре СОА у 69% больных ОГ (40 человек) диагностировался преимущественно психический компонент, который был представлен тревогой, страхом (у 12 % пациентов ОГ достигающий до психотического уровня), навязчивыми мыслями, подозрительностью, бредоподобными идеями. У 31% пациентов ОГ (18 человек) в структуре СОА психический и соматовегетативный компоненты были равно представленными. В период развернутого СОА и раннем постабстинентном периоде у 34,5% больных (20 человек) ОГ диагностировались

расстройства мышления, которые не проявлялись в период воздержания от употребления алкоголя: резонерство, речь по типу монолога. В КГ в структуре СОА, напротив, преобладал соматовегетативный компонент: у 86% (37 больных) (различия между группами значимы; $p < 0,001$), в 14% случаев (6 больных) было отмечено сочетание психических и соматовегетативных расстройств, что было следствием, как правило, более длительной и массивной алкоголизации, предшествовавшей госпитализации больных. Психический компонент у данной категории больных возникал на фоне развернутого СОА, сохранялся в раннем постабстинентном периоде, имел простую структуру и был представлен эмоциональными расстройствами (дисфория, тревога, апатия), кошмарными сновидениями, гипнагогическими галлюцинациями.

Специфическим признаком влечения к алкоголю в ОГ было его частое усиление после купирования СОА (36 больных, 62%), что значимо реже ($p < 0,05$) регистрировалось у пациентов КГ (7 больных, 16,3%). Оценка влечения к алкоголю по шкале Альтшулера выявило различия в структуре влечения к алкоголю у больных с двойным диагнозом и больными КГ. У больных с двойным диагнозом преобладал идеаторный компонент влечения к алкоголю, выражающийся в навязчивых амбивалентных мыслях об алкоголе и в тоже время о своем неблаговидном поведении. Был выражен и аффективный компонент влечения к алкоголю (63,8%, 37 пациентов), который проявлялся тревогой, страхом, который мог доходить до психотического уровня, чувством тоски с витальным компонентом, внутренним напряжением. Реже появлялась апатия, сопровождавшаяся снижением активности (29,3%, 17 пациентов). В отдельных случаях (6,9%, 4 пациента) аффективные нарушения носили смешанный характер: повышенная активность со «скачкой идей», тревогой, и дисфорией. У части пациентов (20,7%, 12 человек) преобладал поведенческий компонент влечения к алкоголю с агрессивностью, гебоидностью, враждебностью по отношению к людям, требующим трезвости, категорическим отказом от лечения. Вегетативный компонент влечения к алкоголю у больных с шизотипическим расстройством был представлен незначительно, и изолировано не диагностировался, но только в

сочетании с идеаторным или аффективным компонентами, что являлось отличительным признаком этой группы больных по сравнению с пациентами только СЗА, у которых вегетативный компонент в структуре влечения к алкоголю всегда является ведущим. Кроме соматовегетативных проявлений у части больных СЗА, неосложненного психическими расстройствами (14 человек, 32,6%) регистрировался аффективный компонент влечения к алкоголю, который был представлен тревогой, дисфорией, апатией или благодушием с алкогольным юмором. Результаты использования шкалы Альтшулера демонстрируют различность структуры влечения к алкоголю в ОГ и КГ группах, что может быть использовано в качестве дифференциально-диагностического критерия. Так, в ОГ (независимо от подгруппы хронологической первичности развития СЗА) преобладают идеаторные расстройства, связанные с текущим шизофреническим процессом, а в КГ преобладают вегетативные нарушения.

При проведении оценки по ОКШПА выявлено, что средний балл влечения к алкоголю в ОГ был выше, чем в КГ ($21,4 \pm 2,15$ vs. $13,8 \pm 1,89$, $p < 0,03$). Уровень влечения к алкоголю по шкале ОКШПА между подгруппой ПШР ($20,7 \pm 2,43$ балла) и подгруппой ПАЗ ($22,6 \pm 2,72$) не различался.

Рассмотрение типа потребления алкоголя в исследуемых группах установило, что в ОГ в 37,9% случаев (22 пациента) он может быть квалифицирован как хаотический (эпизоды постоянной алкоголизации могли сменяться длительными спонтанными ремиссиями или периодами с редкими алкогольными эксцессами). При сравнении подгрупп было выявлено, что хаотический тип потребления алкоголя встречался у 16 пациентов (57,1%) в подгруппе больных ПШР и у 6 пациентов (20%) в подгруппе ПАЗ ($p = 0,03$). В КГ данного типа потребления алкоголя отмечено не было. Периодический тип потребления алкоголя диагностирован у 22 больных (37,9%) в ОГ и у 25 больных КГ (58,1%) (различия незначимы). Внутригрупповых различий в частоте встречаемости периодического типа употребления алкоголя также не выявлено. Систематический тип употребления алкоголя установлен у 14 пациентов (24,2%) ОГ и у 18 больных (41,9%) КГ ($p < 0,05$). Для подгруппы ПШР систематический

тип потребления был нехарактерен (2 пациента, 7,2%) и отмечался реже, чем в группе ПАЗ (12 пациентов, 40%; $p < 0,01$).

Таким образом, у коморбидных больных шизофренический процесс влиял на течение СЗА, часто вызывая беспорядочный характер употребления алкоголя, что также может являться дифференциально-диагностическим признаком при наличии необычного течения аддиктивной симптоматики. Тщательный анализ анамнеза и клинических проявлений СЗА в таких случаях позволяет выявить данные, свидетельствующие о наличии процессуального заболевания.

Изучение типа опьянения у больных ОГ установило высокую частоту психотических форм, которые были выявлены при клинко-анамнестическом исследовании у 25 пациентов (43,1%): у 14 пациентов (50%) в подгруппе ПШР и у 11 пациентов (36,7%) в подгруппе ПАЗ (различия незначимы). Психопатологическая картина, возникавшая на высоте алкогольной интоксикации, сопровождалась вербальными галлюцинациями, бредовыми идеями персикаторного круга, аффектом страха. В группе ПАЗ у 10% ($n = 3$) пациентов острая алкогольная интоксикация спровоцировала развитие развернутой формы эндогенного психоза. Эти пациенты перенесли алкогольный делирий, с последующей трансформацией симптоматики: на высоте экзогенного психоза, проявляющегося спутанностью сознания, дезориентировкой в месте и времени, непродолжительными зрительными галлюцинациями, обнаруживались элементы синдрома Кандинского-Клерамбо с сопутствовавшим ему выраженным аффектом тревоги. По мере исчезновения растерянности и редукции эмоционального напряжения проявлялись нарушения мышления с резонерством.

В КГ доминировал простой тип алкогольного опьянения, который был выявлен у 86% больных (37 человек), в ОГ простой тип опьянения наблюдался реже и был диагностирован у 26 больных (44,8%) ($p < 0,01$).

Исследование динамических характеристик СЗА показало, что темп развития СОА у больных ОГ, и у больных КГ не различались и составляли $4,3 \pm 0,7$ лет и $6,1 \pm 0,8$ лет соответственно). Однако сравнение по подгруппам продемонстрировало, что у больных в подгруппе ПШЗ формирования СОА от

начала систематической алкоголизации происходило в более короткие сроки по сравнению с КГ ($3,1 \pm 0,6$ лет; $p = 0,003$).

Больные с шизотипическим расстройством часто (86,2%, $n = 50$) критически относились к СЗА, признавая себя зависимыми от алкоголя еще до начала психотерапевтической работы, направленной на преодоление алкогольной анозогнозии. В некоторых случаях (15,5%, 9 человек) было отмечено гиперкритичное отношение к зависимости от алкоголя (пациенты считали последствием алкоголизации даже проблемы, возникающие по другим причинам). В то же время о переживаниях, связанных с шизофреническим процессом, т.е. об имеющихся у них психопатологических расстройствах, они умалчивали. Больные КГ, были значимо чаще не критичны к злоупотреблению алкоголем (90,7%, $n = 39$; $p < 0,01$) и никаких серьезных проблем с ним не связывали.

В группе больных с двойным диагнозом в сравнении с пациентами, страдающими СЗА, неосложненным психическими расстройствами, были более комплаентны в приеме препаратов для лечения алкогольной зависимости: экспертной оценке комплайенса «хороший» соответствовали 45 (77,6%) пациентов основной и 11 (25,6%) пациентов контрольной группы ($p < 0,01$). При стационарном лечении в наркологическом отделении больных с шизотипическим расстройством обращала на себя внимание их обособленность от пациентов только с наркологическими проблемами, отсутствие стремления выписаться при улучшении общего состояния. Больным же с СЗА, неосложненным психическими расстройствами, обычно было свойственно стремление «немедленно» покинуть стационар при первых же признаках улучшения.

На этапе раннего становления ремиссии СЗА проводилось изучение структуры психопатологических расстройств пациентов. Общими клиническими признаками для группы больных с двойным диагнозом было длительное существование субпсихотической симптоматики с волнообразным течением представленной аффективными нарушениями (апатическая или полиморфная депрессия), обсессивными, сенесто-ипохондрическими расстройствами и нарастанием негативного регистра психопатологических нарушений, которые

требуют проведения дифференциальной диагностики с алкогольными изменениями личности.

Результаты оценки клинических симптомов шизофрении по шкале PANSS пациентов обеих подгрупп ОГ были сходными. В группе ПШЗ средняя оценка по шкале позитивных синдромов составила $20,6 \pm 1,3$, в группе ПАЗ $23,7 \pm 1,7$ (различия не значимы). Несколько большей была выраженность негативной симптоматики в группе ПАЗ по сравнению с группой ПШЗ, однако различия не достигали статистически значимого значения ($24,8 \pm 1,5$ vs. $21,4 \pm 2,1$; $p = 0,064$).

У больных с СЗА, неосложненным психическими расстройствами, после редукции явлений СОА эмоциональные расстройства (депрессия и тревога) были выражены в меньшей степени, чем у больных основной группы. Обратило на себя внимание то, что уровень депрессии по самооценочной шкале Зунга и в основной (в целом и по подгруппам) и контрольной группах был низким (на уровне нормальных или легкой депрессии), в то время как по объективной шкале Гамильтона в ОГ оценка находилась в диапазоне депрессии средней степени тяжести. Уровень личностной тревожности и ситуативной тревоги по шкале Спилбергера был незначимо выше в ОГ (таблица 13).

Таблица 13 – Психометрическая оценка эмоционального состояния после купирования синдрома отмены алкоголя в группах больных

Шкалы	Группа больных			
	Основная группа	ПШЗ	ПАЗ	КГ
ШДЗ	$52,1 \pm 2,2$	$53,3 \pm 1,9$	$51,7 \pm 2,4$	$45,4 \pm 2,6$
ШДГ	$14,6 \pm 1,7$	$16,2 \pm 1,3$	$13,4 \pm 2,1$	$8,7 \pm 0,^{o*1*2*}$
ЛТС	$52,1 \pm 2,4$	$54,8 \pm 1,25$	$52,4 \pm 0,87$	$46,3 \pm 1,4$
ТС	$50,3 \pm 1,5$	$51,2 \pm 1,63$	$50,1 \pm 1,4$	$44,7 \pm 1,21$

Примечание: 1. ШДЗ – шкала депрессии Зунга, ШДГ – шкала депрессии Гамильтона, ЛТС – личностная тревожность по шкале Спилбергера, РТС – реактивная тревога по шкале Спилбергера; 2. Для межгрупповых сравнений, проведенных попарно, статистическая значимость определялась по U-тесту Манна-Уитни. 3. Значения достоверности $p < 0,05$ – *. 4. Значение достоверности указаны в сравнении с основной группой – О, с группой ПШЗ – 1, с группой ПАЗ – 2.

Характерной чертой больных ОГ было длительное отсутствие изменений личности по алкогольному типу: соответствующая симптоматика отмечалась лишь у 7,1% больных подгруппы ПШЗ (2 человека), у 10% группы ПАЗ (3 человека), в КГ аналогичный показатель был достоверно выше и составил 90,7% (39 человек, $p < 0,01$).

Для определения принадлежности пациентов к группе пациентов алкогольной зависимостью, осложненной шизотипическим расстройством личности, был использован метод логистической регрессии (значение переменных оценивалось по бинарному признаку: 1 – наличие данного признака, 2 – отсутствие данного признака) (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты регрессионного уравнения для группы больных с алкогольной зависимостью, осложненной шизотипическим расстройством личности

Диагностический признак	Коэффициент
Тип употребления алкоголя хаотичный	0,717
Ведущий мотив употребления алкоголя атактический	1,059
Алкогольные изменения личности	-5,211
Психотическая форма опьянения	0,343
Высокий уровень тревоги в структуре синдрома отмены алкоголя	0,274
Нарушение мышления в период синдрома отмены алкоголя	0,867
Наследственная отягощенность расстройствами шизофренического спектра	2,058
Константа уравнения логистической регрессии	24,482

Примечание: исправленный R^2 модели = 0,886

Таким образом, сочетание высокого уровня тревоги, нарушений мышления в структуре синдрома отмены алкоголя, атактических мотивов алкоголизации и анамнестических данных о наследственной отягощенности расстройствами шизофренического спектра, хаотическом типе потребления алкоголя, а также отсутствие алкогольных изменений личности, позволяют предполагать у больного наличия «двойного диагноза»: синдрома зависимости от алкоголя и шизотипического расстройства.

Полученные данные свидетельствуют о том, что алкогольная зависимость в группе ПШЗ формируется быстрее, чем у пациентов с неосложненными

психическими расстройствами алкогольной зависимостью. Дальнейшее течение алкогольной зависимостью в группе больных с коморбидным шизотипическим расстройством (большая продолжительность ремиссий, менее выраженная анозогнозия и более высокая комплаентность в приеме противоалкогольных препаратов), свидетельствуют о ее более благоприятном типе течения, по сравнению с группой больных СЗА, неосложненным психическими расстройствами.

2.4. Влияние на формирование и течение алкогольной зависимости органического поражения головного мозга (перинатального и посттравматического генеза)

Дизайн исследования: сравнительное кросс-секционное исследование влияния на формирование и течение СЗА органического поражения головного мозга. Исследование проводилось однократно после купирования СОА при отсутствии текущего приема пациентами психотропных средств, при наличии подписанного информированного согласия, одобренного Локальным этическим комитетом.

2.4.1. Испытуемые

В исследование было включено 88 больных мужского пола, находившихся на лечении в отделении лечения больных алкоголизмом ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева», подписавшие добровольное информированное согласие, одобренное Локальным этическим комитетом, из которых было сформированы две группы: основная (ОГ) (48 пациентов диагнозом: алкогольная зависимость F10.25 и F10.26, течение которой было расценено как злокачественное – ЗА) и контрольная (КГ) (40 пациентов с диагнозом: алкогольная зависимость F10.25 и F10.26, течение которой было расценено как умеренно-прогредиентное – УПА). Критерием злокачественности являлась скорость формирования состояния

отмены алкоголя (СОА) – 2 года или менее с момента начала систематического (чаще 2 раз в неделю) употребления алкоголя [Бокий И.В., Удальцова М.С., 1981].

Критерии включения в исследование:

1. Мужской пол;
2. Европеоидная раса;
3. Возраст от 20 до 50 лет;
4. Соответствие критериям СЗА по МКБ-10 давностью не менее 1 года;
5. Наличие критерия злокачественности (для ОГ)/отсутствие критерия злокачественности (для КГ);
6. Купированный синдром отмены алкоголя (отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе);
7. Отсутствие текущего приема психотропных препаратов.

Критерии невключения в исследование:

1. Наличие зависимости от другого ПАВ, кроме алкоголя и никотина;
2. Сопутствующие заболевания психотического регистра (шизофрения, шизоаффективные и шизотипические расстройства, биполярное и монополярное аффективные расстройства);
3. Наличие выраженной соматической патологии.

2.4.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании

1. Структурированное интервью, разработанное для данного исследования, для оценки клинико-анамнестических характеристик пациентов. Оценивалось наличие наследственной отягощенности психической и аддиктивной патологией, характеристики клинической картины и течения алкогольной зависимости, включая ретроспективную оценку количества и качества ремиссий, наличие в анамнезе черепно-мозговых травм (ЧМТ) (количество и тяжесть). С помощью клинико-анамнестического интервью у ближайших родственников больного выявлялась информация, касающаяся особенностей раннего развития, отдаленных

факторов резидуального органического поражения головного мозга, в том числе, возникшего в пренатальном периоде и родах.

2. Шкала SNAP-IV (Swanson J. et al., 1992) для оценки признаков наличия в детстве СДВГ.

3. 16-факторный личностный опросник Кеттелла, форма С (16 PF Cattell R., 1970).

4. Тест Басса-Дарки в адаптации А.В. Батаршева (2005) для характеристики агрессивности.

2.4.3. Статистическая обработка

Для оценки различий между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для количественных признаков и точный критерий Фишера для качественных признаков. Кроме того, рассчитывали парные коэффициенты корреляции Спирмена и проводили факторный анализ (варимакс-вращение, метод главных компонент) психодиагностических данных. Число факторов определяли с помощью критерия Кайзера и критерия «каменистой осыпи» («scree-test»). Для каждого количественного признака рассчитывали: M – выборочное среднее, SE – стандартную ошибку среднего, p – уровень статистической достоверности различий. Для качественных признаков рассчитывали N – число больных с данным признаком и их процентное соотношение от выборки. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.4.4. Результаты

Анализ основных социальных и демографических показателей (уровень образования, трудовая занятость на момент включения в исследование, уровень дохода, семейный статус) достоверных различий между больными изучаемых групп не выявил, за исключением возраста и наличия детей. Больные группы ОГ оказались моложе, чем больные группы КГ ($M \pm SE$, $30,21 \pm 6,7$ года и $44,15 \pm 6,8$

года соответственно, $p < 0,01$), поэтому дальнейший статистический анализ данных проводился с поправкой на возраст, у больных ОГ чаще не было детей (53% – в ОГ против 15% – в КГ, $p < 0,05$), что вероятно, объясняется более молодым возрастом ОГ.

Оценка анамнестических данных по материалам структурированного опросника выявило, что у больных ОГ достоверно чаще, чем у КГ встречались факторы раннего поражения головного мозга – токсикоз второй половины беременности матери, недоношенность, осложненные роды, асфиксия плода (таблица 15).

Таблица 15 – Данные о наличии церебро-органической недостаточности

	Больные ЗА		Больные УПА	
	п	%	N	%
Токсикоз второй половины беременности	24	50,0***	3	7,5
Недоношенность	10	20,8**	2	5,0
Осложненные роды	34	70,8***	5	12,5
Асфиксия плода	35	72,9**	6	15
Не имеют ЧМТ в анамнезе	4	8,3***	18	45,0
1-2 ЧМТ легкой степени	10	20,8	8	20,0
3 и более ЧМТ легкой степени и/или 1-2 ЧМТ средней степени	32	66,7**	14	35,0
Имеют в анамнезе ЧМТ тяжелой степени	2	4,2**	0	0

Примечание: 1. п – количество больных; 2. Статистическая достоверность различий между группами (критерий Фишера): ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Этим пациентам в детстве были больше свойственны невнимательность, гиперактивность, повышенная агрессивность, склонность нарочно задирать других детей, негативизм, споры со взрослыми, непослушание. Данные, полученные с помощью шкалы SNAP-IV (таблица 16), выявляющей признаки дефицита внимания с гиперактивностью в детстве, позволяют подтвердить ранние признаки резидуально-органической недостаточности у больных со злокачественным течением алкоголизма: у больных ОГ средние оценки показателей «Невнимательность», «Гиперактивность» и «Оппозиционные расстройства» выше, чем у больных КГ. Еще одним фактором, вносящим вклад в коморбидную органическую патологию у больных со злокачественным течением

АЗ, были последствия ЧМТ. В ОГ ЧМТ средней степени тяжести или повторные ЧМТ легкой степени регистрировались значительно чаще, чем у больных КГ (таблица 16), кроме того у больных ОГ имелись тяжелые ЧМТ в анамнезе, чего не было отмечено в ОГ (при проведении анализа учитывались ЧМТ, перенесенные при уже сформировавшейся алкогольной зависимости) (Таблица 16). Клинической особенностью обследованных больных было то, что большинство из них не предъявляли каких-либо жалоб, связанных с ЧМТ. Только около 10% больных отмечали отчетливые отдаленные последствия ЧМТ в виде головных болей, метеотропности, нарушений памяти, астенических расстройств (физической и психической истощаемости, раздражительности, эмоциональной лабильности), вегетативных нарушений (тремор, потливость, тахикардия, усиленный дермографизм).

Однако, помимо клинически очерченной симптоматики, во взрослом возрасте последствия органического поражения головного мозга могут проявляться повышенной возбудимостью, раздражительностью, нетерпимостью и агрессивностью по отношению к окружающим. Рассмотрение результатов теста агрессивности Басса-Дарки (качественные и количественные характеристики агрессивности как индивидуального свойства личности больных СЗА) подтвердило данное утверждение. Согласно полученным данным, больные ОГ достоверно чаще, чем больные с неосложненным алкоголизмом, проявляют физическую агрессию по отношению к окружающим, у них более выражена подозрительность и обидчивость, а также враждебность по отношению к окружающим (таблица 16).

Возраст, в котором больные ОГ и КГ впервые попробовали алкоголь, и начало эпизодической алкоголизации существенно не различались (таблица 17). Статистически значимых различий в общей длительности СЗА у больных изучаемых групп так же не было.

Таблица 16 – Сравнительная психологическая характеристика больных со злокачественным и умеренным течением алкогольной зависимости

Шкалы	Больные ОГ		Больные КГ	
	М	SE	М	SE
Шкала SNAP-IV – «Невнимательность»	1,08*	0,51	0,82	0,40
Шкала SNAP-IV – «Гиперактивность»	1,04**	0,37	0,78	0,38
Шкала SNAP-IV – «Импульсивность»	0,74	0,46	0,64	0,48
Шкала SNAP-IV – «Оппозиционные расстройства»	1,00**	0,47	0,73	0,38
Тест Басса-Дарки – «Физическая агрессия»	6,50**	1,54	5,32	1,74
Тест Басса-Дарки – «Косвенная агрессия»	4,96	1,90	4,95	2,04
Тест Басса-Дарки – «Раздражение»	6,29*	2,36	5,42	1,75
Тест Басса-Дарки – «Негативизм»	2,96	1,35	2,89	1,23
Тест Басса-Дарки – «Обида»	5,25	1,73	4,84	1,28
Тест Басса-Дарки – «Подозрительность»	5,88**	1,63	4,21	2,27
Тест Басса-Дарки – «Вербальная агрессия»	8,04	2,43	8,53	2,29
Тест Басса-Дарки – «Чувство вины»	7,33	1,33	6,89	2,08
Тест Басса-Дарки – «Индекс враждебности»	11,17**	2,52	9,05	3,13
Тест Басса-Дарки – «Индекс агрессивности»	20,83	4,72	19,26	4,43

Примечание: Статистическая достоверность различий между группами (U-тест Манна-Уитни): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Анализ динамических характеристик формирования СЗА продемонстрировал, что статистически значимые различия между изучаемыми группами появляются уже на донозологическом этапе: в ОГ переход от эпизодической алкоголизации к систематической происходил быстрее, чем у больных КГ. Иллюстративным примером вклада фактора «органическое повреждение головного мозга» в злокачественное течение СЗА служат данные корреляционного анализа: в ОГ длительность формирования СОА отрицательно коррелирует с наличием ЧМТ в анамнезе (коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,726$; $p < 0,01$), в КГ взаимосвязи между скоростью формирования СОА и наличием ЧМТ в анамнезе не выявлено.

Данные, приведенные в таблице 17, свидетельствуют о высокой прогрессивности развития СЗА у больных ОГ – возраст начала систематической алкоголизации, утраты количественного контроля и защитного рвотного рефлексаразличаются незначительно. У больных КГ развитие заболевания идет постепенно и средний возраст начала систематической алкоголизации и утраты количественного контроля достоверно отличаются от таковых в группе ОГ (таблица 17).

Таблица 17 – Клинико-динамические характеристики формирования алкогольной зависимости в исследуемых группах

Показатели	Больные ЗА		Больные УПА	
	М	SE	М	SE
Возраст начала эпизодической алкоголизации (годы)	16,7	0,35	17,2	0,68
Возраст начала систематической алкоголизации (годы)	20,1**	1,12	25,8	2,8
Скорость формирования СОА (годы)	1,4***	0,24	5,2	0,83
Продолжительность заболевания (годы)	8,01	3,76	10,42	6,14
Возраст утраты количественного контроля (годы)	21,3**	1,26	32,7	3,8
Возраст утраты защитного рвотного рефлекса (годы)	21,7**	0,87	35,6	4,23
Возраст появления соматовегетативного компонента СОА (годы)	22,5**	2,3	33,4	6,02
Возраст появления психического компонента СОА (годы)	22,7**	2,9	34,2	5,73

Примечание: Статистическая достоверность различий между группами (U-тест Манна-Уитни): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

СОА у больных со злокачественным течением АЗ имел особенности, характерные для всей группы коморбидных больных: в ОГ реже, чем в КГ, встречалось преобладание соматовегетативного компонента, и наоборот, психический компонент в структуре СОА чаще встречался в ОГ, чем в КГ. В психический компонент включалось выраженное в СОА беспокойство, тревога, немотивированный страх, сниженный фон настроения, некоторые нарушения восприятия, идеи отношения, преследования, виновности и т.п. В то же время, в обеих группах встречались больные без выраженного преобладания одного из компонентов в структуре СОА. Оценка преобладающего компонента в структуре синдрома отмены алкоголя производилась на основе экспертного мнения лечащего врача.

Сравнительная оценка клинической картины СЗА выявила у больных со злокачественным течением характерные признаки, которые заключаются в достоверно более высокой частоте форм измененного опьянения, алкогольных палимпсестов и амнезий, по сравнению с КГ, что согласуется с данными литературы [Бохан Н.А., 1996; Семке В.А., 2000]. Обращает на себя внимание то, что различия между группами по частоте психотических эпизодов в опьянении отсутствовали (таблица 18).

Таблица 18 – Характеристики клинической картины синдрома алкогольной зависимости у больных со злокачественным и умеренно-прогредиентным течением

Клинические характеристики	Больные ЗА		Больные УПА	
	п	%	п	%
В СОА преобладает соматовегетативный компонент	14	28**	25	62
В СОА преобладает психический компонент	27	57**	7	18
В СОА нет выраженного преобладания одного из	7	15	8	20
Предпочитают слабоалкогольные напитки ($\leq 10\%$)	33	68**	15	37,5
Предпочитают среднекрепкие алкогольные напитки (10-	10	21,5*	13	31,5
Предпочитают крепкие алкогольные напитки ($\geq 30\%$)	5	10,5*	12	31
Имеются алкогольные палимпсесты	27	56,3**	14	35
Имеются алкогольные амнезии опьянения	18	37,5**	6	15
Психотические эпизоды в опьянении	2	4,1	1	2,5
Измененная форма опьянения	6	12,5**	0	0

Примечание: 1. п – количество больных; 2. Статистическая достоверность различий между группами (критерий Фишера): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Сопоставление предпочитаемых алкогольных напитков в изучаемых группах выявило, что большинство больных со злокачественным течением СЗА предпочитают слабоалкогольные напитки крепостью до 10%, немногие отдают предпочтение алкоголю средней крепости и лишь для 10,5% больных ОГ алкогольным напитком выбора является крепкий алкоголь. В КГ больных предпочтения между слабоалкогольными напитками (до 10%), алкоголем крепостью от 10 до 30% и крепким алкоголем свыше 30% распределились равномерно.

Оценка начальной и актуальной толерантности (в пересчете к 40% этанолу) продемонстрировала отсутствие значимых различий между ОГ и КГ, при этом максимальная толерантность оказалась достоверно выше в группе больных со злокачественным течением алкогольной зависимости. Данное противоречие между предпочтением слабоалкогольными напитками, с одной стороны, и высокой толерантностью, с другой стороны, объясняется тем, что для большинства больных со злокачественным течением СЗА характерно дробное в течение дня потребление алкогольных напитков.

Злокачественный характер течения СЗА в ОГ был подтвержден и статистически достоверными различиями в длительности ремиссий, как

наступавших в результате лечения (терапевтических), так и спонтанных. В КГ средний показатель суммарной продолжительности периодов трезвости, наступивших после обращения за медицинской помощью, более чем в четыре раза превышал аналогичный показатель в ОГ (таблица 19). Суммарный показатель для периодов трезвости без предшествующей медицинской помощи («спонтанные ремиссии») в группе больных со злокачественным течением СЗА меньше в 9 раз по сравнению с больными КГ (таблица 19).

Таблица 19 – Характеристики течения алкогольной зависимости

Клинические характеристики	Больные ЗА		Больные УПА	
	М	SE	М	SE
Продолжительность терапевтических ремиссий (годы)	1,2**	0,4	5,8	2,3
Продолжительность спонтанных ремиссий (годы)	0,3**	0,1	2,7	1,8
Начальная толерантность к водке с 40% этанола (граммы)	300	135	220	80
Максимальная толерантность (в граммах 40% этанола)	1115*	400	980	310
Актуальная толерантность (в граммах 40% этанола)	720	270	640	190

Примечание: Статистическая достоверность различий между группами (U-тест Манна-Уитни): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Общее представление о структуре личности больных изучаемых групп дает тест Кеттелла (среднегрупповые данные представлены на рисунке 4). Необходимо подчеркнуть, что усредненные групповые профили не отражают индивидуальные характеристики больных той или иной группы, а лишь дают обобщенное представление о типичных различиях между группами в целом.

По данным теста Кеттелла (рисунок 4) больные ОГ имели достоверно более низкие оценки, по сравнению с больными КГ, по таким факторам как: фактор В (способность к абстрактному мышлению), фактор С (эмоциональная зрелость), фактор G (способность соблюдать правила, следовать социальным нормам), а также фактор Q₃ (развитость самоконтроля).

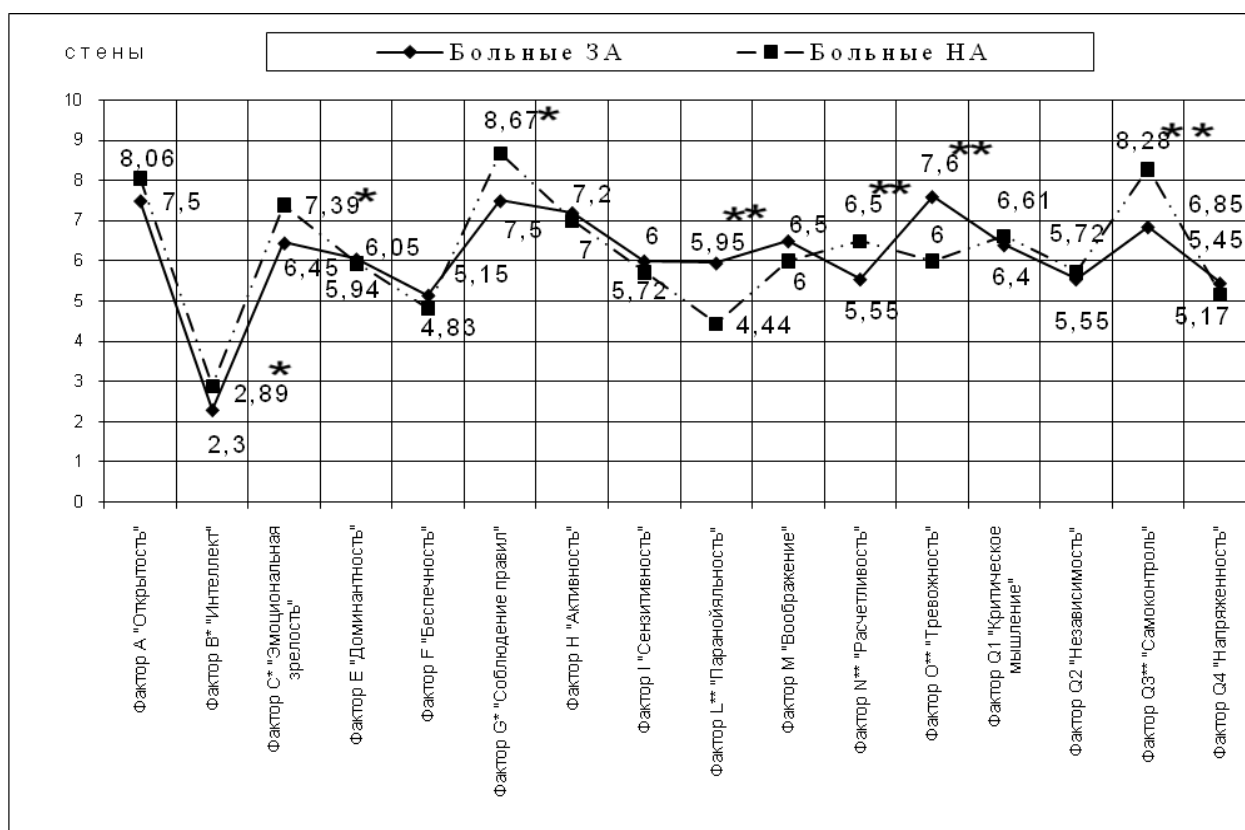


Рисунок 4 – Усредненные групповые профили больных изучаемых групп (тест Кеттелла 16PF)

Примечание: Статистическая достоверность различий между группами (U-тест Манна-Уитни): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Кроме того, больные ОГ имели достоверно более высокие показатели, по сравнению с больными УПА, по таким факторам как: фактор L (настороженность, подозрительность и предубежденность в межличностных контактах), фактор N (грубость, прямолинейность, низкие способности к дипломатии) и фактор О (тревожность, неуверенность в себе).

С целью выделения скрытых факторов в массиве данных, полученных в группе больных ЗА, был проведен факторный анализ данных, полученных с помощью теста Кеттелла. В результате были выделены 2 наиболее значимых фактора: первый фактор составили следующие показатели теста Кеттелла: E+, G-, H+, L+ и Q3- – он получил условное название «фактор эксплозивности» (ФЭ). Второй фактор составили другие показатели теста Кеттелла: C-, E-, H-, L-, O+ и Q2- – он был обозначен как «фактор астеничности» (ФА).

ФЭ характеризовали следующие индивидуально-психологические составляющие: нечувствительность к угрозе, решительность, тяга к риску и острым ощущениям, склонность к авантюрам, быстрое забывание неудач без надлежащих выводов, упрямство, стремление к самоутверждению и независимости, игнорирование социальных условностей и авторитетов, подверженность бурным аффектам и сильным колебаниям настроения, ревнивость, склонность к соперничеству, отсутствие заботы о будущем и планирования жизненной перспективы.

ФА характеризовали такие индивидуально-психологические показатели, как слабоволие, дефицит внутренних регуляторов поведения, озабоченность, склонность все усложнять, ригидность, жесткое следование привычкам, невозможность быстро принимать решения в конкретной ситуации, частая фрустрированность, напряженность, эмоциональная неустойчивость с преобладанием пониженного настроения.

По каждому из выявленных факторов для каждого больного ОГ было рассчитано факторное значение, что позволило разделить ОГ на 2 подгруппы. В первую вошло 25 больных (52%), у которых значения ФЭ превышали средние нормализованные, вторую составили 23 человека (48%), у которых значения ФА превышали средние нормализованные. Между показателями ФЭ и ФА существовала обратная корреляционная связь (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = -0,89$, $p < 0,0001$) – для пациентов с высокими значениями ФЭ были характерны низкие значения ФА, и наоборот – пациенты с высокими значениями ФА имели низкие значения ФЭ.

2.4.4.1. Варианты течения злокачественного алкоголизма

Анализ полученных данных показал ряд статистически значимых различий между выделенными подгруппами больных со злокачественным течением СЗА.

Первая подгруппа (ФЭ) характеризовалась высокой начальной толерантностью к алкоголю – в среднем $0,3 \pm 0,01$ литра ($M \pm SE$) в пересчете на

40% алкоголь, в то время как больные, составившие подгруппу ФА, характеризовались низкой или средней начальной толерантностью к алкоголю – в среднем $0,2 \pm 0,02$ литра в пересчете на 40% алкоголь ($p = 0,04$). Также обнаружены различия в протекании СОА при разных вариантах злокачественного алкоголизма. У больных подгруппы ФА достоверно чаще в структуре СОА преобладает психический компонент – у 14 больных (60,9%), в подгруппе ФЭ – у 5 больных (20%) ($p = 0,03$). Больные подгруппы ФЭ, по сравнению с больными подгруппы ФА, имели большее количество ЧМТ в анамнезе, в том числе тяжелых: среднее количество ЧМТ составило $3,92 \pm 0,4$ против $1,5 \pm 0,1$ ($M \pm SE$) соответственно ($p = 0,036$), а также большее количество случаев наследственной отягощенности психическими заболеваниями – 14 человек (56%) в подгруппе ФЭ против 8 человек (35%) в подгруппе ФА ($p = 0,04$). У больных подгруппы ФА по сравнению с больными подгруппы ФЭ имелось большее количество признаков патологии беременности матери: совокупные средние значения (по 1 баллу за присутствие признака) по таким показателям, как токсикоз второй половины беременности, недоношенность, осложненные роды и асфиксия плода, составили $3,2 \pm 0,09$ баллов и $1,8 \pm 0,2$ баллов ($M \pm SE$) соответственно ($p = 0,048$). Больные, составившие подгруппу ФЭ, имели менее длительные спонтанные ремиссии по сравнению с больными, составившими подгруппу ФА – средние показатели составили $1,3 \pm 0,07$ месяцев и $4,8 \pm 0,2$ месяцев ($M \pm SE$) соответственно ($p = 0,04$). Относительно терапевтических ремиссий следует отметить, что больные подгруппы ФЭ, по сравнению с больными подгруппы ФА, лучше выдерживали сроки, регламентируемые процедурой плацебо-опосредованной суггестии – $7,2 \pm 0,09$ месяцев и $5,6 \pm 0,4$ месяцев соответственно ($p = 0,05$).

Таким образом, на основании результатов, полученных с помощью факторного анализа, можно выделить два различных клинических варианта ЗА – эксплозивный и астенический. Данные варианты течения ЗА имеют общую нозологическую основу, проявляющуюся в быстром возникновении физической зависимости – формировании СОА в короткие сроки от начала систематического пьянства. При этом для *эксплозивного* варианта ЗА характерно наличие

множественных ЧМТ в анамнезе, высокие показатели начальной толерантности к алкоголю, короткие спонтанные ремиссии или их отсутствие, хороший ответ на плацебо-опосредованную суггестию в рамках терапевтических ремиссий. Для *астенического* варианта ЗА характерны низкие или средние уровни начальной толерантности к алкоголю, наследственная отягощенность психическими заболеваниями, наличие признаков антенатального и интранатального повреждения центральной нервной системы.

Вне зависимости от клинического варианта, алкогольная зависимость, осложненная органическим поражением головного мозга, имеет злокачественное течение.

2.5. Алгоритм дифференциальной диагностики первичных психических расстройств у больных с синдромом алкогольной зависимости

По данным, полученным при проведении корреляционного анализа, были построены регрессионные модели [Рыбакова К.В., 2018]. Прогнозируемая достоверность моделей была проверена и подтверждена с помощью логистического регрессионного анализа. Учитывая полученные данные о вероятности принадлежности пациентов к одной из исследуемых групп, был построен алгоритм дифференциальной диагностики первичных психических расстройств, сопутствующих алкогольной зависимости (рисунок 5).

На представленной схеме цифрами обозначены клиничко-анамнестические признаки, которые по результатам проведенной статистической обработки (логистический регрессионный анализ), были выделены как параметры, значимые для диагностики данной группы пациентов. Строка, относящаяся к каждому клиничко-анамнестическому признаку (феномены в рамках на одном уровне с цифрой), содержит его возможные варианты. Линиями одного типа объединяются сочетания признаков, присущих конкретной нозологии. Стрелками указана последовательность проведения диагностики. Логическим завершением схемы является установление первичного коморбидного расстройства, при наличии которого возможно определенное сочетание симптомов алкогольной зависимости.

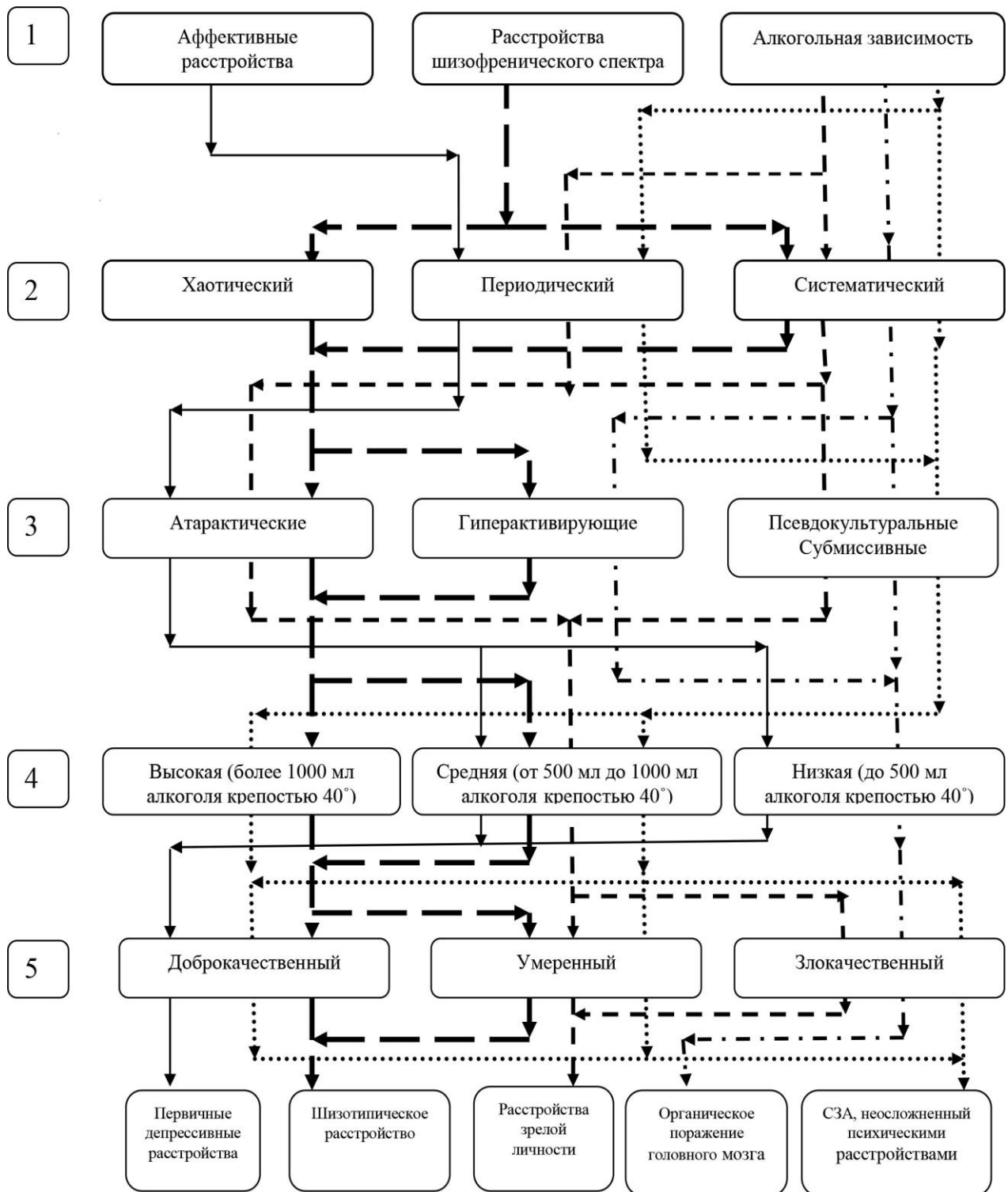


Рисунок 5 – Схема проведения дифференциальной диагностики коморбидных синдрому зависимости от алкоголя психических расстройств

ГЛАВА 3. КАЧЕСТВО РЕМИССИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ, НЕОСЛОЖНЕННОГО ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

3.1. Комплексная оценка качества ремиссии у больных с синдромом зависимости от алкоголя

Дизайн исследования – комплексное проспективное когортное.

В качестве основных компонентов, характеризующих качество ремиссии и подлежащих динамической оценке, были выбраны: уровень тяжести психопатологических расстройств в ремиссии, социальное функционирование и субъективная оценка восприятия качества жизни. Для выявления предикторов длительности ремиссии, помимо вышеперечисленных критериев, дополнительно оценке подлежали личностные особенности пациентов и общая тяжесть алкогольной зависимости.

3.1.1. Испытуемые

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

В исследование было включено 88 мужчин и женщин, прошедших стационарную детоксикацию в наркологическом отделении.

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 70 лет.
2. Соответствие критериям СЗА по МКБ-10 давностью не менее 1 года.
3. Купированный синдром отмены алкоголя.
4. Воздержание от употребления алкоголя не менее 10 дней.
5. Наличие контактного номера телефона (для осуществления качественного динамического наблюдения – соблюдение графика визитов в клинику с частотой 1 раз в 3 месяца в течение года).

Критерии невключения:

1. Наличие выраженного органического поражения головного мозга, психотического состояния (любой этиологии), шизофрении, шизотипического и бредовых расстройств, аффективных расстройств настроения, эпилепсии.
2. Наличие хронического соматического заболевания в стадии декомпенсации.
3. Наличие иной, кроме алкогольной, химической зависимости, кроме зависимости от табака.

Критерии исключения из исследования

Больные исключались из исследования в случае рецидива алкогольной зависимости, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного (запойного) пьянства – 3-х и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно международным стандартам «тяжелое пьянство» – 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин и 4 и более – для женщин).

3.1.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании

1 блок – оценка психического статуса проводилась с помощью трех объективных и четырех самооценочных (дополнительных) шкал.

Основные шкалы:

1. Шкала квантифицированной оценки выраженности психопатологических расстройств. Шкала была специально разработанная для данного исследования. По этой шкале проводилась балльная оценка 12 клинических характеристик, в число которых были включены: компоненты патологического влечения к алкоголю (ПВА), критика к болезни, установка на трезвость, депрессия, тревога, дисфория, астения, проявления психоорганического синдрома и психопатоподобных нарушений. Интерпретационные интервалы интегрального показателя шкалы позволяют оценить уровень выраженности (тяжести) в ремиссии психопатологических расстройств по следующей градации:

- показатели, близкие к нормативным – 0 баллов;

- легкая степень выраженности – 1 балл;
- средняя и тяжелая степень выраженности – 2 балла.

2. Шкала общего клинического впечатления (ШОКВ) (Guy W., 1976) применялась для оценки тенденций динамики состояния и общей интегральной оценки клинического статуса с учетом таких психопатологических феноменов как ангедония, апатия, невротические и ипохондрические расстройства.

3. Клиническая шкала оценки патологического влечения к алкоголю (ПВА) В.Б. Альтшулера (Альтшуллер В.Б., 1996) была использована для комплексного анализа эмоционального, идеаторного, поведенческого и вегетативного компонентов ПВА.

Самооценочные психометрические методики, применявшиеся в дополнение к клинической оценке для объективизации данных и выявления субклинических расстройств:

1. Обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю (ОКШВА) [Anton R.F. et al., 1996], предназначенная для самооценки пациентом различных проявлений влечения к алкоголю за последнюю неделю.

2. Шкала депрессии Бека [Beck A.T. et al., 1961] была использована, так как при относительно невысоком уровне депрессии самооценочные шкалы могут быть чувствительнее, чем клинический метод.

3. Шкала тревоги Спилбергера [Spilberger C.D. et al., 1970] применялась для оценки реактивной тревоги и личностной тревожности у больных СЗА на этапах становления ремиссии.

4. Шкала анозогнозии М.В. Деминой [Демина М.В., 2005] позволяла осуществлять квантифицированную оценку анозогнозии (отрицания болезни) в динамике становления ремиссии.

2 блок – оценка социального функционирования.

Успешность социального функционирования у больных СЗА в ремиссии является важной характеристикой их реадаптации в условиях трезвого образа жизни. Нарушение функционирования больных в различных сферах жизнедеятельности и, как следствие, социальная дезадаптация отражает обычно

тяжесть течения зависимости от алкоголя. В ремиссии восстановление социального статуса, своей позитивной социальной роли требует от больного изменения его взаимодействия с окружающей средой.

1. Шкала показателей социального функционирования у больных с синдромом зависимости Е.О.Бойко [Бойко Е.О., 2009], которая количественно оценивает уровень социального функционирования в таких сферах, как трудовая деятельность, семейные отношения, контакты с друзьями и знакомыми, самообслуживание, структурирование свободного времени.

3 блок – оценка восприятия качества жизни больными СЗА в ремиссии.

Субъективное восприятие качества жизни (КЖ) больными СЗА в ремиссии является важной характеристикой личностно-психологической реадaptации в условиях лишения алкоголя, который играл для ряда пациентов роль своеобразного «адаптогена». В ремиссии в наибольшей степени раскрываются содержательная, социальная и нормативно-ценностная стороны аддиктивного поведения, вследствие возможного проявления депривации потребностей, которые удовлетворялись больным благодаря воздействию алкоголя. КЖ важный диагностический критерий, представляющий субъективный взгляд пациента на проблему, информацию об его жизненной ситуации

1. Шкала ВОЗКЖ-100 использовалась для оценки КЖ у больных СЗА в ремиссии. Шкала позволяет оценить структуру восприятия индивидом своего физического и психологического состояния, уровня независимости, межличностных отношений и личных убеждений. Оценке подлежали 6 крупных сфер КЖ:

– *Физическая сфера*: Физическая боль и дискомфорт. Жизненная активность, энергия и усталость. Сон и отдых.

– *Психологическая сфера*: Положительные эмоции. Мышление, обучаемость, память и концентрация (познавательные функции). Самооценка. Образ тела и внешность. Отрицательные эмоции.

– *Уровень независимости*: Подвижность. Способность выполнять повседневные дела. Зависимость от лекарств и лечения. Способность к работе.

– *Социальные отношения*: Личные отношения. Практическая социальная поддержка. Сексуальная активность.

– *Окружающая среда*: Физическая безопасность и защищенность. Окружающая среда дома. Финансовые ресурсы. Медицинская и социальная помощь (доступность и качество). Возможности для приобретения новой информации и навыков. Возможности для отдыха и развлечений и их использование. Окружающая среда вокруг (загрязненность, шум, климат, привлекательность). Транспорт.

– *Духовная сфера*: Духовность, религия, личные убеждения.

2. Прямая оценка КЖ проводилась по ответам пациентов на 4 «глобальных вопроса»: касающихся удовлетворенности КЖ (прямая оценка КЖ).

Оценка КЖ по 4 глобальным вопросам определяется как простая сумма из 4-х слагаемых. Результаты исследования по шкале позволяют оценить не только удовлетворенность респондента различными аспектами жизни, но его реальные возможности совладания с жизненными трудностями и проблемами в условиях лишения привычного «адаптогена».

3. Оценка соматической коморбидности.

Помимо социальной дезадаптации следствием хронической алкогольной интоксикации являются многочисленные висцеральные изменения, которые могут оказывать существенное влияние на общее состояние и удовлетворенность качеством жизни больных. Фактор общей соматической патологии, вызванной хронической алкогольной интоксикацией, обозначается как индекс алкогольной соматической коморбидности [Malet L. et al., 2006] и измеряется количественно. В данном исследовании за индекс алкогольной соматической коморбидности было принято общее суммарное количество диагностированных соматических заболеваний, явившихся следствием с хронической алкогольной интоксикацией. К ассоциированным с алкоголизацией заболеваниям были отнесены гепатопанкреатит (гепатит, стеатоз или цирроз), атрофический гастрит, кардиальная патология (гипертензия, кардиомиопатия), неврологические поражения (полинейропатия и др).

4 блок – личностные особенности пациентов исследовались с помощью трех шкал:

1. *16-факторный тест Кеттелла* [Cattell R.D., 1970]. Опросник предназначен для измерения личностных свойств, отражающих относительно устойчивые способы взаимодействия человека с окружающим миром и самим собой. Выявляются эмоциональные, коммуникативные, интеллектуальные свойства, а также свойства саморегуляции.

2. *Личностный опросник Леонгарда* [Леонгард К., 1981]. Опросник включает в себя 88 вопросов и состоит из 10 шкал, соответствующих определенным акцентуациям характера.

3. *Методика определения копинг-стратегии Е.Найм* [Вассерман Л.И. с соавт., 2009] скрининговая методика, позволяющая исследовать 26 ситуационно-специфических вариантов поведения преодоления стрессовых ситуаций, распределенных в соответствии с тремя основными сферами психической деятельности на когнитивный, эмоциональный и поведенческий компоненты.

5 блок – общая оценка тяжести алкогольной зависимости по А.Г. Гофману [Гофман А.Г., 1998] учитывала степень прогрессивности заболевания, наличие личностных изменений, тяжесть алкогольного абстинентного синдрома.

Весь комплекс диагностических инструментов использовался при включении в исследование и далее 1 раз в три месяца в течение года.

3.1.3. Интегральная оценка качества ремиссии

Заключение о типе качества ремиссии проводилось на основании интегральной оценки полученных показателей.

Ремиссия оценивалась как компенсированная:

1) при отсутствии нарушений по шкале комплексной оценки психопатологических расстройств (0-5 баллов);

2) показателях шкалы ОКВ соответствующих 1-2 баллам;

3) стабильном социальном функционировании (0-10 баллов);

4) положительных, на уровне хорошей нормы субъективных оценках восприятия качества жизни (свыше 210 баллов).

Ремиссия характеризовалась как субкомпенсированная:

1) при сохранении психопатологических расстройств легкой степени выраженности (6-11 баллов по квантифицированной шкале);

2) 3 балла по шкале ОКВ;

3) среднем уровне социального функционирования (11-20 баллов);

4) субъективное восприятия КЖ в диапазоне 133-210 баллов по шкале ВОЗ КЖ-100.

Тип ремиссии считался некомпенсированным:

1) при сохранении психопатологических расстройств, оцениваемых свыше 12 баллов по квантифицированной шкале;

2) 4 и более баллов по шкале ОКВ;

3) низком уровне социального функционирования (21 и более баллов);

4) плохом качестве жизни (меньше 133 баллов по шкале ВОЗ КЖ-100).

3.1.4. Статистическая обработка

Для ведения базы данных с информацией обо всех пациентах и каждом их визите, а также для статистического анализа данных использовался статистический пакет SPSS. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована, персональные данные нигде не упоминались, кроме формы информированного согласия.

В качестве статистических характеристик были рассчитаны средние, стандартные ошибки и среднеквадратичные отклонения. Для качественных признаков были подсчитаны частоты и процентные соотношения. Сравнение результатов для количественных показателей между визитами проводили с помощью дисперсионного анализа с повторениями (ANOVA repeated measures). Для сравнения качественных признаков применялся точный критерий Фишера. В качестве меры связи между показателями был применен коэффициент корреляции

Пирсона. Для выявления однородных групп пациентов был проведен двухэтапный кластерный анализ. В качестве переменных были использованы следующие показатели: частота ПВА, клиническая оценка тревоги, клиническая оценка депрессии, установка на трезвость, качество жизни по 4 «глобальным вопросам», общее качество жизни, обсессивно-компульсивная шкала ПВА, выраженность ПВА по шкале Альтшулера, реактивная тревожность по шкале Спилбергера, личностная тревожность по шкале Спилбергера, депрессия по шкале Бека. Показатели измерялись после месяца прекращения употребления алкоголя и далее через 3, 6 и 12 месяцев.

Для анализа влияния различных показателей на длительность ремиссии были построены модели линейной регрессии и логистической регрессии.

Различия рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$.

3.2. Результаты

3.2.1. Выбывание из исследования

Из 88 больных СЗА, включенных в проспективное когортное исследование, в период наблюдения трое переехали в другой город, пятеро больных отказались от наблюдения в первые полгода. Таким образом, в статистический анализ было включено 80 больных. Через 3 месяца наблюдений рецидив заболевания наступил у 24 пациентов (30%), через 6 месяцев в группе наблюдения оставалось 45 больных (56% от исходной группы). Годовая ремиссия сохранялась у 27 больных СЗА, что составило 34% от общего числа больных, включенных в исследование.

3.2.2. Общая характеристика группы

В статистическую обработку было включено 80 больных СЗА (56 мужчин – 70% и 24 женщины – 30%), средний возраст которых составил 47 ± 1 год. Давность формирования СОА до 5 лет имела место у 27 больных (34%), от 6 до 10

лет – у 29 человек (36%), и более 10 лет у 24 больных (30%). Тип течения СЗА у 31 больного (39%) был определен как умеренно-прогредиентный, у 49 человек (61%) был диагностирован выражено-прогредиентный тип течения СЗА. Наиболее частой формой употребления алкоголя у обследованных больных была псевдозапойная – 51% (41 пациент). Постоянная форма употребления алкоголя отмечалась у 28% (22 пациента), у 20% (16 пациентов) была диагностирована перемежающаяся форма, и у 1 пациента (1%) установлено употребление алкоголя по типу истинных запоев.

3.2.3. Динамика показателей, характеризующих психическое состояние

3.2.3.1. Оценка психического состояния по шкале квантифицированной оценки выраженности психопатологических расстройств и шкале общего клинического впечатления

3.2.3.1.1. Срок ремиссии 1-3 месяца

По шкале общего клинического впечатления в периоде 3-х месяцев ремиссии значительное улучшение и нормализация психического состояния отмечалась лишь у 26% больных, легкий уровень психических нарушений сохранялся у 46% больных, умеренный уровень нарушений – у 27% больных. По шкале квантифицированной оценки психического состояния наиболее часто в этом периоде ремиссии наблюдались дисфорические реакции, возникающие в рамках психоорганического синдрома или в структуре поведенческих расстройств (39 больных, 49%). У 32 больных (40%) выявлялись астенические нарушения.

3.2.3.1.2. Ремиссия 4-6 месяцев

В период ремиссии 4-6 месяцев отмечалась положительная динамика психического состояния. Значительное улучшение с приближением к норме показателей состояния по шкале общего клинического впечатления отмечалось у

27 больных (48%), легкие нарушения – у 18 больных (32%) и умеренные нарушения – у 11 больных (20%). По сравнению с начальным периодом изменение соотношений участников с различными психическими состояниями по данной шкале было статистически значимым ($p = 0,034$, точный критерий Фишера). По шкале квантифицированной оценки психического состояния дисфорические расстройства сохранялись у 13 больных (23%), что статистически значимо отличается от исходного соотношения ($p = 0,004$), частота астенических нарушений (выявлены у 18 больных; 32%) по сравнению с исходным состоянием изменялась в данный период незначимо ($p = 0,372$).

3.2.3.1.3. Ремиссия 7-12 месяцев

Во втором полугодии ремиссии прослеживались отчетливые тенденции к редукции психопатологических расстройств. Выраженное статистически значимое ($p < 0,001$, точный критерий Фишера) улучшение по шкале общего клинического впечатления состояние отмечалось у 20 больных (73%), у остальных 7 участников (27%) был диагностирован легкий уровень нарушений. При общей стабилизации психического состояния у пациентов в этот период, были выделены инертные синдромы: дисфорический и астенический, купировавшиеся незначительно. Дисфорические расстройства были выявлены у 11 больных (41%; изменения по сравнению с начальным периодом статистически не значимы: $p = 0,510$, точный критерий Фишера). Астенические нарушения сохранялись у 9 больных (33%) (шкала квантифицированной оценки психического состояния), изменение также статистически не значимо: $p = 0,649$.

3.2.3.2. Клиническая шкала оценки ПВА В.Б. Альтшуллера

3.2.3.2.1. Срок ремиссии 1-3 месяца

Ведущими компонентами ПВА по шкале В.Б. Альтшуллера в этот период были аффективный (был выявлен у 64 больных, 80%) и вегетативный (выявлен у

66 больных, 83%). Идеаторный компонент ПВА выявлялся у 51 больного (64%). Поведенческий компонент ПВА был представлен у 21 больного (26%).

3.2.3.2.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев

На сроке ремиссии 4-6 месяцев произошла значительная редукция вегетативного и поведенческого компонента ПВА. Вегетативный компонент ПВА по шкале В.Б.Альтшуллера был диагностирован у 30 больных (54%; по отношению к начальному периоду изменение статистически значимо: $p < 0,001$), поведенческий – у 5 больных, что составило 9% (к начальному периоду изменения статистически значимы: $p = 0,014$). Распространенность аффективного и идеаторного компонента ПВА снижалась в меньшей степени, хотя и статистически достоверно. Аффективный компонент ПВА сохранялся у 35 больных (62%; $p = 0,031$), идеаторный у 24 больных (43%; $p = 0,022$).

С увеличением срока ремиссии интегральный уровень выраженности ПВА по шкале В.Б.Альтшуллера статистически значимо снижался (таблица 20).

Таблица 20 – Динамика психометрических показателей в баллах в течение первого года ремиссии

Психометрические показатели (в баллах; $M \pm m$)	Сроки ремиссии		
	1-3 месяца	4-6 месяцев	7-12 месяцев
ПВА по шкале Альтшуллера	3,44 $\pm$ 1,94	2,48 $\pm$ 1,96*	1,63 $\pm$ 1,71*
ПВА по ОКШВА	1,86 $\pm$ 2,36	1,08 $\pm$ 1,30*	0,80 $\pm$ 1,61 *
Депрессия по шкале Бека	8,35 $\pm$ 5,92	6,78 $\pm$ 4,87	5,63 $\pm$ 4,40*
Реактивная тревога по шкале Спилбергера	37,51 $\pm$ 8,31	36,63 $\pm$ 8,63	34,33 $\pm$ 6,10
Анозогнозия по шкале Деминой	26,90 $\pm$ 6,68	25,74 $\pm$ 6,06	23,23 $\pm$ 3,99*

Примечания: 1. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратическое отклонение. 2. * – достоверность различий по данным дисперсионного анализа: $p < 0,05$ по отношению к периоду 1-3 месяца.

3.2.3.2.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев

Во втором полугодии ремиссии статистически значимой редукции подверглись идеаторный и вегетативный компоненты ПВА: вегетативный компонент был выявлен у 15 больных (56%, $p = 0,001$), идеаторный компонент диагностировался у 7 больных (26%, $p = 0,001$). Аффективный компонент ПВА сохранялся у 17 больных (63%; по отношению к начальному периоду изменения статистически не значимы: $p = 0,117$, точный критерий Фишера), поведенческий компонент – у 2 больных (7%; $p = 0,056$).

Несмотря на снижение отдельных компонентов ПВА во втором полугодии ремиссии достоверных различий в уровне интенсивности ПВА между периодом 4-6 месяцев ремиссии и периодом 7-12 месяцев обнаружено не было (Таблица 20).

На протяжении всего периода наблюдения выраженность ПВА по шкале Альтшулера находилась в статистически значимой взаимосвязи с астеническими нарушениями, диагностированными по шкале квантифицированной оценки психопатологических расстройств. Коэффициенты корреляции Пирсона составили: для срока ремиссии 1 месяц $R = 0,366$ ($p = 0,001$), для срока ремиссии 3 месяца $R = 0,411$ ($p < 0,001$), для срока ремиссии 6 месяцев $R = 0,425$ ($p = 0,002$), для срока ремиссии 12 месяцев $R = 0,632$ ($p < 0,001$).

3.2.3.3. Обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю (ОКШВА)

3.2.3.3.1. Срок ремиссии 1-3 месяца

В первые месяцы после выписки из клиники у 56% пациентов сохранялись эпизоды идеаторных проявлений ПВА по обсессивно-компульсивной шкале ПВА. Они проявлялись в виде мыслей и воспоминаний, связанных с алкоголем, чаще всего в провоцирующих алкоголизацию ситуациях, а также на фоне усталости, эмоционального напряжения, или, наоборот, эмоционального подъема (в случаях удачи, успеха). Периодические сновидения алкогольного содержания отмечались

у 22 больных (27%), у которых при описании сюжетов сновидений наблюдались заметные вегетативные реакции, эмоциональное и мимическое оживление.

3.2.3.3.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев

Эпизодические проявления ПВА сохранялись у 26 больных (46%), то есть частота их возникновения снижалась незначимо по сравнению с периодом 1-3 месяца ($p = 0,124$; точный критерий Фишера).

3.2.3.3.3.Срок ремиссии 7-12 месяцев

Период ремиссии более 6 месяцев характеризовался отсутствием значимых изменений частоты ПВА по сравнению с периодом 1-3 месяца. Проявления ПВА по обсессивно-компульсивной шкале в этот период отмечались у 13 больных (48%, $p = 0,062$).

Динамика интенсивности ПВА в баллах по обсессивно-компульсивной шкале на этапах становления ремиссии представлена в таблице 27. Как видно из представленных данных, выраженность ПВА снижается на сроке ремиссии 4-6 месяцев по сравнению с начальным (1-3 месяца) периодом ремиссии. Во втором полугодии ремиссии (7-12 месяцев) по сравнению с периодом ремиссии 4-6 месяцев достоверных изменений показателя ПВА по шкале ОКШВА отмечено не было.

3.2.3.4. Шкала депрессии Бека и клиническая врачебная оценка депрессивных расстройств

3.2.3.4.1. Срок ремиссии 1-3 месяца

По шкале клинической врачебной оценки депрессивные расстройства в этот срок ремиссии диагностировались у 17 больных (21%). Шкала депрессии Бека

была более чувствительной, при ее использовании депрессивные расстройства выявлялись у 27 больных (34%).

3.2.3.4.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев

Достоверных различий в выраженности и частоте депрессивных расстройств по сравнению с предыдущим периодом обнаружено не было. Клинически очерченные депрессивные нарушения диагностировались у 9 больных (18%), депрессивные расстройства, преимущественно легкой степени выраженности, по шкале Бека определялись у 14 больных (28%).

3.2.3.4.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев

По объективным врачебным оценкам депрессивные состояния наблюдались лишь у 4 больных (13%), по шкале депрессии Бека симптомы депрессии были выявлены у 6 больных (20%). Во втором полугодии ремиссии снижение частоты аффективных расстройств не достигало статистически значимого уровня: для клинической оценки $p = 0,424$, для депрессии по шкале Бека $p = 0,242$ (точный критерий Фишера).

Динамика уровня депрессии в период наблюдения по шкале Бека представлена выше, в таблице 20. Достоверное снижение данного показателя происходило только во втором полугодии ремиссии.

Коэффициент корреляции Пирсона между тяжестью депрессии по шкале Бека и выраженностью ПВА по шкале В.Б. Альтшулера на протяжении всего периода наблюдения был статистически значим и составил за период 1-3 месяца: $R = 0,417$ ($p < 0,001$), за период 4-6 месяцев: $R = 0,655$ ($p < 0,001$), за период 9-12 месяцев: $R = 0,751$ ($p < 0,001$). Коэффициент корреляции Пирсона между выраженностью депрессии по шкале Бека и ПВА по обсессивно-компульсивной шкале был статистически значим только в первом полугодии ремиссии: период 1-3 месяца – $R = 0,398$ ($p < 0,001$), период 4-6 месяцев – $R = 0,387$ ($p = 0,006$), период 9-12 месяцев – $R = 0,336$ ($p = 0,07$).

3.2.3.5. Шкала тревоги Спилбергера и клиническая врачебная оценка тревожных расстройств

3.2.3.5.1. Срок ремиссии 1-3 месяца

Клинически очерченные тревожные расстройства были обнаружены у 36 больных (45%), в то время как при использовании шкалы Спилбергера повышенная реактивная тревога определялась у 63 больных (79%). Подобное расхождение может объясняться стертым, субклиническим уровнем тревожных расстройств у части больных СЗА в ремиссии.

3.2.3.5.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев

По объективным врачебным оценкам тревожные расстройства легкой и умеренной степени выраженности сохранялись у 15 больных (30%), а по шкале Спилбергера повышенная реактивная тревога диагностировалась у 38 больных (76%), что статистически значимо не отличалось от значений в предыдущем периоде.

3.2.3.5.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев

Тревожные расстройства по объективной врачебной оценке были обнаружены у 9 больных (30%), повышенный уровень реактивной тревоги по шкале Спилбергера был выявлен у 23 больных (77%). Изменения распространенности тревожных расстройств данного периода также не достигали статистически значимого уровня.

Динамика выраженности реактивной тревоги и ситуативной тревожности в изучаемой когорте представлена в таблице 20. Снижение данного показателя в ходе ремиссии не достигало статистически достоверного уровня.

3.2.3.6. Шкала анозогнозии М.В. Деминой.

3.2.3.6.1. Срок ремиссии 1-3 месяца

Особенностью раннего периода становления ремиссии была сохраняющаяся анозогнозия, высокий уровень которой являлся предиктором рецидива СЗА (таблица 21).

Таблица 21 – Влияние уровня анозогнозии по шкале М.В. Деминой на наступление события «рецидив»

Период наблюдения	N	Уровень анозогнозии по шкале М.В. Деминой в баллах		Уровень значимости (критерий Стьюдента)
		Рецидив	Ремиссия	
1-3 месяца	80	29,75±8,36	23,75±4,51	0,002
4-6 месяцев	56	29,55±4,11	24,04±4,67	0,001
7-12 месяцев	45	28,28±6,31	22,67±3,89	0,002

Примечание: Данные представлены в виде $M \pm SD$, где М – среднее значение, SD-среднеквадратическое отклонение.

3.2.3.6.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев

В данный период наблюдения значительных изменений критического отношения к болезни не отмечалось. На этапе 4-6 месяцев у 9 больных (11,3% от исходной группы) наблюдалась тенденция к пересмотру трезвеннических позиций, стремление к присоединению к питейным микросоциальным традициям, вследствие чего у них наступил рецидив СЗА.

3.2.3.6.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев

Уровень критического отношения к болезни на этапе стабилизации ремиссии в целом по группе достоверно улучшался по отношению к исходным значениям (см. таблицу 21). Однако у 18 больных (22,5% от исходной группы)

установка на трезвость распространялась на ограниченный срок и была обусловлена личностно значимыми целями, по мере достижения которых установка на трезвость значительно снижалась и возникал рецидив заболевания.

На всех этапах становления ремиссии более высокий уровень анозогнозии являлся одним из основных факторов, провоцирующих наступление рецидива СЗА (см. таблицу 21).

3.2.4. Динамика показателей, характеризующих социальное функционирование

3.2.4.1. Шкала социального функционирования Е.О. Бойко

3.2.4.1.1. Ремиссия 1-3 месяца

По шкале социального функционирования Е.О. Бойко стабильное социальное функционирование в первые три месяца ремиссии обнаружено лишь у 44 больных (55%). Наиболее часто (36 больных, 45%) больные испытывали неудовлетворенность работой, особенно уровнем оплаты труда. Кроме того, в сфере трудовой деятельности возникали проблемы взаимоотношений с коллегами, начальством, невозможность трудоустройства в соответствии с личностными запросами. В сфере структурирования свободного времени затруднения отмечены у 20 больных (25%). Учащение конфликтов и ухудшение в сфере семейных взаимоотношений выявлено у 11 больных (14%).

3.2.4.1.2 Срок ремиссии 4-6 месяцев

Динамика показателей социального функционирования была в этом периоде положительной, стабильное социальное функционирование демонстрировали 39 больных (70%), однако эти изменения не были статистически значимы ($p = 0,108$, точный критерий Фишера). По мере увеличения срока ремиссии улучшалось

адаптация больных в сфере профессиональных взаимоотношений: умеренное напряжение, связанное с рабочей ситуацией, испытывали в этот период 11 человек (20%; $p = 0,003$). Сохранялись также затруднения социального функционирования, связанные со структурированием свободного времени и общения с друзьями. Затруднение в этой сфере в период ремиссии 4-6 месяцев испытывали 10 человек (18%, $p = 0,402$). Обращает на себя внимание то, что ожидаемого улучшения в сфере семейных отношений не произошло: конфликтность и напряженность в сфере семьи сохранялись у 6 больных (11%, $p = 0,793$).

3.2.4.1.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев

По шкале социального функционирования Бойко стабильное социальное функционирование отмечалось у 23 больных (86%). Во втором полугодии ремиссии положительная динамика касалась всех сфер жизни, являвшихся проблемными ранее. По показателю адаптации в сфере профессиональных отношений затруднения были выявлены у 3 больных (10%). Изменения пропорций обоих показателей по отношению к начальным статистически значимы: $p = 0,006$ и $p = 0,001$ соответственно (точный критерий Фишера). Сохранялось в этот период также умеренное напряжение в сфере структурирования свободного времени (3 больных, 10%; $p = 0,178$) и в сфере семейных отношений (1 больной, 3%; $p = 0,288$).

3.2.5. Динамика показателей, характеризующих субъективное восприятие качества жизни

3.2.5.1. Шкала ВОЗКЖ-100 и прямая оценка КЖ по 4 глобальным вопросам

3.2.5.1.1. Срок ремиссии 1-3 месяца

Анализ субъективного восприятия больными в ремиссии КЖ в различных областях жизнедеятельности с помощью шкалы ВОЗ КЖ-100 позволил

определить наиболее проблемные сферы с явным неблагополучием в данный срок ремиссии. Так, дефицит положительных эмоций выявлен у 28 больных (35%), неудовлетворенность личными и сексуальными отношениями были характерны для 42 больных (52%). 39 больных (49%) испытывали неудовлетворенность в сферах: «возможность для отдыха», «медицинская и социальная помощь», «финансы». Качество жизни по 4 глобальным вопросам шкалы ВОЗ КЖ-100 в период первых трех месяцев ремиссии как хорошее и очень хорошее оценивали лишь 35 человек (44%), как среднее 29 (36%) и как плохое и очень плохое – 16 человек (20%).

3.2.5.1.2. Срок ремиссии 4-6 месяцев

Достоверных изменений по сферам по сравнению с предыдущим периодом в оценке КЖ выявлено не было. При оценке КЖ по 4 глобальным вопросам шкалы ВОЗ КЖ-100 была выделена проблемная группа больных (10 человек, 17%) с низкими оценками КЖ, которые не улучшались по сравнению с предыдущим этапом ремиссии.

3.2.5.1.3. Срок ремиссии 7-12 месяцев

На этапе стабилизации ремиссии 32 больных СЗА (71%) оценивали качество своей жизни как хорошее (суммарный показатель шкалы ВОЗКЖ-100), что являлось достоверным улучшением по сравнению с периодом 1-3 месяца ($p < 0.05$; точный критерий Фишера). Однако следует отметить, что проблемными субсферами с низкими оценками удовлетворенности оставались «финансы» – у 14 больных (32%), «медицинская, социальная помощь» – у 9 больных (21%), «социальная поддержка» – у 6 больных (14%), «дефицит положительных эмоций» – у 8 больных (18%).

В целом, анализ динамики показателей социального функционирования и удовлетворенности качеством жизни на этапе становления ремиссии позволил выделить критический период: 2-й – 3-й месяц соблюдения трезвости. В этот

период у 20 больных (25%) отмечалось истощение адаптивных возможностей в виде ухудшения психического состояния, развития состояний усталости, разочарования, неудовлетворенности, обиды, сопровождавшиеся ухудшением субъективной оценки КЖ. Данные статистического анализа подтверждали клинические наблюдения – предиктором рецидива в этот период явилась депрессия: среди 27 находившихся в ремиссии человек только у одного (3,7%) была отмечена депрессия в легкой степени выраженности, в то время как из 18 пациентов, у которых наступил рецидив СЗА, депрессия легкой степени выраженности была отмечена у 6 человек (33%; $p = 0,012$). Среди пациентов, находящихся в ремиссии, только у 3 человек (11%) установка на трезвость была формальной, в то время как среди больных, находящихся в рецидиве, формальная установка на трезвость или ее отсутствие была зарегистрирована у 14 человек (78%, $p < 0,001$). Средние оценки КЖ по 4 глобальным вопросам в группе больных, сохранявших ремиссию в этот период, были значимо выше аналогичного показателя группы больных с рецидивом СЗА ($12,13 \pm 3,01$ vs. $15,22 \pm 2,22$, $p = 0,013$).

Следует особо отметить. Что у 12 больных (15%) появлялись различные варианты замещающего поведения (шопинг, переедание, увлечение компьютерными играми и др.).

Результаты интегральной качественной оценки ремиссии в разные сроки ее становления продемонстрировали, что статистически значимое увеличение доли компенсированных ремиссий происходит только во втором полугодии ремиссии (таблица 22).

Таблица 22 – Типологическая квалификация ремиссии на этапах ее становления

Тип ремиссии	Процент больных на различных сроках ремиссии (абс./%)		
	1-3 месяца	4-6 месяцев	7-12 месяцев
Компенсированная	15 (26 %)	22 (48%)	20 (73%)*
Субкомпенсированная	24 (43%)	14 (32%)	4 (17%)*
Некомпенсированная	17 (31%)	9 (20%)	3 (10%)*

Примечание: Достоверность различий по сравнению с периодом 1-3 месяца (точный критерий Фишера): * – $p < 0,001$.

3.2.6. Результаты кластерного анализа

Результаты кластерного анализа показали, что включенные в анализ клинические и психологические характеристики больных СЗА образуют два различных качественных варианта (кластера). Первый кластер (кластер А) составили 35 человек (44%), второй кластер (кластер Б) сформировался из 28 человек (35%). 16 больных (21%) не вошли в указанные кластеры, так как характеристики их состояния имели неоднозначный характер.

Сравнительный анализ не выявил достоверных различий между больными кластерами А и Б по социодемографическим характеристикам (возраст, семейное положение, образование, трудовая занятость), а также по частоте наследственной отягощенности аддиктивными и психическими расстройствами, что позволяет считать данные группы однородными.

Статистический анализ характеристик, касающихся самой СЗА, показал, что у больных кластера Б достоверно чаще отмечалось выраженно-прогредиентное течение СЗА по сравнению с кластером А (72% и 46% соответственно; $p = 0,04$, точный критерий Фишера). Пациенты выделенных кластеров статистически значимо различались по оценке тяжести заболевания по шкале общего клинического впечатления: кластер Б характеризовался большей тяжестью состояния на всех сроках исследования (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительная оценка тяжести состояния по шкале общего клинического впечатления у больных кластерами А и Б

Тип кластера	Оценка тяжести состояния по шкале ОКВ (в баллах) по срокам ремиссии		
	1-3 месяца	4-6 месяцев	7-12 месяцев
Кластер А	2,8±0,1	2,7±0,1	2,6±0,1
Кластер Б	3,4±0,1+	3,7±0,1+	3,5±0,2*

Примечание: 1. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратическое отклонение; 2. Достоверность различий между кластерами на одинаковых сроках ремиссии по данными дисперсионного анализа: + – $p < 0,05$, * – $p < 0,01$.

Пациенты выделенных кластеров значительно различались также по продолжительности ремиссий. В первые 6 месяцев ремиссии срывы и рецидивы заболевания произошли у 6 (17%) больных кластера А и у 18 больных кластера Б (66%) ($p < 0.01$; точный критерий Фишера). Ремиссии более 6 месяцев сохранялись у 29 больных кластера А (83%), в то время как аналогичный показатель в кластере Б составил 7 больных (24%) ($p < 0,01$; точный критерий Фишера). Различия в частоте рецидивов между кластерами могут быть обусловлены, в том числе, и различиями в представленности расстройств адаптации, предшествовавших наступлению срывов и (или) рецидивов: клинически очерченные расстройства адаптации были обнаружены у 15 больных кластера Б (55%) и лишь у 4 больных кластера А (11%) ($p = 0,01$; точный критерий Фишера).

Анализ особенностей критики к болезни у больных кластеров А и Б установил, что при включении в исследование после курса детоксикации критика к заболеванию (по шкале Деминой) у больных выделенных кластеров достоверно не различалась ($24,86 \pm 6,25$ vs. $27,48 \pm 6,30$; $p = 0,1$). Различия в критике к заболеванию были обнаружены в период 4-6 месяцев в виде нарастания проявлений анозогнозии у больных кластера Б ($23,86 \pm 6,03$ vs. $28,73 \pm 5,24$; $p = 0,024$), однако, во втором полугодие различия нивелировались ($22,30 \pm 3,84$ vs. $24,00 \pm 6,26$; $p = 0,513$). Для больных кластера А по сравнению с пациентами кластера Б было характерным большее доверие к лечению ($1,2 \pm 0,7$ vs. $1,6 \pm 0,1$; $p = 0,004$), большая заинтересованность в лечении ($1,2 \pm 0,06$ vs. $1,6 \pm 0,03$; $p = 0,002$), а также большая способность рефлексировать ПВА ($1,9 \pm 0,2$ vs. $2,6 \pm 0,2$; $p = 0,02$).

Следует отметить, что различия между кластерами А и Б касались также степени выраженности нарушений настроения и патологического влечения к алкоголю: для больных кластера Б был характерен более высокий уровень депрессии (по шкале Бека), реактивной тревожности (по шкале Спилбергера) и ПВА (шкала В.Б.Альтшуллера) на всех сроках становления ремиссии (таблица 24).

Таблица 24 – Выраженность эмоциональных расстройств и ПВА у больных кластеров А и Б на этапах становления ремиссии

Показатели психометрических шкал	Кластер А			Кластер Б		
	Ремиссия 1-3 месяца	Ремиссия 4-6 месяцев	Ремиссия 7-12 месяцев	Ремиссия 1-3 месяца	Ремиссия 4-6 месяцев	Ремиссия 7-12 месяцев
Шкала депрессии Бека	6,0±0,7	5,0±0,6	5,0±0,6	12,±1,0+	12,9±1,0*	10,6±0,8+
РТС	34,0±1,0	32,5±0,9	33,2±1,0	44,5±1,1+	44,9±1,1*	45,7±2,3*
ЛТС	34,5±1,1	33,7±1,1	33,9±1,3	45,5±1,3+	45,3±1,1+	46,3±1,8+
Уровень ПВА по шкале Альтшуллера	2,5±0,2	2,4±0,3	1,8±0,2	4,5±0,3*	4,5±0,2*	3,9±0,4*

Примечание: 1. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратическое отклонение; 2. Достоверность межкластерных различий по данным дисперсионного анализа: + – $p < 0,05$, * – $p < 0,01$.

Особый интерес, на наш взгляд, представляет сравнение субъективного восприятия качества жизни больными СЗА в противоположных, контрастных фазах аддиктивного цикла – привычного алкогольного (фаза пьянства) и трезвого образа жизни (фаза ремиссии). В кластере А отмечалось статистически значимое ($p = 0,001$; дисперсионный анализ) улучшение субъективного восприятия КЖ в ремиссии по сравнению с ретроспективной оценкой КЖ в период пьянства, предшествовавшего госпитализации (таблица 25). В отличие от больных кластера А, общая оценка КЖ пациентов кластера Б существенно не улучшилась по сравнению с периодом пьянства как в начале становления ремиссии, так и при более длительных сроках ее поддержания (таблица 25).

Таким образом, полученные данные позволили выделить 2 группы больных с благоприятным (кластер А) и неблагоприятным (кластер Б) типом становления ремиссии. Пациенты кластера Б (группа риска) характеризовались большей выраженностью психопатологических расстройств с их более медленной (по сравнению с пациентами кластера А) редукцией в первые 6 месяцев трезвости и худшими показателями социального функционирования.

Таблица 25 – Средние оценки качества жизни по 4 глобальным вопросам опросника ВОЗКЖ-100 у больных кластеров А и Б на этапах становления ремиссии

Тип кластера	4-х-недельный период алкоголизации перед лечением	1-3 месяца трезвости	4-6 месяцев трезвости	7-12 месяцев трезвости
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
Кластер А	13,4±0,5	14,9±0,3+	15,2±2,2+	15,1±3,1
Кластер Б	10,2±0,4	11,4±0,5+	12,1±3,0+	13,4±3,2

Примечание: Достоверность межкластерных различий по данным дисперсионного анализа: + – $p < 0,05$.

Частота диагностированных в ходе исследования клинически очерченных расстройств адаптации, предшествующий рецидиву суммарно составила 66%: 55% больных кластера Б и 11 % больных кластера А.

3.2.7. Предикторы длительности ремиссии у больных с синдромом зависимости от алкоголя

В процессе предварительного статистического анализа были определены факторы, имеющие достоверные ($p < 0,05$) корреляции с продолжительностью ремиссии. Эти факторы были использованы для построения моделей линейной и логистической регрессии.

3.2.7.1. Предикторы длительности ремиссии, характерные для всей выборки

Линейный регрессионный анализ показал, что факторами, определяющими длительность ремиссии у всей исследованной выборки больных, является интегральная оценка динамики состояния за весь период ремиссии и установка на трезвость после окончания лечения: при сочетании быстрой редукции постабстинентных расстройств и высокой начальной установки на трезвость, общая длительность ремиссии больше (таблица 26).

Таблица 26 – Результаты линейного регрессионного анализа: зависимая переменная – длительность ремиссии в месяцах

Предиктор длительности ремиссии	Коэффициент
Константа уравнения линейной регрессии	19,234
Интегральная оценка динамики состояния за весь период ремиссии	-1,529
Установка на трезвость после окончания лечения	-3,465

Примечание: исправленный R^2 модели = 0,631

Проведенный логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что на поддержание ремиссии сроком от 6 до 12 месяцев в исследуемой группе, положительно влияли факторы, определяющие меньшую тяжесть течения алкогольной зависимости (таблица 27).

Таблица 27 – Логистическая регрессия, зависимая переменная: длительность ремиссии от 6 до 12 месяцев

Предиктор длительности ремиссии	Коэффициент
Константа уравнения логистической регрессии	11,535
Тип течения	-2,086
Общая клиническая оценка алкогольной зависимости по анкете А.Г. Гофмана	-0,249
Изменение тяжести состояния (CGI) на 3 месяца по сравнению с 1 месяцем ремиссии	-20,867
Динамика состояния (CGI) на 3 месяца по сравнению с 1 месяцем ремиссии	-2,135

Примечание: исправленный R^2 модели = 0,761.

Во втором полугодии наблюдения на сохранение ремиссии при АЗ положительно влияла (логистический регрессионный анализ) заинтересованность пациента в лечебном процессе, его доверие к предложенному лечению, активное сотрудничество пациента с врачом. Кроме того, логистический регрессионный анализ показал, что высокое качество ремиссии, достигаемое гармонизацией всех трех основных сфер функционирования (психического состояния, социального функционирования и субъективной оценки качества жизни) способствует формированию длительной (более 12 месяцев) ремиссии (таблица 28).

Таблица 28 – Логистическая регрессия, зависимая переменная: длительность ремиссии 12 и более месяцев

Предиктор длительности ремиссии	Коэффициент
Константа уравнения логистической регрессии	11,767
Общая клиническая оценка алкогольной зависимости по анкете А.Г. Гофмана	-0,649
Динамика интегральной оценки качества ремиссии на 6 месяцев по сравнению с третьим месяцем ремиссии	-3,712
Оценка участия пациента в лечебном процессе на 6 месяцев по сравнению с третьим месяцем ремиссии	-24,417

Примечание: исправленный R^2 модели = 0,804.

3.2.7.2. Предикторы длительности ремиссии, характерные для больных кластера А

Линейный регрессионный анализ, проведенный для больных кластера А, показал, что факторами, положительно влияющими на устойчивость ремиссии в данной подгруппе были: высокий уровень критичности к алкогольной зависимости по шкале Бойко Е.О., расслабленность как личностная характеристика, определяемая по шкале Кеттелла и устойчивая положительная динамика интегральной оценки состояния за весь период ремиссии (таблица 29).

Таблица 29 – Результаты линейной регрессии: зависимая переменная длительность ремиссии в месяцах

Предиктор длительности ремиссии	Коэффициент
Константа уравнения линейной регрессии	13,465
Критика к заболеванию после окончания лечения (шкала Бойко Е.О.)	-2,356
Фактор «расслабленность» (шкала Кеттелла)	1,128
Интегральная оценка динамики состояния (по шкале CGI)	-1,092

Примечание: исправленный R^2 модели = 0,848.

Логистический регрессионный анализ показал, что невысокая прогредидентность алкогольной зависимости (коэффициент = -0,264) в сочетании с высоким качеством ремиссии (коэффициент = -1,031) позволяют прогнозировать ремиссию от 6 до 12 месяцев (константа 9,977; исправленный R^2 = 0,548) у больных кластера А в 83,9%. Предикторами устойчивой ремиссии, сохранявшейся

12 и более месяцев в этой группе больных (89,3%) стали высоким качеством ремиссии (коэффициент = -1,694) и отсутствие личностных девиаций в преморбиде (коэффициент = 3,006), константа 4,76; исправленный $R^2 = 0,682$).

3.2.7.3. Предикторы длительности ремиссии, характерные для больных кластера Б

Линейный регрессионный анализ, проведенный для выявления факторов, ассоциированной с устойчивой ремиссией в группе больных кластера Б установил, что на длительность ремиссии положительно влияли такие разнородные факторы, как низкий уровень депрессии по шкале Бека после выписки (коэффициент = -0,591), высокий уровень критического отношения к болезни (коэффициент = 1,838), наличие мотивации лечения «сохранение карьеры» (коэффициент = -0,457), улучшение физического самочувствия после выписки по сравнению с периодом пьянства (коэффициент = 0,524) и активное участие пациента в лечебном процессе (коэффициент = -0,857), (константа 9,7; исправленный $R^2 = 0,974$).

Логистический регрессионный анализ, показал, что факторами, положительно влияющими на сохранение ремиссии длительностью от 6 до 12 месяцев в кластере Б являются малопрогрессирующий тип течения алкогольной зависимости (коэффициент = -3,239) и меньшие показатели тяжести алкогольной зависимости по DSM-IV (коэффициент = -22,154), (константа 161,958; исправленный $R^2 = 0,701$).

Корректной логистической регрессионной модели для длительности ремиссии 12 и более месяцев в подгруппе больных кластера Б построить не удалось из-за малочисленности группы.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что доля ремиссий, соответствующих критериям «компенсированная», возрастает на более отдаленном (свыше 6 месяцев) этапе становления, после преодоления «критического периода» 2-3 месяца. Полученные данные позволили выделить 2

группы больных с благоприятным (кластер А) и неблагоприятным (кластер Б) типом становления ремиссии. Успешность процесса ресоциализации больных АЗ, находящихся в ремиссии, может быть опосредованно оценена по таким показателям, как социальное функционирование и субъективная оценка качества жизни.

ГЛАВА 4. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ ОСЛОЖНЕННОЙ И НЕОСЛОЖНЕННОЙ ПЕРВИЧНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

4.1. Фармакологическая стабилизация ремиссии алкогольной зависимости, осложненной первичными депрессивными расстройствами

4.1.1. Применение эксциталопрама для стабилизации ремиссии алкогольной зависимости, осложненной первичными депрессивными расстройствами

Исследование было выполнено на амбулаторном этапе терапии в отделении лечения больных алкоголизмом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Все включавшиеся в исследование больные подписали добровольное информированное согласие, одобренное Локальным этическим комитетом, на участие в данном исследовании.

4.1.1.1. Дизайн исследования

В рамках двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования 60 больных алкогольной зависимостью 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 комплайенса 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 490 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 H.M., 2004].

4.1.1.1.1. Критерии включения в исследование

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет.
2. Отрицательный тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе.
3. 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).
4. Депрессия легкой или средней степени выраженности (от 7 до 18 баллов по шкале депрессии Гамильтона).
5. Купированный алкогольный абстинентный синдром (не менее 7 дней трезвости).
6. Период трезвости не более 1 месяца.

7. Отсутствие текущей беременности для женщин и согласие использовать адекватные способы контрацепции в период участия в исследовании.

8. Наличие контактного номера телефона (для осуществления качественного катamnестического наблюдения).

4.1.1.1.2. Критерии не включения в исследование

1. Наличие иной химической зависимости, кроме зависимости от алкоголя и табака.

2. Психотическое состояние или тяжелое психическое заболевание в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, биполярное расстройство).

3. Выраженное органическое поражение головного мозга.

4. Выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой системы).

5. Пациенты, получающие какую-либо иную фармако- или психотерапию в связи с зависимостью от алкоголя.

4.1.1.1.3. Критерии исключения из исследования

1. Рецидив алкоголизма – возобновление массивного ежедневного пьянства – три 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);

2. Пропуск трех и более визитов подряд.

4.1.1.2. Общая схема исследования

Все больные еженедельно должны были посещать клинику для контроля ремиссии (потребления алкоголя), оценки выраженности депрессии и тревоги, а также комплаенса приема препаратов (по наличию рибофлавина в моче).

Общая схема проведения исследования, мониторинга состояния больных и оценки клинически значимых параметров приведена в таблице 30.

Таблица 30 – Общая схема исследования

Общая схема исследования				
Мероприятие	При вступлении в исследование	Еженедельно	В середине исследования	Конечная точка
Критерии МКБ-10	X			
Критерии включения/исключения	X			
Алкоголь в выдыхаемом воздухе	X	X		X
Анамнез и физикальное обследование	X			
Шкала общего клинического впечатления	X		X	X
Методика ретроспективного анализа потребления алкоголя	X	X		X
Шкала оценки общего функционирования	X		X	X
Пенсильванская шкала влечения к алкоголю	X	X		X
Обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю	X	X		X
Визуальная аналоговая шкала влечения к алкоголю	X	X		X
ГГТ	X	X		X
Контроль комплайенса	X	X		X
Шкала депрессии	X	X		X
Шкала тревоги Гамильтона	X	X		X
Шкала депрессии Гамильтона	X	X		X
Шкала депрессии Зунга	X	X		X
Шкала тревоги Спилбергера	X	X		X
Наркологическое консультирование		X		
Опросник регистрации побочных эффектов		X		X
Форма контроля ремиссии		X		
Форма выбывшего из исследования				X

Примечание: ГГТ – Гамма-глутамилтранспептидаза.

4.1.1.3. Методы оценки, использованные в исследовании

4.1.1.3.1. Клинико-психологические методы исследования

Для оценки депрессии использовались:

1. Шкала депрессии Гамильтона [Hamilton M., 1967].
2. Шкала депрессии Монтомгери-Ашберг [Montgomery S.A., 1979].
3. Самооценочная шкала Зунга [Zung W.W.K., 1965].

Для оценки тревоги использовались следующие шкалы:

1. Шкала тревоги Гамильтона [Hamilton M., 1960].
2. Шкала реактивной тревоги Спилбергера [Spielberger C.D., 1970].
3. Шкала личностной тревожности Спилбергера [Spielberger C.D., 1970].

Влечение к алкоголю оценивали с помощью нижеследующих шкал:

1. Обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю [Anton R.F., 1996].
2. Пенсильванская шкала влечения к алкоголю [Flannery B.A., 1999]
3. Визуальная аналоговая шкала влечения к алкоголю.

Для общей оценки эффективности терапии использовали шкалу общего клинического впечатления [Guy H., 1975].

4.1.1.3.2. Методы оценки употребления алкоголя

Для контроля потребления алкоголя использовались:

1. Методика ретроспективного анализа [Sobell M.B., 1986].
2. Определение активности гамма-глутамилтранспептидазы.

4.1.1.3.2. Методы статистической обработки материала

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, характеризующие его социальное положение и клинические данные. Для анализа однородности по каждому показателю, в зависимости от его вида (шкала измерения, соответствие нормальному распределению), были использованы: точный критерий Фишера, 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) Т-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 точный критерий Фишера. 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 Манталя-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 точный критерий Фишера для оценки значимости межгрупповых различий.

4.1.1.4. Результаты

4.1.1.4.1. Анамнестические данные (демографические и клинические)

Анализ основных социо-демографических и клинико-анамнестических показателей (возраст, пол, занятость, семейное положение, наследственная отягощенность алкогольной зависимостью, давность формирования алкогольной зависимости, тип течения алкогольной зависимости, характер употребления алкоголя) продемонстрировал, что исследуемые группы больных значимо по ним не различались (таблица 31).

Таблица 31 – Общая характеристика групп больных

	Группы больных
--	----------------

Переменные		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

Продолжение таблицы 31

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
	Переमेжающаяся	17,24	19,35
	Псевдозапойная	24,14	16,13
	Запойная	24,14	32,26

Примечание: 1. Средние величины представлены в виде $M \pm SE$; 2. Достоверные различия между группами отсутствуют; 3. СОА – Состояние отмены алкоголя.

4.1.1.4.2. Динамика психометрических показателей

4.1.1.4.2.1. Динамика показателей, оценивающих уровень депрессии

Постепенное снижение показателей, характеризующих уровень депрессии, отмечался в обеих исследуемых группах. Однако в основной группе снижение было более быстрым, по данным дисперсионного анализа достоверные различия по сравнению с исходным уровнем регистрировались всеми шкалами оценки депрессии к 28 дню наблюдений. В контрольной группе достоверное снижение уровне депрессии происходило не ранее 7-й недели. Данные, отражающие динамику уровня депрессии, представлены в таблице 32.

Шкала депрессии Монтгомери-Ашберг (ШДМА). Уровень депрессии по ШДМА в основной группе оставался достоверно ниже исходных значений с 4 по 13 неделю исследования, в то время как в контрольной группе – только на 7, 9, 12 и 13 неделях исследования. Уровень депрессии по ШДМА в основной группе (эсциталопрам) был значимо ниже, чем в группе сравнения (плацебо): достоверные различия между основной и контрольной группами отмечались на 6,

8, 11 и 12 неделях исследования, а на 5 и 13 неделях эти различия были близки к статистически значимым (рисунок 6).

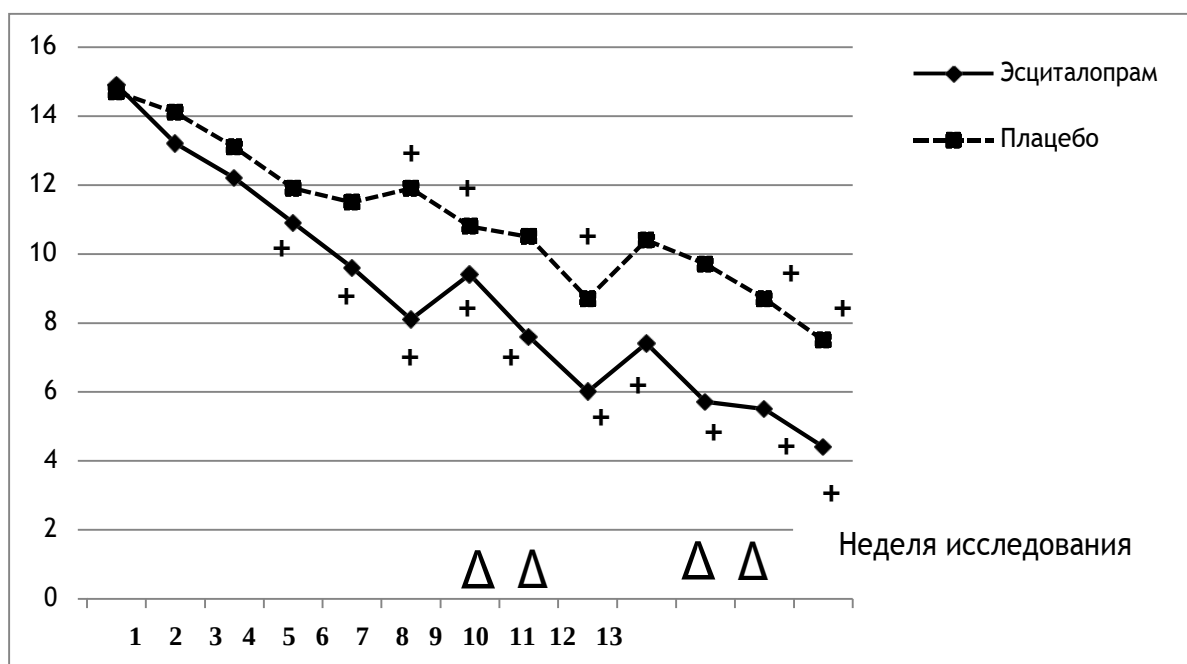


Рисунок 6 – Динамика депрессии по шкале Монтгомери-Ашберг

Примечания: 1. Статистическая значимость различий между группой плацебо и группой эсциталопрама (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений – Δ): – $p < 0,05$. 2. Статистическая значимость различий показателей на различных сроках лечения от исходных (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений): + – $p < 0,05$

Шкала депрессии Зунга (ШДЗ). 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 (таблица 32, рисунок 7).

Таблица 32 – Динамика психометрических показателей в процессе лечения

Шкалы	Вид терапии	Значения психометрических показателей по неделям исследования ($M \pm SE$)												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ШДМА	эсциталопрам	14,9 $\pm 0,6$	13,2 $\pm 0,6$	12,2 $\pm 0,6$	10,9 ⁺ $\pm 0,7$	9,6 ⁺ $\pm 0,7$	8,1 ⁺ $\pm 0,8$	9,4 ⁺ $\pm 0,8$	7,6 ⁺ $\pm 0,9$	6,0 ⁺ $\pm 0,8$	7,4 ⁺ $\pm 1,0$	5,7 ⁺ $\pm 1,04$	5,5 ⁺ $\pm 1,0$	4,4 ⁺ $\pm 1,0$
	плацебо	14,7 $\pm 0,5$	14,1 $\pm 0,5$	13,1 $\pm 0,6$	11,9 $\pm 0,7$	11,5 $\pm 0,8$	11,9 [*] $\pm 0,9$	10,8 ⁺ $\pm 1,0$	10,5 [*] $\pm 1,1$	8,7 ⁺ $\pm 1,5$	10,4 $\pm 1,3$	9,7 [*] $\pm 1,5$	8,7 ^{+,*} $\pm$ 1,2	7,5 ⁺ $\pm 1,5$
ШДГ	эсциталопрам	14,4 $\pm 0,5$	12,5 $\pm 0,5$	12,1 $\pm 0,6$	10,8 ⁺ $\pm 0,7$	9,4 ⁺ $\pm 0,7$	8,6 ⁺ $\pm 0,8$	9,3 ⁺ $\pm 0,8$	8,19 ⁺ $\pm 0,9$	6,3 ⁺ $\pm 0,8$	6,4 ⁺ $\pm 1,0$	5,5 ⁺ $\pm 1,0$	6,4 ⁺ $\pm 1,0$	4,8 ⁺ $\pm 1,0$
	плацебо	14,4 $\pm 0,5$	13,6 $\pm 0,5$	11,7 $\pm 0,6$	11,7 $\pm 0,7$	10,7 ⁺ $\pm 0,8$	11,2 [*] $\pm 0,9$	10,7 $\pm 1,0$	9,4 ⁺ $\pm 1,1$	9,4 $\pm 1,4$	9,0 ⁺ $\pm 1,3$	7,4 ⁺ $\pm 1,4$	7,7 ⁺ $\pm 1,2$	6,0 ⁺ $\pm 1,4$
ШТГ	эсциталопрам	12,0 $\pm 0,5$	11,1 $\pm 0,5$	10,3 $\pm 0,6$	8,8 ⁺ $\pm 0,7$	7,1 ⁺ $\pm 0,7$	6,1 ⁺ $\pm 0,8$	7,3 ⁺ $\pm 0,9$	6,3 ⁺ $\pm 0,9$	5,0 ⁺ $\pm 0,9$	5,0 ⁺ $\pm 1,0$	3,3 ⁺ $\pm 1,0$	5,1 ⁺ $\pm 1,0$	3,3 ⁺ $\pm 1,0$
	плацебо	12,0 $\pm 0,5$	11,6 $\pm 0,5$	10,9 $\pm 0,6$	10,3 $\pm 0,7$	10,2 [*] $\pm 0,8$	10,7 [*] $\pm 0,9$	10,0 [*] $\pm 1,0$	9,9 [*] $\pm 1,1$	9,0 [*] $\pm 1,4$	9,0 [*] $\pm 1,3$	7,5 [*] $\pm 1,4$	7,6 ⁺ $\pm 1,2$	5,7 ⁺ $\pm 1,4$
ШДЗ	эсциталопрам	42,5 $\pm 1,1$	40,2 $\pm 1,1$	37,5 $\pm 1,3$	34,1 ⁺ $\pm 1,4$	32,7 ⁺ $\pm 1,4$	29,7 ⁺ $\pm 1,6$	32,2 ⁺ $\pm 1,7$	31,2 ⁺ $\pm 1,8$	30,7 ^{$\pm$} 1,7	30,5 ^{$\pm$} 1,9	29,4 ⁺ $\pm 2,1$	27,3 ⁺ $\pm 2,0$	27,1 ⁺ $\pm 2,0$
	плацебо	41,5 $\pm 1,8$	38,8 $\pm 1,1$	37,1 $\pm 1,2$	36,8 $\pm 1,4$	35,4 $\pm 1,6$	33,2 ⁺ $\pm 1,9$	33,1 ⁺ $\pm 2,0$	31,9 ⁺ $\pm 2,3$	27,3 ^{$\pm$} 3,0	29,3 ⁺ $\pm 2,7$	28,8 ⁺ $\pm 3,0$	33,4 $\pm 2,4$	27,6 ⁺ $\pm 3,0$
ЛТС	эсциталопрам	46,4 $\pm 1,3$	46,6 $\pm 1,3$	45,7 $\pm 1,5$	45,8 $\pm 1,6$	41,9 $\pm 1,7$	38,8 ⁺ $\pm 1,8$	40,7 $\pm 1,9$	37,9 ⁺ $\pm 2,1$	39,8 $\pm 1,9$	35,8 ⁺ $\pm 2,2$	35,8 ⁺ $\pm 2,4$	34,4 ⁺ $\pm 2,3$	33,5 ⁺ $\pm 2,8$
ЛТС	плацебо	45,9 $\pm 1,2$	44,7 $\pm 1,3$	41,9 $\pm 1,4$	43,8 $\pm 1,6$	42,1 $\pm 1,8$	39,9 $\pm 2,2$	40,7 $\pm 2,3$	41,0 $\pm 2,6$	38,4 $\pm 3,4$	40,0 $\pm 3,1$	38,4 $\pm 3,4$	41,4 $\pm 2,8$	39,0 $\pm 3,4$
РТС	эсциталопрам	48,5 $\pm 1,3$	48,2 $\pm 1,3$	46,4 $\pm 1,5$	44,7 $\pm 1,7$	40,4 ⁺ $\pm 1,7$	38,4 ⁺ $\pm 1,9$	39,7 ⁺ $\pm 2,0$	37,1 ⁺ $\pm 2,1$	38,7 ⁺ $\pm 2,0$	35,7 ⁺ $\pm 2,3$	34,5 ⁺ $\pm 2,5$	35,9 ⁺ $\pm 2,4$	34,3 ⁺ $\pm 2,4$
	плацебо	47,0 $\pm 1,3$	46,5 $\pm 1,3$	44,0 $\pm 1,5$	44,2 $\pm 1,7$	42,1 $\pm 1,9$	41,3 $\pm 2,3$	39,2 $\pm 2,4$	41,8 $\pm 2,7$	38,1 $\pm 3,6$	40,4 $\pm 3,2$	35,1 $\pm 3,6$	39,5 $\pm 2,9$	37,4 $\pm 3,6$
ПШВА	эсциталопрам	7,2 $\pm 0,7$	6,5 $\pm 0,7$	5,8 $\pm 0,8$	4,9 $\pm 0,8$	2,5 ⁺ $\pm 0,9$	2,1 ⁺ $\pm 0,9$	2,0 ⁺ $\pm 1,1$	2,0 ⁺ $\pm 1,1$	2,7 ⁺ $\pm 1,1$	3,2 $\pm 1,1$	2,2 ⁺ $\pm 1,3$	2,2 ⁺ $\pm 1,2$	2,1 ⁺ $\pm 1,2$
	плацебо	6,8 $\pm 0,6$	5,4 $\pm 0,7$	4,6 $\pm 0,7$	4,6 $\pm 0,8$	3,4 $\pm 0,9$	5,8 [*] $\pm 1,1$	2,8 $\pm 1,2$	3,8 $\pm 1,3$	3,1 $\pm 1,8$	3,5 $\pm 1,6$	3,6 $\pm 1,8$	2,8 $\pm 1,4$	2,8 $\pm 1,8$

Продолжение таблицы 32

ОКШВА	эсциталопрам	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
	плацебо	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
ВАШВА	эсциталопрам	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
	плацебо	2,1 ±0,2	1,5 ±0,3	1,5 ±0,3	1,5 ±0,3	1,3 ±0,4	1,6 [*] ±0,4	1,7 ±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. Достоверность различий между группой плацебо и группой эсциталопрама (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений): * – $p < 0,05$; 2. Достоверность различий показателей на различных сроках лечения от исходных (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений): + – $p < 0,05$.

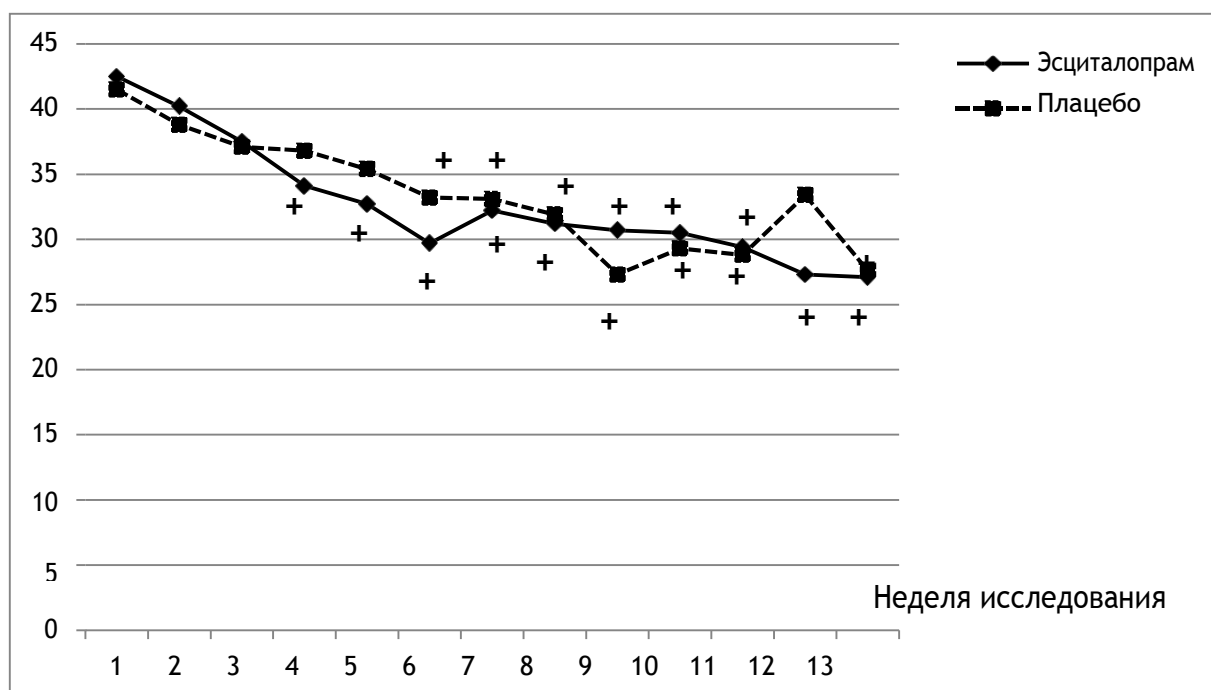


Рисунок 7 – Динамика депрессии по шкале Зунга

Примечания: 1. Статистическая значимость различий между группой плацебо и группой эсциталопрама (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений – Δ): – $p < 0,05$. 2. Статистическая значимость различий показателей на различных сроках лечения от исходных (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений): + – $p < 0,05$.

Шкала депрессии Гамильтона (ШДГ). Достоверное снижение депрессии в основной группе больных по данной шкале произошло к 4-ой неделе исследования, и в дальнейшем уровень депрессии оставался значимо ниже на протяжении всего периода исследования. В контрольной группе депрессия по ШДГ значимо снизилась к 5-й 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 контрольной регистрировался на 6 неделе исследования, а на 9 и 10 неделях различия между группами были близки к статистически достоверным (рисунок 8).

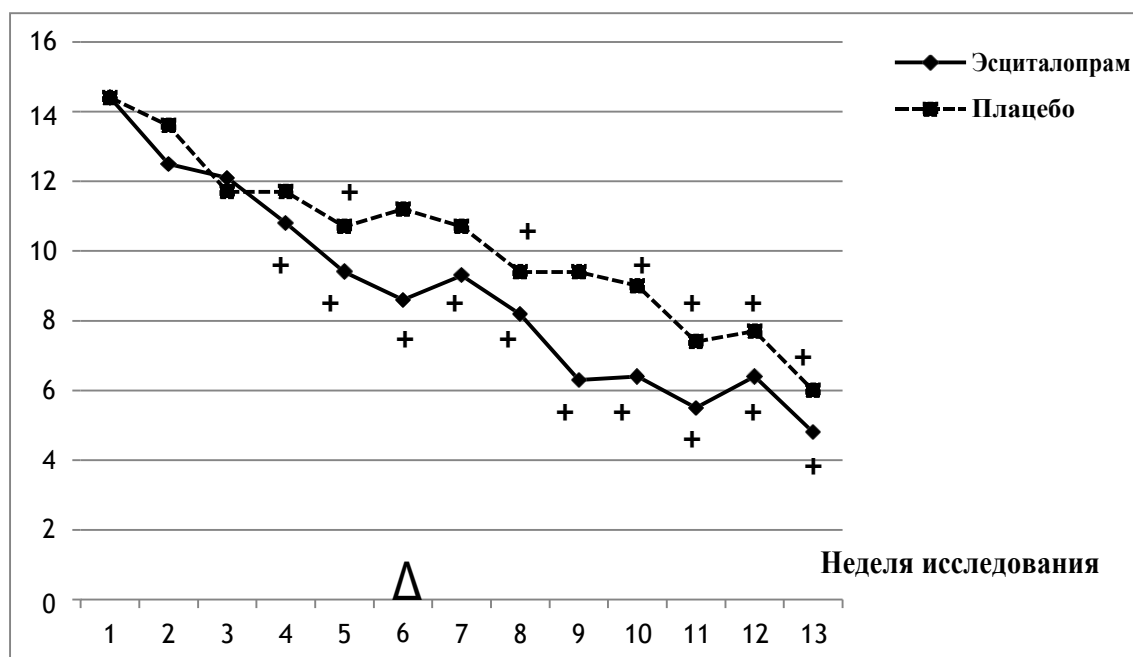


Рисунок 8 – Динамика депрессии по шкале Гамильтона

Примечания: 1. Статистическая значимость различий между группой плацебо и группой эсциталопрама (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений – Δ): – $p < 0,05$; 2. Статистическая значимость различий показателей на различных сроках лечения от исходных (ANCOVA, Т-тест поправкой Бонферрони для post hoc сравнений): + – $p < 0,05$

4.1.1.4.2.2. Динамика показателей, оценивающих уровень тревоги

Шкала тревоги Гамильтона (ШТГ). Уровень тревоги по этой шкале в основной группе статистически значимо отличался от исходных значений на 4-13 неделях исследования, в то время как в контрольной группе – 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.

Шкала реактивной тревоги (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) Спилбергера. Достоверное снижение РТ и ЛТ в основной группе больных по данному тесту происходило к 5-6 неделям лечения, и в последующие недели эти показатели оставались значимо ниже исходных. В контрольной группе обе этих

переменных снижались, однако в силу высокой межиндивидуальной вариабельности снижение не достигало статистически достоверного уровня. Значимых различий между группами по данным показателям выявлено не было.

4.1.1.4.2.3. Динамика показателей, оценивающих уровень влечения к алкоголю

Для оценки влечения к алкоголю было использовано три квантифицированные шкалы: Пенсильванская (ПШВА), обсессивно-компульсивная (ОКШВА) и визуальная аналоговая (ВАШВА). По данным ПШВА в основной группе интенсивность влечения к алкоголю достоверно отличалась от исходных значений на 5-13 неделях исследования. В контрольной группе, несмотря на постепенное снижение ПВА, изменения не были статистически значимыми. Достоверные различия в выраженности ПВА между основной и контрольной группой отмечались на 6-й неделе исследования. Сходной была динамика влечения к алкоголю по данным ОКШВА – с существенно более выраженными достоверными различиями показателей в последующие недели лечения от исходных значений в основной группе, а также с незначительными межгрупповыми различиями (на 6-й неделе). Показатели влечения к алкоголю по данным ВАШВА в основной группе значимо отличались от исходных значений только на 6-й и 9-й неделях исследования. В контрольной группе значимые изменения по данным ВАШВА отсутствовали, также как и межгрупповые различия.

4.1.1.4.2.4. Показатели потребления алкоголя и выбывания из исследования

Выбывание из программы исследования. В основной группе больных программу лечения закончили в ремиссии 34,5% (10 человек), у 34,5% (10 больных) наступил рецидив алкогольной зависимости, и еще 31% (9 больных) выбыли из исследования по другим (не связанным с основным заболеванием)

обстоятельствам. В контрольной группе закончили исследование в ремиссии всего 16,1% (5 человек), выбыло по рецидиву СЗА – 64,5% (20 человек), и 19,4% (6 больных) выбыли из исследования по другим (не связанным с основным заболеванием) обстоятельствам. Различия между группами по показателям завершения программы лечения и рецидиву алкоголизма были статистически значимы ($p < 0,05$; точный критерий Фишера).

Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера также продемонстрировали существенно лучшее удержание в программе лечения в группе больных, получавших эсциталопрам (рисунок 9). Различия между основной группой и группой сравнения были статистически достоверны (значимость различий по критерию хи-квадрат Мантеля-Кокса = 0,045).

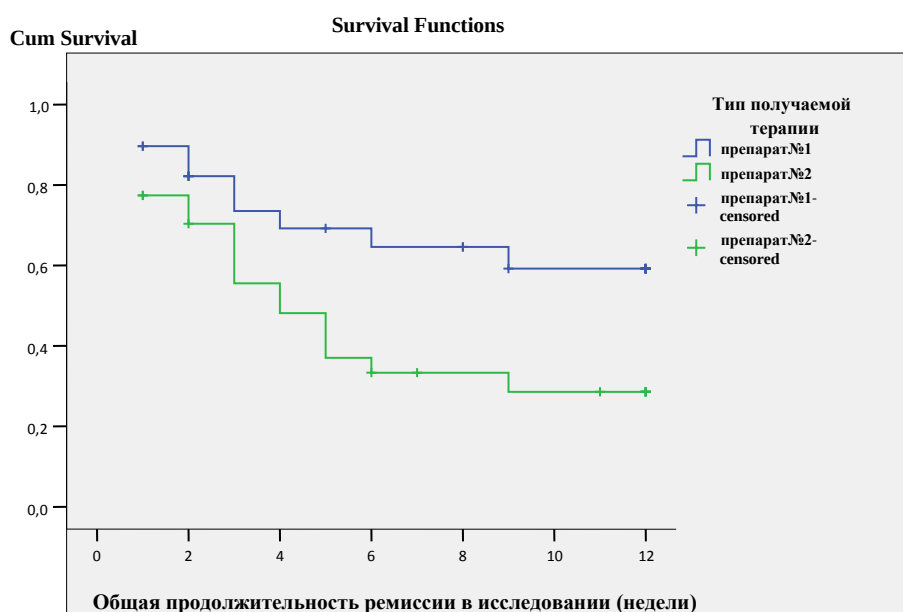


Рисунок 9 – Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера

Примечания: 1. Препарат №1 – эсциталопрам. Препарат №2 – плацебо. 2. Достоверность различий по методу хи-квадрат Мантеля-Кокса = 0,045.

Показатели ремиссии и употребления алкоголя. Количество дней употребления алкоголя, верифицированное методом ретроспективного анализа, в основной группе больных 36,9% от общей длительности исследования (31 день)

было значимо меньше, чем в контрольной группе 54,8% от общей длительности исследования (46 дней) ($p < 0,05$; точный критерий Фишера). 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). Средняя продолжительность ремиссии в основной группе ($6,6 \pm 0,9$ недель) была несколько выше, чем в контрольной ($4,9 \pm 0,7$), однако эти различия не были 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 контрольной.

4.1.1.4.2.5. Общие показатели эффективности терапии

Шкала Общего Клинического Впечатления (ШОКВ). К концу курса лечения «очень значительное» или «значительное» улучшение отмечалось у 34,5% (10 больных) основной группы и лишь у 9,8% (3 больных) контрольной группы ($p < 0,05$, точный критерий Фишера).

Шкала оценки общего функционирования ШООФ. Исходно группы имели примерно одинаковые оценки по ШООФ ($61,1 \pm 1,7$ в основной группе; $61,4 \pm 1,1$ в контрольной). Через 1,5 месяцев (середина исследования) показатели общего функционирования в основной группе были достоверно выше, чем в контрольной ($74,3 \pm 2,7$ против $62,2 \pm 4,3$; $p < 0,05$, тест Манна-Уитни). Примерно такая же разница между основной и контрольной группой к концу лечения сохранялась ($82,0 \pm 2,9$ в основной группе; $71,7 \pm 6,5$ в контрольной; $p = 0,1$), однако она не достигала уровня статистической значимости в связи с увеличением статистической ошибки средней и снижением числа больных в группах к концу курса лечения.

4.1.1.4.2.6. Динамика биохимических показателей

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Уровень ГГТП в крови больных основной группы был статистически значимо ниже исходных значений на 6-8, 10-11 и 13 неделях исследования, в то время как в контрольной группе – только на 5-й неделе (рисунок 10). Значимых межгрупповых различий в активности данного фермента не выявлено.

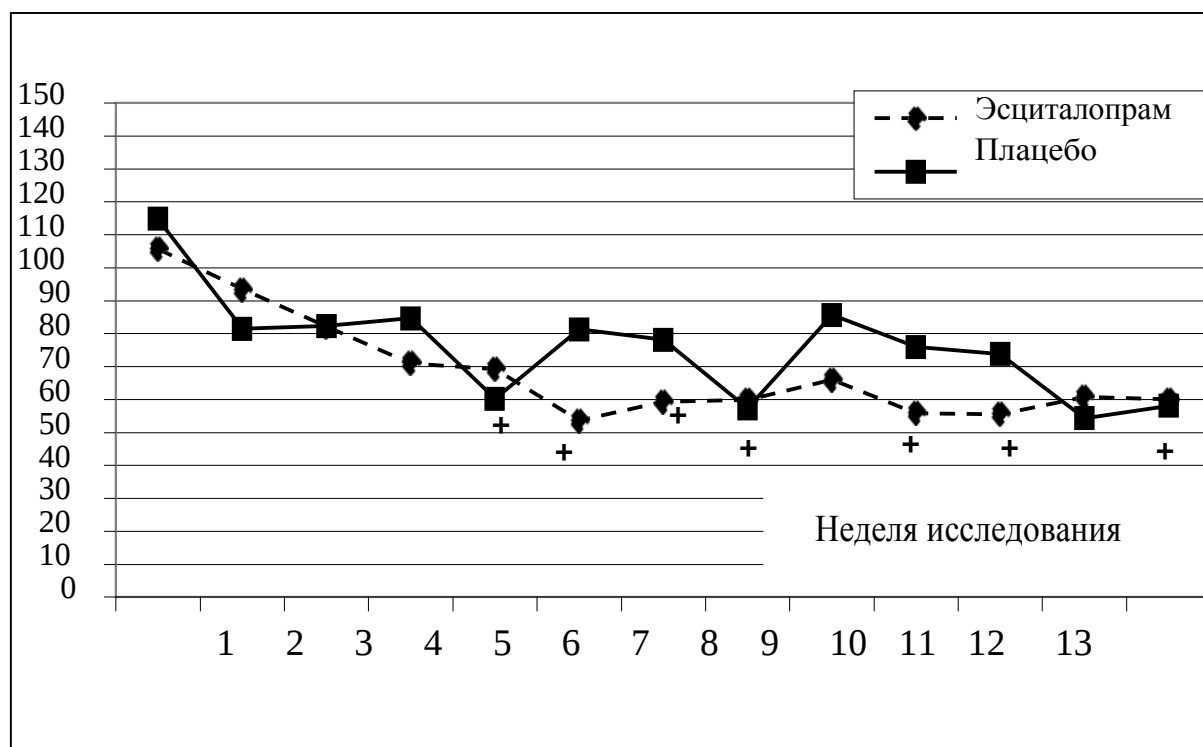


Рисунок 10 – Активность ГГТ по группам лечения

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

4.1.1.4.2.7. Показатели переносимости терапии

Побочные эффекты. В основной группе больных побочные эффекты отмечались у 15 человек из 29 (51,72%), в то время как в контрольной группе – у 7 человек из 31 (22,58%) ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). Наиболее частыми

нежелательными явлениями в основной группе были раздражительность, тошнота, вялость, сухость во рту и увеличение веса. По причине побочных эффектов в основной группе отказалось от участия в исследовании 2 человека, а в контрольной – 1.

Таким образом, в проведенном исследовании эсциталопрам продемонстрировал антидепрессивный эффект: выраженность депрессии по шкалам объективной врачебной оценки (Монтгомери-Ашберг и Гамильтона) у больных, получавших эсциталопрам, уменьшалась значимо раньше и на протяжении нескольких недель исследования была достоверно ниже, чем в контрольной группе (плацебо). Анксиолитическое действие эсциталопрама по сравнению с плацебо так же было значительным: уровень тревоги в основной группе больных был достоверно ниже такового в контрольной на протяжении большей части исследования. Выявленные различия получили подтверждение и в динамике показателей шкал субъективной оценки (Спилбергера и Зунга), которые продемонстрировали преимущество эсциталопрама, заключающееся в более быстрой редукции этих нарушений у больных основной группы. Однако достоверные различия между группами по шкалам Спилбергера и Зунга отсутствовали, что, по-видимому, обусловлено большей межиндивидуальной вариабельностью субъективных оценок данных симптомов. Более быстрая и существенная редукция тревоги и депрессии в группе больных, получавших эсциталопрам, сопровождалась достоверной редукцией интенсивности патологического влечения к алкоголю в основной группе по всем трем использованным в данной работе шкалам его оценки, в то время как достоверные изменения ПВА в контрольной группе практически отсутствовали. Таким образом, эсциталопрам обнаружил отчетливое антикрэйвинговое действие при алкоголизме.

4.1.2. Применение тразодона для стабилизации ремиссии алкогольной зависимости, осложненной первичными депрессивными расстройствами

4.1.2.1. Материалы и методы исследования

4.1.2.1.1. Дизайн исследования

Исследование проведено в дизайне одинарного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого. Исследование проводилось после проведения дезинтоксикационной терапии, на этапе амбулаторного лечения в отделении лечения больных алкоголизмом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. В исследование были включены 61 человек, имевших двойной диагноз: алкогольная зависимость и депрессивное монополярное расстройство настроения.

Пациенты случайным образом в соответствии с компьютерной программой рандомизации (генератор случайных чисел) были распределены в две группы: основную (30 человек) и контрольную (31 человек). Пациенты основной группы получали тразодон в дозировке 150 мг однократно ежедневно (на ночь), пациенты контрольной группы – идентично выглядящее плацебо. Препараты (тразодон и плацебо) выдавались пациентам с соблюдением принципов одинарного ослепления при каждом визите один раз в неделю на протяжении трех месяцев таким образом, чтобы у них всегда был трехнедельный запас препарата (на случай пропуска 1-2 визитов). Пациенты не знали о своей принадлежности к той или иной группе лечения.

Длительность исследования составила 13 недель, с еженедельными визитами пациентов в исследовательский центр, в ходе которых проводилась оценка психометрических показателей, контроль приема препарата, контроль ремиссии и проведения стандартного наркологического консультирования [Pettinati Н.М., 2004]. Контроль комплайенса производился методом простого подсчета оставшихся капсул и по наличию рибофлавинового маркера в моче

(капсулы с тразодоном и плацебо содержали 50 мг рибофлавина, который выводится с мочой и светиться при облучении ультрафиолетом длиной волны 444нм, то есть при его наличии моча флюорисцирует).

4.1.2.1.2. Испытуемые

В исследование был включен 61 пациент, подписавшие информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

Критерии включения:

1. Пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет.
2. Отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе.
3. Соответствие критериям алкогольной зависимости по МКБ-10, давностью не менее 1 года.
4. Соответствие критериям депрессивного эпизода легкой тяжести (F32.0), депрессивного эпизода средней тяжести (F32.1), рекуррентного депрессивного расстройства, текущий эпизод легкой тяжести (F33.0), рекуррентного депрессивного расстройства, текущий эпизод средней тяжести (F33.1), другого депрессивного эпизода (F32.8).
5. Уровень депрессии по шкале Гамильтона от 7 до 18 баллов.
6. Купированный синдром отмены алкоголя.
7. Период трезвости от 7 до 28 дней.
8. Согласие использовать адекватные способы контрацепции в период участия в исследовании.
9. Отрицательный тест на беременность для женщин.
10. Наличие контактного телефона для осуществления качественного динамического и катamnестического наблюдения.

Критерии невключения:

1. Наличие зависимости от другого ПАВ, кроме алкоголя и никотина.

2. Сопутствующие заболевания психотического регистра (шизофрения, шизоаффективные и шизотипические расстройства, биполярное и монополярное аффективные расстройства).

3. Выраженное органическое поражение головного мозга.

4. Наличие выраженной соматической патологии.

5. Текущая иная фармакотерапия или психотерапия алкогольной зависимости (включая «плацебо-терапию»).

6. Беременность для женщин.

Критерии исключения:

1. Отказ от участия в исследовании.

2. Рецидив алкогольной зависимости, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного (запойного) пьянства – 3-х и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно международным стандартам «тяжелое пьянство» – 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин и 4 и более – для женщин).

3. Пропуск 3 и более визитов подряд.

4.1.2.1.3. Шкалы и опросники, использованные в исследовании

1. Структурированное клиническое интервью, специально разработанное для данного исследования.
2. Шкала оценки общего функционирования (ШООФ) (дополнительная шкала DSM-IV) [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994].
3. Шкала общего клинического впечатления (OKB) [Guy W., 1976].
4. Краткая шкала психиатрической оценки (КПШ) [Overall J.F., Gorham D., 1962].
5. Шкала тревоги Гамильтона [Hamilton M., 1967].
6. Шкала депрессии Гамильтона [Hamilton M., 1960].
7. Шкала депрессии Монтгомери-Ашберг (MADRS) [Montgomery S.A., Asberg M., 1979].

8. Шкала депрессии Зунга [Zung W.W.K., 1965].
9. Шкала тревоги Спилбергера [Spielberger C.D. et al, 1970].
10. Пенсильванская шкала оценки влечения к алкоголю [Flannery B.A., 1999].
11. Обсессивно-Компульсивная шкала влечения к алкоголю [Anton R.F. et al, 1996].
12. Визуально-аналоговая шкала оценки лечения к алкоголю.

Для ретроспективной оценки количества дней пьянства и количества потребленного алкоголя за последние три месяца проводилась методика ретроспективной оценки потребления алкоголя [Sobell M.B. et al, 1986].

Для оценки состояния здоровья больных перед включением в исследование проводился клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. В день включения в исследование осуществлялся физикальный осмотр, с помощью газоанализатора определялась концентрация алкоголя в выдыхаемом воздухе. Ежеженедельно при каждом визите (для объективизации сообщаемых больными данных о потреблении алкоголя) проводилось определение в крови активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – фермента, являющегося маркером массивного потребления алкоголя [Винницкая Е.В., 2007]. Для оценки наличия побочных эффектов проводимой терапии на всех больных при каждом из визитов заполнялась специальная форма.

4.1.2.1.4. Статистическая обработка

Для ведения базы данных с информацией обо всех пациентах и каждом их визите использован статистический пакет SPSS. Статистический анализ данных осуществлялся также с помощью статистического пакета SPSS. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована и их имена и фамилии нигде не упоминались. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

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

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

Для анализа 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), многофакторный дисперсионный (ковариационный) анализ с тестом Бонферрони в качестве апостериорного (post-hoc) теста. При проведении дисперсионного анализа в качестве независимых переменных выступали вид терапии (тразодон или плацебо) и время (неделя) с момента включения в исследование, а в качестве зависимых – показатели психометрических шкал и потребления алкоголя. Для сравнения групп по таким показателям, как причина завершения программы, количество дней пьянства, количество употребленного чистого алкоголя, наличие и количество срывов и пропусков были построены таблицы сопряженности и использован точный критерий Фишера. Для сравнения групп по общей продолжительности ремиссии в исследовании и по времени до приема алкоголя применялись тесты Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Также был проведен анализ выживаемости Каплана-

Мейера (межгрупповые сравнения по методу хи-квадрат Мантеля-Кокса) по событию выбывания из исследования по различным причинам.

Для анализа побочных эффектов были построены таблицы частот по наличию побочных эффектов, их количеству, количеству дней с побочными эффектами, количеству испытуемых с побочными эффектами, и затем применен точный критерий Фишера для оценки значимости межгрупповых различий.

4.1.2.2. Результаты

4.1.2.2.1. Анамнестические данные

Анализ анамнестических данных (демографических и клинических) продемонстрировал, что исследуемые группы больных значимо не различались по основным показателям (возраст, пол, давность формирования зависимости, индекс тяжести зависимости и др.) (таблица 33).

Таблица 33 – Характеристика групп больных тразодон и плацебо

Переменные		Группы больных	
		Тразодон	плацебо
Число больных		30	31
Возраст (годы)		41,3±1,56	40,9±1,3
Пол	Муж	21 (90%)	25 (80,7%)
	Жен	9 (30%)	6 (19,4%)
Трудоустройство (%)	Работает	60	71
Давность формирования СОА (годы)		9,83±1,19	9,9±1,3
Давность утраты количественного контроля (годы)		11,6±1,7	9,5±1,4
Давность утраты ситуационного контроля (годы)		11,8±1,88	10,6±1,7

Примечания: 1. Средние величины представлены в виде $M \pm SE$; 2. Достоверные различия между группами отсутствуют; 3. СОА – Синдром отмены алкоголя.

4.1.2.2.2. Динамика психометрических показателей

4.1.2.2.2.1. Динамика показателей, оценивающих уровень депрессии

Шкала депрессии Монтгомери-Ашберг (ШДМА). Исходно повышенные показатели депрессии постепенно и значительно снижались в обеих группах

больных. По данным дисперсионного анализа, достоверное снижение депрессии по ШДМА в основной группе больных произошло уже к 3 неделе исследования, в то время как в группе сравнения – только к 11-ой неделе. Уровень депрессии по ШДМА в основной группе оставался достоверно ниже исходных значений с 3 по 12 неделю исследования, в то время как в контрольной группе – только на 11 и 12 неделях исследования. Уровень депрессии по данной шкале в основной группе был значимо ниже, чем в группе сравнения: достоверные различия между основной и контрольной группами отмечались на 5, а также 9 – 12 неделях исследования.

Шкала депрессии Гамильтона (ШДГ). Достоверное снижение депрессии в основной группе больных по данной шкале произошло к 3 неделе исследования, и в дальнейшем уровень депрессии оставался значимо ниже на протяжении всего периода исследования. В контрольной группе депрессия по ШДГ значимо снизилась к 4-й неделе, но затем отличалась от исходных значений только на 7 и 10-12 неделях исследования. Достоверно более низкий уровень депрессии по ШДГ в основной группе по сравнению с контрольной регистрировался на 9 и 12 неделях исследования.

Шкала депрессии Зунга (ШДЗ). Уровень депрессии по самооценочной шкале Зунга снижался и достоверно отличался от исходных значений на 4-12 неделях в основной группе больных, и на 5, 7-10 и 12-й неделях в группе сравнения. Значимых различий между группами по данному показателю выявлено не было.

4.1.2.2.2. Динамика показателей, оценивающих уровень тревоги

Шкала тревоги Гамильтона (ШТГ). Уровень тревоги в основной группе снижался и статистически значимо отличался от исходных значений на 3 и 8-12 неделях исследования, в то время как в контрольной группе – только на 12 неделе. Достоверных межгрупповых различий выявлено не было.

Шкала реактивной тревоги Спилбергера (РТС).

Уровень РТ в основной группе снижался и достоверно отличался от исходных значений на 6-12 неделях лечения. В группе сравнения достоверных различий выявлено не было. Уровень тревоги в основной группе больных был достоверно ниже, чем в группе сравнения на 7 и 12 неделях исследования.

Шкала личностной тревоги Спилбергера (ЛТС). Достоверное снижение ЛТ в основной группе больных по данному тесту выявлено на 7 и 9-12 неделях лечения. В контрольной группе достоверных различий по отношению к исходному уровню не выявлено. Значимых различий между группами по данным показателям также выявлено не было.

4.1.2.2.3. Динамика показателей, оценивающих уровень влечения к алкоголю

По данным Пенсильванской шкалы ПВА в основной группе интенсивность ПВА снижалась и достоверно отличалась от исходных значений на 6-12 неделях исследования. В контрольной группе изменения не были статистически значимыми. Достоверных различий в выраженности ПВА между основной и контрольной группой выявлено не было.

По обсессивно-компульсивной шкале ПВА в основной группе значимое снижение интенсивности ПВА по сравнению с исходными значениями происходило на 3 и 6-12 неделях исследования. В контрольной группе снижение интенсивности ПВА отмечалось на 2, 4, 6 и 12 неделях. Достоверных межгрупповых различий выявлено не было (таблица 34).

Таблица 34 – Динамика психометрических показателей в процессе лечения

Шкалы	Вид терапии	Значения психометрических показателей по неделям исследования (M±SE)												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>ШДМА</i>	Тразодон	16,51 ±0,67	15,25 ±0,69	13,05 ±0,78	11,59 ⁺ ±0,89	11,75 ⁺ ±1,06	10,02 ⁺⁺ ±1,02	9,61 ⁺ ±1,22	10,15 ⁺ ±1,38	7,91 ⁺ ±1,16	4,96 ⁺⁺ ±1,51	6,62 ⁺⁺ ±1,3	5,09 ⁺⁺ ±1,3	4,59 ⁺⁺ ±1,3
	Плацебо	16,01 ±0,66	15,4 ±0,67	14,39 ±0,79	13,2 ±0,85	12,86 ±0,99	13,25 ±1,11	12,09 ±1,22	11,9 ±1,39	10,05 ±1,83	11,26 ±1,83	11,54 ±1,64	9,55 ⁺ ±1,64	9,48 ⁺ ±1,64
<i>ШДГ</i>	Тразодон	15,34 ±0,58	14,43 ±0,58	12,73 ±0,68	11,29 ⁺ ±0,78	10,4 ⁺ ±0,92	9,82 ⁺ ±0,89	9,14 ⁺ ±1,07	9,99 ⁺ ±1,2	8,28 ⁺ ±1,01	5,12 ⁺⁺ ±1,32	6,15 ⁺ ±1,13	4,94 ⁺ ±1,14	3,81 ⁺⁺ ±1,14
	Плацебо	15,15 ±0,57	14,47 ±0,6	12,5 ±0,68	12,54 ±0,74	11,54 ⁺ ±0,86	12,02 ±0,96	11,56 ±1,06	10,24 ⁺ ±1,21	10,4 ±1,6	9,69 ±1,6	8,82 ⁺ ±1,43	8,14 ⁺ ±1,43	7,63 ⁺ ±1,42
<i>ШТГ</i>	Тразодон	13,77 ±0,61	12,97 ±0,63	10,98 ±0,71	9,79 ⁺ ±0,8	10,21 ±0,96	10,24 ±0,92	9,83 ±1,1	9,29 ±1,25	8,04 ⁺ ±1,05	5,7 ⁺ ±1,36	6,29 ⁺ ±1,17	6,12 ⁺ ±1,17	5,37 ⁺ ±1,17
	Плацебо	12,94 ±0,6	12,5 ±0,61	11,85 ±0,71	11,3 ±0,76	11,26 ±0,89	11,76 ±1,0	11,02 ±1,11	10,92 ±1,25	9,89 ±1,66	9,89 ±1,65	8,68 ±1,48	8,48 ±1,48	7,34 ⁺ ±1,48
<i>ШДЗ</i>	Тразодон	43,58 ±1,07	42,14 ±1,11	40,28 ±1,25	37,5 ±1,42	36,22 ⁺ ±1,68	34,89 ⁺ ±1,62	33,41 ⁺ ±1,94	31,65 ⁺ ±2,2	31,01 ⁺ ±1,85	27,12 ⁺ ±2,39	29,83 ⁺ ±2,06	28,64 ⁺ ±2,06	29,27 ⁺ ±2,06
	Плацебо	43,56 ±1,05	39,94 ±1,08	38,48 ±1,22	38,38 ±1,34	37,61 ±1,58	35,22 ⁺ ±1,85	35,15 ±1,95	34,09 ⁺ ±2,21	29,66 ⁺ ±2,92	29,6 ⁺ ±2,92	32,75 ⁺ ±2,61	34,02 ±2,6	30,51 ⁺ ±2,6
<i>ЛТС</i>	Тразодон	47,05 ±1,15	47,34 ±1,19	46,33 ±1,34	45,39 ±1,51	46,33 ±1,8	43,55 ±1,73	41,55 ±2,08	37,98 ⁺ ±2,35	39,52 ±1,97	34,49 ⁺ ±2,56	37,63 ⁺ ±2,21	37,36 ⁺ ±2,21	36,86 ⁺ ±2,21
	Плацебо	46,8 ±1,12	45,76 ±1,16	43,01 ±1,3	44,92 ±1,43	43,32 ±1,67	41,24 ±1,98	42,1 ±2,09	42,53 ±2,37	40,46 ±3,15	40,42 ±3,15	41,8 ±2,8	41,8 ±2,8	41,8 ±2,79
<i>РТС</i>	Тразодон	48,93 ±1,18	48,83 ±1,23	46,99 ±1,38	43,46 ±1,56	43,63 ±1,86	42,96 ±1,79	38,24 ⁺ ±2,15	36,81 ⁺⁺ ±2,44	36,39 ⁺ ±2,04	33,35 ⁺ ±2,64	35,89 ⁺ ±2,28	34,42 ⁺ ±2,28	32,55 ⁺⁺ ±2,28
	плацебо	47,97 ±1,16	47,61 ±1,2	45,27 ±1,35	45,3 ±1,48	43,32 ±1,72	42,69 ±2,04	40,63 ±2,15	44,07 ±2,45	40,54 ±3,23	40,89 ±3,23	39,85 ±2,89	39,44 ±2,88	40,01 ±2,88
<i>ПШВА</i>	тразодон	7,7 ±0,67	6,67 ±0,69	5,42 ±0,78	3,97 ±0,89	5,27 ±1,06	4,94 ±1,02	2,25 ⁺ ±1,22	0,67 ⁺ ±1,39	1,16 ⁺ ±1,16	-0,09 ⁺ ±1,5	1,08 ⁺ ±1,3	0,04 ⁺ ±1,3	0,54 ⁺ ±1,3
	плацебо	7,17 ±0,66	5,8 ±0,68	5,08 ±0,76	5,03 ±0,84	3,85 0,98	6,2 ±1,11	3,21 ±1,22	4,06 ±1,4	3,31 ±1,84	3,85 ±1,84	3,69 ±1,65	3,7 ±1,64	2,55 ±1,64

Продолжение таблицы 34

ОКШВ А	тразодон	17,2 ±1,15	14,14 ±1,19	11,34 ±1,35	10,32 ⁺ ±1,53	11,32 ±1,82	10,25 ±1,75	4,81 ⁺ ±2,1	2,39 ⁺ ±2,39	3,76 ⁺ ±1,99	1,78 ⁺ ±2,57	3,63 ⁺ ±2,23	2,52 ⁺ ±2,23	2,77 ⁺ ±2,23
	плацебо	15,35 ±1,14	10,89 ±1,18	9,32 ⁺ ±1,32	9,71 ±1,45	7,4 ⁺ ±1,69	10,49 ±1,9	6,54 ⁺ ±2,1	8,8 ±2,39	7,5 ±3,15	8,38 ±3,15	8,01 ±2,82	5,34 ±2,82	4,05 ⁺ ±2,82
ВАШВ А	тразодон	2,06 ±0,25	2,11 ±0,26	1,44 ±0,3	1,04 ±0,34	1,04 ±0,34	4,94 ±1,02	2,25 ±1,22	0,67 ±1,39	1,16 ±1,16	-0,09 ±1,5	1,08 ±1,3	0,04 ±1,3	0,54 ±1,3
	плацебо	2,06 ±0,25	1,46 ±0,26	1,48 ±0,29	1,54 ±0,32	1,54 ±0,32	6,2 ±1,11	3,21 ±1,22	4,06 ±1,4	3,31 ±1,84	3,85 ±1,84	3,69 ±1,65	3,7 ±1,64	2,55 ±1,64

Примечание. 1. Достоверность различий между группой плацебо и группой тразодона (ANCOVA, Т-тест с поправкой Бонферрони для post hoc сравнений): * – $p < 0,05$. 2. Достоверность различий показателей на различных сроках лечения от исходных (ANCOVA, Т-тест с поправкой Бонферрони для post hoc сравнений): + – $p < 0,05$.

4.1.2.2.3. Показатели потребления алкоголя и выбывания из исследования

4.1.2.2.3.1. Выбывание из программы исследования

В основной группе больных программу лечения закончили в ремиссии 8 человек (26,7%), у 7 больных (23,3%) наступил рецидив алкоголизма, и еще 15 больных (50%) выбыли из исследования по другим (не связанным с основным заболеванием) обстоятельствам. В контрольной группе закончили исследование в ремиссии всего 5 (16,1%) человек, выбыло по рецидиву алкоголизма – 20 (64,5%), и 6 больных (19,4%) выбыли из исследования по другим обстоятельствам. Различия между группами по показателям завершения программы лечения и рецидиву алкоголизма были статистически значимы ($p < 0,05$; точный критерий Фишера).

Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера продемонстрировали существенно лучшее удержание в программе лечения в группе больных, получавших тразодон (рисунок 11). Значимость различий между основной группой и группой сравнения по критерию хи-квадрат Мантеля-Кокса $< 0,05$.

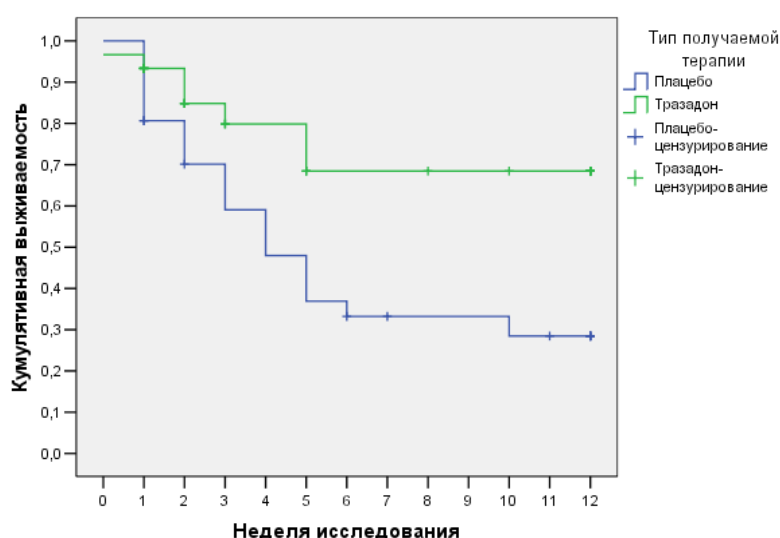


Рисунок 11 – Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера. Событие «рецидив»

Примечания: 1. Препарат №1 – тразодон. Препарат №2 – плацебо. 2. Достоверность различий по методу хи-квадрат Мантеля-Кокса = 0,011.

4.1.2.2.3.2. Показатели ремиссии и употребления алкоголя

Суммарное количество дней употребления алкоголя, верифицированное методом ретроспективного анализа, в основной группе больных (37,5%; 30 дней) было достоверно меньше, чем в контрольной группе (54,8%; 46 дней) ($p < 0,05$; точный критерий Фишера). 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 ($5,3 \pm 0,84$ недель) была несколько выше, чем в контрольной ($4,74 \pm 0,71$ неделя), однако эти различия не были достоверными. Время до первого употребления алкоголя («срыва ремиссии») между группами практически не различалось: $3,43 \pm 0,53$ недели в основной группе против $4,33 \pm 0,99$ недели в контрольной.

4.1.2.2.4. Показатели переносимости терапии

В основной группе больных побочные эффекты отмечались у 44%, в то время как в контрольной группе – у 29% ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). Появлявшиеся побочные эффекты были легкой степени выраженности и не требовали какой-либо терапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями в основной группе были ощущение заторможенности, вялость, сонливость, усталость, отсутствие энергии, слабость. По причине побочных эффектов в основной группе отказалось от участия в исследовании 16,7%, а в контрольной – 3,2%. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Результаты данного исследования свидетельствуют об эффективности тразодона как средства купирования аффективных нарушений начального периода ремиссии у больных алкоголизмом. Выраженность депрессии и тревоги (шкалы Монтгомери-Ашберг, Гамильтона, Спилбергера) у больных, получавших тразодон, уменьшалась значимо раньше и на протяжении нескольких недель исследования была достоверно ниже, чем в контрольной группе (плацебо). Таким образом, тразодон продемонстрировал отчетливое антидепрессивное и умеренное анксиолитическое действие.

Более быстрая и существенная редукция тревоги и депрессии в группе больных, получавших тразодон, сопровождалась достоверной редукцией интенсивности патологического влечения к алкоголю по отношению к исходным показателям, что демонстрируют результаты оценки ПВА Пенсильванской и обсессивно-компульсивной шкалами, в то время как достоверные изменения ПВА в контрольной группе практически отсутствовали. Таким образом, тразодон обнаружил также умеренное антикрэйвинговое действие у больных алкогольной зависимостью. Следует отметить, что, несмотря на более частое развитие побочных эффектов у больных основной группы, их выраженность была невысокой и не требовала какой-либо терапии, то есть переносимость тразодона может быть оценена как удовлетворительная.

4.2. Стабилизация ремиссии алкогольной зависимости, неотягощенной психическими расстройствами

4.2.1. Применение баклофена для стабилизации ремиссии при алкогольной зависимости

Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

4.2.1.1. Материалы и методы исследования

Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое.

Исследование проводилось после проведения дезинтоксикационной терапии, на этапе амбулаторного лечения в отделении лечения больных алкоголизмом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. В исследование было включено 32 пациента с алкогольной зависимостью (критерии МКБ-10).

Пациенты случайным образом в соответствии с компьютерной программой рандомизации (генератор случайных чисел) были распределены в две группы: основную (16 человек) и контрольную (16 человек). Пациенты основной группы получали баклосан в дозировке 50 мг/сутки (25 мг утром и 25 мг вечером), пациенты контрольной группы – идентично выглядящее плацебо.

Длительность исследования составила 13 недель, с еженедельными визитами пациентов в исследовательский центр, в ходе которых проводилась оценка психометрических показателей, контроль приема препарата, контроль ремиссии и проведения стандартного наркологического консультирования (Pettinati H.M., 2004). Пронумерованные контейнеры с препаратом выдавались пациентам на каждом визите таким образом, чтобы у них всегда был трехнедельный запас препарата (на случай пропуска 1-2 визитов). Контроль комплайенса производился методом простого подсчета оставшихся капсул и по наличию рибофлавинового маркера в моче (капсулы с баклофеном и плацебо содержали 50 мг рибофлавина, который выводится с мочой и светиться при облучении ультрафиолетом длиной волны 444нм, то есть при его наличии моча флюорисцирует).

4.2.1.1.1. Испытуемые

В исследование было включено 32 пациента, которые подписали информированное добровольное согласие, одобренное Локальным этическим комитетом.

Критерии включения:

1. Пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе.
3. Соответствие критериям алкогольной зависимости по МКБ-10, давностью не менее 1 года.
4. Купированный синдром отмены алкоголя.
5. Период трезвости от 7 до 28 дней.
6. Согласие использовать адекватные способы контрацепции в период участия в исследовании.
7. Отрицательный тест на беременность для женщин.
8. Наличие контактного телефона для осуществления качественного динамического и катamnестического наблюдения.

Критерии невключения:

1. Наличие зависимости от другого ПАВ, кроме алкоголя и никотина.
2. Сопутствующие заболевания психотического регистра (шизофрения, шизоаффективные и шизотипические расстройства, биполярное и монополярное аффективные расстройства).
3. Выраженное органическое поражение головного мозга.
4. Наличие выраженной соматической патологии.
5. Текущая иная фармакотерапия или психотерапия алкогольной зависимости (включая «плацебо-терапию»).
6. Беременность для женщин.

Критерии исключения:

1. Отказ от участия в исследовании.
2. Рецидив алкогольной зависимости, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного (запойного) пьянства – 3-х и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно международным стандартам «тяжелое пьянство» – 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин и 4 и более – для женщин).
3. Пропуск 3 и более визитов подряд.

4.2.1.1.2. Шкалы и опросники, использованные в исследовании

1. Структурированное клиническое интервью, специально разработанное для данного исследования.
2. Шкала общего клинического впечатления [ОКВ] [Bushner et al, 2009].
3. Шкала тревоги Гамильтона [Hamilton M., 1967].
4. Шкала тревоги Спилбергера [Spielberger C.D., et al, 1970].
5. Шкала депрессии Монтгомери-Ашберг [MADRS] [Montgomery S.A., Asberg M., 1979].
6. Пенсильванская шкала оценки влечения к алкоголю [Flannery B.A., 1999].
7. Обсессивно-Компульсивная шкала влечения к алкоголю [Anton R.F. et al, 1996].
8. Визуально-аналоговая шкала оценки лечения к алкоголю.

Помимо психометрической оценки проводился ретроспективный анализ количества дней пьянства и количества потребленного алкоголя за последние три месяца с использованием методики ретроспективной оценки употребления алкоголя [Sobell M.B. et al, 1986].

Для оценки состояния здоровья больных перед включением в исследование проводился клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. В день включения в исследование осуществлялся физикальный осмотр, с помощью газоанализатора определялась концентрация алкоголя в выдыхаемом воздухе. Еженедельно при каждом визите (для объективизации сообщаемых больными данных о потреблении алкоголя) проводилось определение в крови активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – фермента, являющегося маркером массивного потребления алкоголя [Винницкая Е.В., 2007]. Для оценки наличия побочных эффектов проводимой терапии на всех больных при каждом из визитов заполнялась специальная форма.

4.2.1.1.1.3. Общая схема исследования

Общая схема проведения исследования, мониторинга состояния больных и оценки клинически значимых параметров приведена в таблице 35.

Таблица 35 – Общая схема исследования

Мероприятие	При включении в исследование	Еженедельно	Конечная точка
Критерии МКБ-10	X		
Критерии включения/исключения	X		
Алкоголь в выдыхаемом воздухе	X	X	X
Анамнез и физикальное обследование	X		
Шкала общего клинического впечатления	X		X
Методика ретроспективного анализа потребления алкоголя	X	X	X
Пенсильванская шкала ПВА	X	X	X
Обсессивно-компульсивная шкала ПВА	X	X	X
Визуальная аналоговая шкала ПВА	X	X	X
ГГТ	X	X	X
Контроль комплайенса с лечением и психотерапией		X	X
Шкала депрессии Монтгомери-Ашберг	X	X	X
Шкала тревоги Гамильтона	X	X	X
Шкала тревоги Спилбергера	X	X	X
Психотерапия		X	
Опросник регистрации побочных эффектов		X	X
Форма контроля ремиссии		X	X
Форма выбывшего из исследования			X

4.2.1.1.4. Рандомизация и ослепление

Рандомизация была проведена при помощи генератора случайных чисел на базе электронных таблиц Excel. Препараты (баклофен и плацебо) были помещены в пронумерованные контейнеры и выдавались пациентам с соблюдением принципов двойного ослепления при каждом визите один раз в неделю на протяжении трех месяцев таким образом, чтобы у них всегда был трехнедельный запас препарата (на случай пропуска 1-2 визитов). Исследователи, врачи и другой персонал, участвующий в исследовании, так же как и пациенты, не знали о принадлежности испытуемого к той или иной группе лечения. Код рандомизации хранился в ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева и мог быть вскрыт в любой момент в случае экстренной необходимости.

4.2.1.1.5. Исключение из исследования

Больные исключались из исследования в случае рецидива алкоголизма, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного (запойного) пьянства – четыре и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно международным стандартам «тяжелое пьянство» – 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин и 4 и более – для женщин), а также в случае пропуска трех и более визитов подряд.

4.2.1.1.6. Статистическая обработка

Для ведения базы данных с информацией обо всех пациентах и каждом их визите использован статистический пакет SPSS. Статистический анализ данных осуществлялся также с помощью статистического пакета SPSS. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных

была закодирована и их имена и фамилии нигде не упоминались. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

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

Анализ анамнестических данных необходим для доказательства однородности групп исследуемых, поскольку выявление действия препарата может быть проведено только с использованием однородных групп. Были проведены сравнения групп по анамнестическим показателям. Группа анамнестических показателей состояла из 13 переменных, характеризующих пациента: пол, возраст, биографические данные, показатели, характеризующие его социальное положение, и клинические данные. Для анализа однородности групп по каждому показателю, в зависимости от его шкалы измерения, были использованы: точный критерий Фишера, тест Манна-Уитни и дисперсионный анализ. Проведенный анализ показал, что по всем измеренным показателям группы следует считать однородными.

Для анализа 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), многофакторный дисперсионный (ковариационный) анализ с тестом Бонферрони в качестве апостериорного (post-hoc) теста. При проведении дисперсионного анализа в качестве независимых переменных выступали вид терапии (баклофен или плацебо) и время (неделя) с момента включения в исследование, а в качестве зависимых – показатели психометрических шкал и потребления алкоголя. Для сравнения групп по таким показателям, как причина завершения программы, а также наличие и количество срывов и пропусков были построены таблицы сопряженности и использовался точный критерий Фишера. Для сравнения групп по общей продолжительности ремиссии в исследовании и по времени до приема алкоголя был проведен анализ

выживаемости Каплана-Мейера (межгрупповые сравнения по методу хи-квадрат Мантеля-Кокса).

Для анализа побочных эффектов были построены таблицы частот по наличию побочных эффектов, их количеству, количеству дней с побочными эффектами, количеству испытуемых с побочными эффектами, и затем применен точный критерий Фишера для оценки значимости межгрупповых различий.

4.2.1.1.7. Результаты

4.2.1.1.7.1. Анамнестические данные (демографические и клинические)

Анамнестические данные (демографические и клинические) приведены в таблице 36. Как видно из таблицы, исследуемые группы больных значимо не различались по основным показателям, таким, как возраст, половой состав, давность формирования зависимости, и др. Не было отмечено также достоверных различий между группами по другим анамнестическим и клиническим показателям, не приводящимся в таблице 36.

Таблица 36 – Характеристики групп больных баклофен и плацебо

Переменные		Группы больных		Р
		Баклофен	Плацебо	
Пол	Мужчины	12 (75,00%)	14 (87,50%)	0,654
	Женщины	4 (25,00%)	2 (12,50%)	
Возраст (годы)		46,00±2,43	44,00±2,12	0,539
Образование	Среднее	5 (31,25%)	9 (56,25%)	0,285
	Высшее	11(68,75%)	7 (43,75%)	
Работающие		10 (62,5%)	10 (62,5%)	1,000
Наследственная отягощенность адиктивными заболеваниями		11 (68,75%)	11 (68,74)	1,000
Давность алкогольной зависимости (годы)		11,00±1,55	12,56±1,94	0,534
Тип течения алкогольной зависимости	Малопрогрессирующий	1 (6,25%)	0 (0,00%)	0,716
	Умереннопрогрессирующий	10 (62,50%)	9 (56,25%)	
	Выраженнопрогрессирующий	5 (31,25%)	7 (43,75%)	
	Плохой	4 (25,00%)	7 (43,75%)	
Тип потребления алкоголя	Псевдозапойный	10 (62,50%)	11 (68,75%)	0,765
	Постоянный	4 (25,00%)	2 (12,50%)	
	Переменяющийся	2 (12,50%)	3 (18,75%)	

Тяжесть синдрома отмены алкоголя		5,38±0,24	5,06±0,17	0,296
Установка на трезвость	Хорошая	14 (87,50%)	14 (87,50%)	1,000
	Плохая	2 (12,50%)	2 (12,50%)	

Продолжение таблицы 36

Реабилитационный фон	Хороший	12 (75,00%)	9 (56,25%)	0,456
----------------------	---------	-------------	------------	-------

Примечания: 1. Для количественных показателей статистические характеристики представлены в виде $M \pm SE$; 2. Достоверные различия между группами отсутствуют.

4.2.1.1.7.2. Показатели комплайенса

Показатели регулярности и комплайенса с приемом препаратов, измеряемые, соответственно, по непринятым капсулам и рибофлаvinу в моче, в обеих группах колебались в диапазоне 65-100%, и на большинстве визитов превышали 80%. Различий между группами по данным показателям не отмечалось.

4.2.1.1.7.3. Показатели выбывания из исследования и потребления алкоголя

4.2.1.1.7.3.1. Выбывание из программы исследования

В основной группе больных программу лечения закончили в ремиссии 6 (37,5%) человек, у 8 больных (50%) наступил рецидив алкоголизма, и еще 2 (12,5%) больных выбыли из исследования по другим (не связанным с основным заболеванием) обстоятельствам. В контрольной группе программу лечения закончили в ремиссии 6 (37,5%) человек, у 9 больных (56,25%) наступил рецидив СЗА, 1 больной (6,25%) отказался от участия в программе, значимые различия между группами по показателям завершения программы лечения и рецидиву алкоголизма отсутствовали.

Однако результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера продемонстрировали тенденцию к лучшему удержанию в программе лечения в группе больных, получавших баклофен (рисунок 12), хотя различия между основной группой и группой сравнения не были статистически достоверны

(значимость различий по лог-ранк критерию Манталя-Кокса для события «рецидив» = 0,651, а для события «выбывание по любой причине» = 0,656).

Средняя продолжительность ремиссии в основной группе ($8,6 \pm 0,9$ недель) значимо не отличалась от таковой в контрольной ($7,4 \pm 1,0$; $p = 0,66$). Время до первого употребления алкоголя («срыва ремиссии») между группами также практически не различалось: $8,4 \pm 1,0$ недели в основной группе против $6,2 \pm 1,1$ недели в контрольной ($p = 0,23$). Следует, однако, отметить тенденцию к большему времени до срыва и рецидива в группе больных, получавших баклофен.

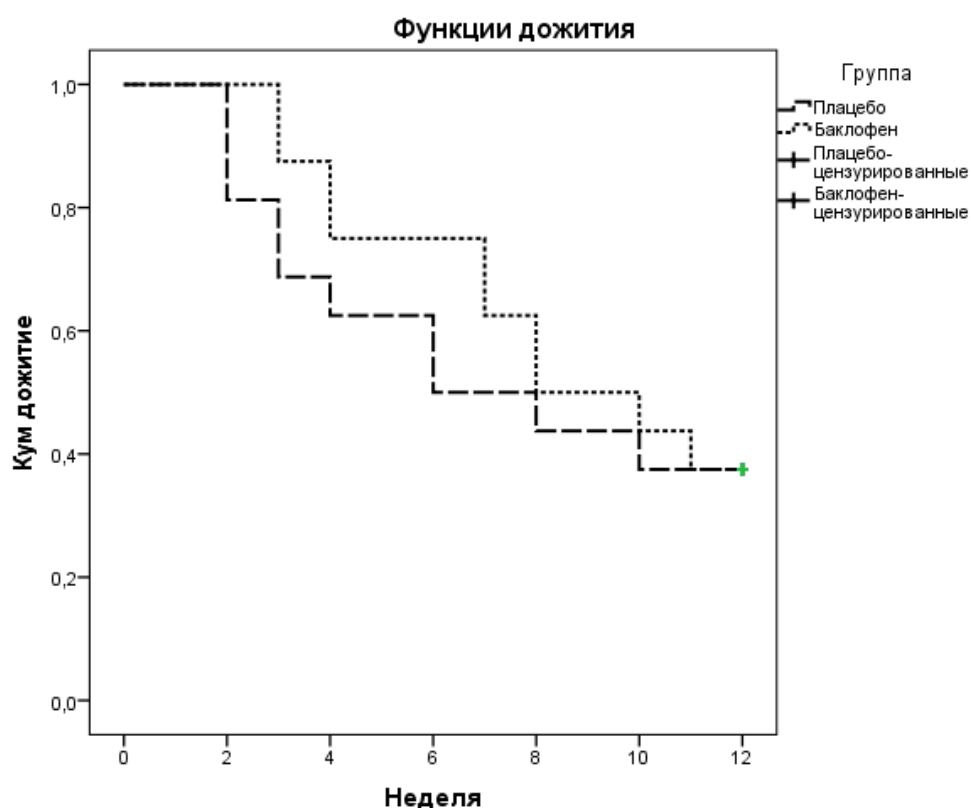


Рисунок 12 – Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера для события «выбывание из исследования»

Примечание: Достоверность различий по лог-ранк критерию Манталя-Кокса = 0,656.

4.2.1.1.7.3.2. Показатели потребления алкоголя

Количество дней употребления алкоголя, дней трезвости и потребление алкоголя в граммах чистого этанола, верифицированные методом ретроспективного анализа, а также показатели активности ГГТ, являющейся маркером массивной алкоголизации, приведены, соответственно, в таблицах 37 и 38.

Таблица 37 – Динамика показателей потребления алкоголя

Визиты	Количество дней трезвости за неделю		Количество дней тяжелого пьянства за		Среднее количество чистого этанола за за неделю	
	Вид терапии		Вид терапии		Вид терапии	
	Плацебо	Баклофен	Плацебо	Баклофен	Плацебо	Баклофен
Неделя 0	4,3±0,4	0,4±0,3	2,5±0,4	2,9±0,4	9,67±1,40	8,50±1,31
Неделя 1	6,9±0,1 ⁺	6,9±0,1 ⁺	0,1±0,1 ⁺	0,0±0,0 ⁺	5,00±5,00	0,89±0,89 ⁺
Неделя 2	5,8±0,7 ⁺	6,9±0,1 ⁺	1,3±0,7*	0,0±0,0* ⁺	45,56±25,15*	0,71±0,71* ⁺
Неделя 3	6,8±0,2 ⁺	6,5±0,5 ⁺	0,2±0,2 ⁺	0,5±0,5 ⁺	5,16±5,16	0,00±0,00 ⁺
Неделя 4	6,0±0,7 ⁺	6,5±0,5 ⁺	0,9±0,6 ⁺	0,8±0,6 ⁺	23,44±16,35	8,74±8,74
Неделя 5	6,7±0,3 ⁺	7,0±0,0 ⁺	0,3±0,3 ⁺	0,0±0,0 ⁺	3,42±3,42	0,00±0,00 ⁺
Неделя 6	6,3±0,6 ⁺	6,8±0,2 ⁺	1,3±0,8	0,2±0,2 ⁺	11,08±9,43	1,90±1,90 ⁺
Неделя 7	7,0±0,0 ⁺	6,1±0,7 ⁺	0,0±0,0 ⁺	0,9±0,7 ⁺	0,00±0,00 ⁺	3,23±3,23
Неделя 8	5,9±0,7	5,7±0,9	1,1±0,7	1,3±0,9	48,24±35,54	16,00±16,00
Неделя 9	6,3±0,6	6,9±0,1 ⁺	0,8±0,6	0,0±0,0 ⁺	37,53±35,54	0,00±0,00 ⁺
Неделя 10	7,0±0,0 ⁺	6,6±0,4 ⁺	0,0±0,0 ⁺	0,3±0,3 ⁺	0,00±0,00 ⁺	3,23±3,23 ⁺
Неделя 11	7,0±0,0 ⁺	6,2±0,8 ⁺	0,0±0,0 ⁺	0,3±0,3 ⁺	0,00±0,00 ⁺	3,23±3,23 ⁺
Неделя 12	7,0±0,0 ⁺	7,0±0,0 ⁺	0,0±0,0 ⁺	0,0±0,0 ⁺	0,00±0,00 ⁺	0,00±0,00 ⁺

Примечания: 1. Значения показателей представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего. 2. Для межгрупповых сравнений статистическая значимость определялась по результатам дисперсионного анализа, для сравнений по отношению к начальным значениям применялись апостериорные тесты по методу Бонферрони. 3. ⁺ – статистически значимые различия по отношению к исходным значениям показателей внутри группы ($p < 0.05$). 4. * – различия между группами, близкие к статистически значимым ($p < 0.1$).

Как видно из таблицы 37, все показатели потребления алкоголя значимо снизились в ходе терапии относительно исходных значений в обеих группах. Хотя достоверные различия между группами баклофена и плацебо по показателям потребления алкоголя отсутствовали, следует отметить тенденцию к меньшему потреблению алкоголя в группе баклофена, приближающуюся на второй неделе исследования к уровню статистической значимости (достоверность различий в количестве дней тяжелого пьянства за неделю $p = 0,073$, а в количестве потребленных грамм чистого этанола за неделю $p = 0,085$).

Показатели количества потребленных грамм чистого этанола за неделю в группе баклофена на протяжении всего исследования было значимо меньше исходных значений, в то время как в группе плацебо такие различия отсутствовали и, более того, отмечалось увеличение потребления алкоголя (рисунок 13).

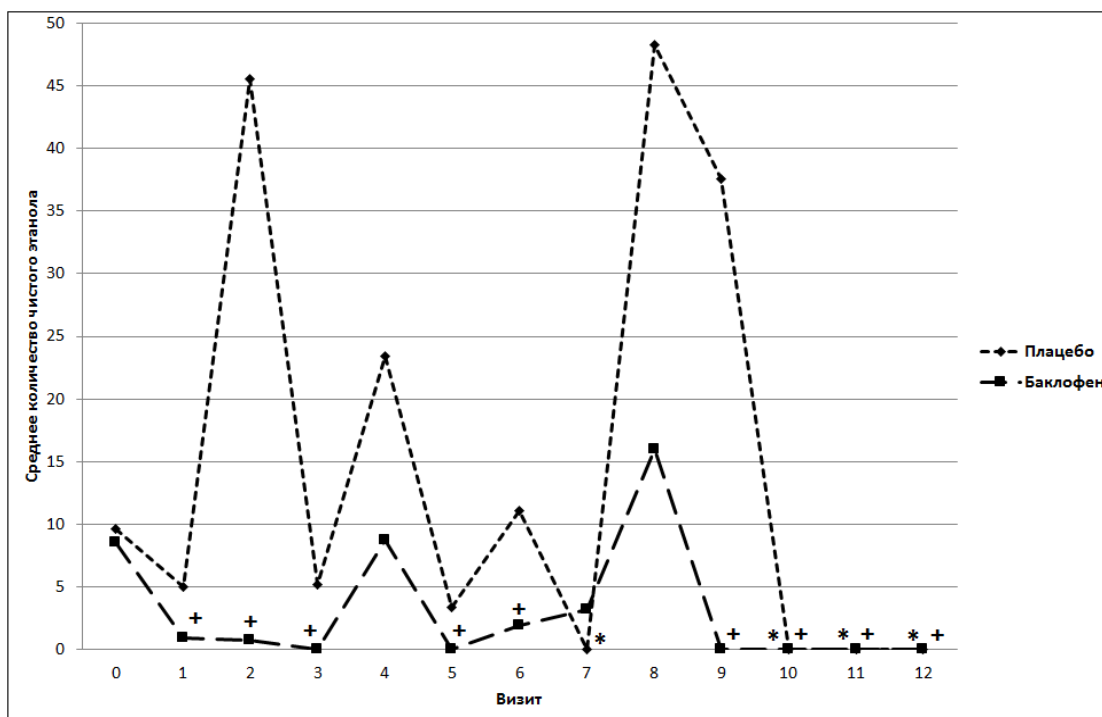


Рисунок 13 – Среднее количество потребленного этанола за неделю (граммы)

Примечания: 1. Достоверность отличий от исходного значения в группе баклофена: + – $p < 0,05$. 2. Достоверность отличий от исходного значения в группе плацебо: * – $p < 0,05$.

Динамика показателей ГГТ (биохимический маркер массивной алкоголизации) в группах баклофена и плацебо значимо не отличались. При этом значения активности ГГТ в обеих группах достоверно снизились в процессе лечения относительно исходных величин (таблица 38).

Таблица 38 – Динамика ГГТ в процессе лечения

Уровень ГГТП	Вид терапии	
	Плацебо	Баклофен
Неделя 0	71,24±14,74	77,30±10,92

Неделя 1	79,50±21,70 ⁺	69,75±9,65 ⁺
Неделя 2	64,63±22,86 ⁺	58,01±8,87 ⁺
Неделя 3	44,28±7,14	50,02±6,75 ⁺
Неделя 4	47,81±5,71 ⁺	57,46±5,74 ⁺

Продолжение таблицы 38

Неделя 5	44,09±7,88	50,85±5,97 ⁺
Неделя 6	49,97±6,34	55,73±5,40 ⁺
Неделя 7	41,35±6,70 ⁺	46,71±5,76 ⁺
Неделя 8	46,44±6,48	45,03±5,94 ⁺
Неделя 9	41,95±7,47	36,78±7,08
Неделя 10	36,92±4,78	39,53±6,03
Неделя 11	38,42±5,26	34,81±6,86
Неделя 12	33,14±6,18 ⁺	32,33±4,30

Примечания: 1. Значения показателей представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего. 2. Для межгрупповых сравнений статистическая значимость определялась по результатам дисперсионного анализа, для сравнений по отношению к начальным значениям применялись апостериорные тесты по методу Бонферрони. 3. ⁺ – Статистически значимые различия по отношению к исходным значениям показателей внутри группы ($p < 0,05$). 4. Между группами статистически значимых различий нет.

4.2.1.1.7.4. Показатели динамики влечения к алкоголю (ВА)

В настоящем исследовании нами использовались три шкалы квантифицированной оценки влечения к алкоголю: Пенсильванская (ПШВА), обсессивно-компульсивная (ОКШВА) и визуальная аналоговая (ВАШВА). Динамика влечения к алкоголю (крэйвинга) в группах баклофена и плацебо приведена в таблице 39.

В процессе лечения интенсивность влечения к алкоголю по всем шкалам значимо снижалась в обеих группах относительно исходного уровня (таблица 39). Статистически значимых различий в динамике влечения к алкоголю между группами больных, получавших баклофен и плацебо, ни по одной из трех использованных в данном исследовании шкал выявлено не было (таблица 39).

Таблица 39 – Динамика влечения к алкоголю в процессе лечения

Шкалы	Вид терапии	Значение показателей влечения к алкоголю по неделям исследования												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ОКШВА	Баклофен	3,9 ± 0,7	3,3 ± 1,0	2,3 ± 0,9	2,6 ± 1,5	1,7 ± 0,9*	0,8 ± 0,6*	0,0 ± 0,0*	0,4 ± 0,4*	0,6 ± 0,6*	0,6 ± 0,6*	0,3 ± 0,3*	0,6 ± 0,6*	1,0 ± 0,6
	Плацебо	6,1 ± 1,3	3,3 ± 0,9*	2,3 ± 0,8*	1,8 ± 0,9*	1,8 ± 1,3	2,9 ± 1,8	1,3 ± 0,8	0,6 ± 0,6	1,0 ± 1,0	0,8 ± 0,8	1,0 ± 1,0	0,3 ± 0,3	0,0 ± 0,0
ПШВА	Баклофен	4,0 ± 0,8	2,8 ± 0,7	2,5 ± 1,0	3,6 ± 2,1	1,9 ± 1,0*	1,4 ± 1,2*	0,1 ± 0,1*	1,0 ± 1,0*	1,4 ± 1,4*	1,0 ± 1,0*	1,0 ± 1,0*	0,8 ± 0,8*	1,6 ± 1,2*
	Плацебо	5,3 ± 1,6	3,1 ± 0,9	2,6 ± 0,9	1,6 ± 0,9	2,8 ± 1,7	2,3 ± 1,2	1,3 ± 0,8	0,4 ± 0,4	0,7 ± 0,7	0,4 ± 0,4	1,3 ± 1,3	0,3 ± 0,3	0,0 ± 0,0
ВАШВА	Баклофен	1,5 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,6 ± 0,7	1,3 ± 0,5	0,7 ± 0,4*	0,4 ± 0,4*	0,8 ± 0,5	0,8 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4
	Плацебо	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,4	0,9 ± 0,6	0,3 ± 0,3	1,1 ± 0,6	0,9 ± 0,7	0,0 ± 0,0	0,7 ± 0,7	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

Примечания: 1. Значения показателей представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего. 2. Для межгрупповых сравнений статистическая значимость определялась по результатам дисперсионного анализа, для сравнений по отношению к начальным значениям применялись апостериорные тесты по методу Бонферрони. 3. По всем шкалам между группами статистически значимых различий не выявлено. 4. Статистически значимые различия по отношению к исходным значениям внутри группы ($p < 0.05$) отмечены «*».

4.2.1.1.7.5. Динамика показателей тревоги и депрессии

Результаты исследования динамики тревоги и депрессии у больных обеих групп приведены в таблице 40. В процессе лечения интенсивность тревоги и депрессии по всем шкалам значимо снижалась в обеих группах относительно исходных значений. Статистически значимых различий в динамике тревоги и депрессии между группами больных, получавших баклофен и плацебо, ни по одной из использованных в данном исследовании шкал выявлено не было (таблица 40).

Таблица 40 – Динамика показателей тревоги и депрессии в процессе лечения

Шкалы	Вид терапии	Значение психометрических показателей по неделям исследования												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
РТС	баклофен	43,2 ± 1,8	39,1 ± 1,6	36,5 ± 1,2*	39,0 ± 2,3	37,1 ± 1,6*	36, ± 1,8*	32,9 ± 2,1*	34,0 ± 2,3*	34,3 ± 2,5	34,8 ± 1,0*	36,0 ± 2,3	32,6 ± 1,3	34,8 ± 2,4
	плацебо	37,2 ± 2,3	36,1 ± 1,8	36,0 ± 1,5	36,3 ± 1,7	35,5 ± 2,4	35,3 ± 1,7	38,0 ± 2,2	33,4 ± 1,5	35,7 ± 1,2	38,0 ± 2,8	34,8 ± 0,5*	34,2 ± 1,1	33,8 ± 1,0
ЛТС	баклофен	45,5 ± 1,7	41,8 ± 1,7*	39,9 ± 1,4*	41,1 ± 2,4*	39,6 ± 2,0*	37,3 ± 1,5*	36,5 ± 1,7*	37,3 ± 2,1*	37,6 ± 2,7	37,8 ± 2,2*	38,2 ± 2,6	36,4 ± 2,9	38,2 ± 2,7
	плацебо	41,7 ± 1,9	40,9 ± 2,0	39,1 ± 2,2	37,6 ± 2,1	40,7 ± 3,7	37,1 ± 2,3*	39,3 ± 2,6	36,2 ± 3,6	37,3 ± 2,7	38,6 ± 3,7	37,5 ± 4,9	37,0 ± 3,4	37,2 ± 3,2
ШТГ	баклофен	8,3 ± 0,8	6,5 ± 0,7*	4,8 ± 0,6*	5,8 ± 1,5*	4,2 ± 0,8*	2,6 ± 0,8*	1,4 ± 0,6*	1,6 ± 0,9*	2,6 ± 1,5*	2,6 ± 1,3*	4,0 ± 1,6	2,2 ± 1,0*	3,0 ± 1,7
	плацебо	7,6 ± 0,2	5,8 ± 1,0*	5,0 ± 1,1*	2,9 ± 1,2*	4,5 ± 1,9	3,3 ± 1,3*	3,9 ± 1,4*	2,2 ± 1,1	4,2 ± 0,9	2,6 ± 1,6	1,5 ± 1,5*	2,2 ± 1,1*	1,7 ± 1,0*
ШДМА	баклофен	5,5 ± 0,7	3,9 ± 1,0*	2,7 ± 0,6*	3,5 ± 1,7	1,6 ± 0,8*	1,1 ± 0,7*	0,0 ± 0,0*	1,0 ± 0,8*	1,9 ± 1,6	1,6 ± 1,6	1,2 ± 1,2	1,0 ± 1,0	1,2 ± 1,2
	плацебо	5,1 ± 0,9	3,3 ± 1,0*	3,5 ± 1,1	1,8 ± 0,0*	2,8 ± 1,5	2,5 ± 1,4	2,0 ± 1,3*	0,6 ± 0,6	0,8 ± 0,8	1,0 ± 1,0	1,3 ± 1,3	1,5 ± 1,0*	1,3 ± 0,9*

Примечания: 1. Значения показателей представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего. 2. Для межгрупповых сравнений статистическая значимость определялась по результатам дисперсионного анализа, для сравнений по отношению к начальным значениям применялись апостериорные тесты по методу Бонферрони. 3. По всем шкалам между группами статистически значимых различий не выявлено. 4. Статистически значимые различия по отношению к исходным значениям внутри группы ($p < 0.05$) отмечены «*».

4.2.1.1.7.6. Общие показатели эффективности терапии

Шкала Общего Клинического Впечатления (ШОКВ). Показатели ШОКВ к концу курса лечения не выявили статистически значимых различий между группами (таблица 41).

Таблица 41 – Изменение по Шкале Общего Клинического Впечатления

Группа	Изменение по ШОКВ		
	Без изменений	Улучшение	Выраженное улучшение
Плацебо	4 (25%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)
Баклофен	4 (25%)	5 (31,3%)	7 (43,8%)

Примечание: различия между группами статистически не значимые: $p=1,000$ (точный критерий Фишера).

4.2.1.1.7.7. Показатели переносимости терапии

Побочные эффекты. В основной группе больных, получавших баклофен, побочные эффекты отмечались у 1 больного (6,25%), а в контрольной группе (плацебо) – у 3 больных (18,75%) (различия статистически не значимы). Наиболее частым нежелательным явлением была сонливость (у двух больных).

Ферменты печени аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ). Показатели активности ферментов печени (АЛТ и АСТ) значимо снизились относительно исходных значений в обеих группах, однако достоверные различия между группами отсутствовали (таблица 42).

Таблица 42 – Динамика АЛТ и АСТ в процессе лечения

Группа	Показатель			
	АЛТ		АСТ	
	Неделя 0	Неделя 12	Неделя 0	Неделя 12
Баклофен	50,12±5,14	26,13±0,63	36,94±2,95	21,50±0,70
Плацебо	51,07±7,13	24,56±3,66	37,06±4,61	23,38±3,10*

Примечания: 1. Значения показателей представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего. 2. Для межгрупповых сравнений и сравнений по отношению к начальным значениям статистическая значимость определялась по результатам дисперсионного анализа. 3. Статистически значимые различия между группами отсутствуют. 4. Статистически значимые различия по отношению к начальным значениям ($p<0.05$) отмечены «*».

Проведенное исследование показало, что показатели удержания больных в ремиссии и потребления алкоголя (количество дней тяжелого пьянства и среднее потребление алкоголя в граммах чистого этанола) в группе баклофена были несколько лучше, чем в группе плацебо, а различия между группами по данным показателям приближались к уровню статистической значимости, что позволяет говорить о выявленной в данном исследовании тенденции к большей эффективности баклофена при алкогольной зависимости по сравнению с плацебо. По результатам данного исследования эффективность применения баклофена статистически значимо не отличалась от плацебо по показателям, отражающим влияние на влечение к алкоголю, тревогу и депрессию, что, очевидно, обусловлено, прежде всего, недостаточным объемом выборки. Баклофен достоверно не отличался от плацебо по количеству побочных эффектов (нежелательных явлений) и влиянию на активность ферментов печени, что свидетельствует о его хорошей переносимости и безопасности применения у данного контингента больных.

4.2.2. Применение прегабалина для стабилизации ремиссии при алкогольной зависимости

4.2.2.1. Материалы и методы

4.2.2.1.1. Общий дизайн исследования

Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

В рамках двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования 100 больных с синдромом зависимости от алкоголя (МКБ-10) были в случайном порядке распределены (рандомизированы) в 2 группы: больные основной группы (50 чел) получали прегабалин в дозировке 150 мг/сутки (на ночь), больные группы сравнения (контрольной группы) (50 чел) получали

идентично выглядящее плацебо. Исследуемый препарат назначался на 3 месяца (12 недель), в течение которых испытуемые еженедельно должны были посещать исследовательский центр для контроля ремиссии, комплайенса приема препаратов (по наличию флюоресцентного рибофлавинового маркера в моче), а также для психометрических оценок.

4.2.2.1.2. Испытуемые

Критерии включения:

1. Пациента обоего пола.
2. Возраст от 18 до 65 лет.
3. Отрицательный тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе.
4. Алкогольная зависимость, диагностированная согласно критериям МКБ-10, давностью не менее 1 года.
5. Воздержание от употребления алкоголя не менее 7 дней (купированный синдром отмены алкоголя).
6. Критерием включения для женщин было также отсутствие текущей беременности и согласие использовать адекватные способы контрацепции в период участия в исследовании.
7. Наличие контактного номера телефона – для осуществления качественного катamnестического наблюдения (соблюдения еженедельного графика визитов в клинику).

Критерии невключения:

1. Использование пациентом какие-либо иных психотропные препаратов, помимо предписанных в исследовании.
2. Выраженное органическое поражение головного мозга.
3. Выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы).
4. Психотическое состояние или тяжелые психические заболевания в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз и т.п.).

5. Наличие иной химической зависимостью, кроме зависимости от алкоголя и табака.

6. Пациенты, получающие фармако- или психотерапию в связи с зависимостью от алкоголя (включая так называемую «плацебо-терапию» («химзащиту»), «кодирование» и т.п.).

4.2.2.1.3. Набор участников и клиническая база

Исследование проведено на базе отдела наркологии Национального Медицинского Исследовательского Центра Психиатрии и Неврологии (НМИЦ ПН) им. В.М.Бехтерева. Исследователи оценивали истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделе наркологии НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева, объясняли суть исследования тем, кто мог соответствовать критериям включения, и получали информированное согласие. После подписания добровольного информированного согласия, одобренного Локальным этическим комитетом, больной включался в исследование.

4.2.2.1.4. Препараты

Были диспергированы официальные капсулы прегабалина и изготовлены капсулы прегабалина (150мг) и идентичные по внешнему виду капсулы плацебо (крахмал). Как в капсулы прегабалина, 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 длинной волны 444 нм, что позволяет легко контролировать комплаенс по наличию или отсутствию флюоресценции мочи).

4.2.2.1.5. Методы оценки

Для оценки состояния здоровья больных перед включением в исследование были использованы данные клинического и биохимического анализов крови и общего анализа мочи.

В день включения в исследование (базовые оценки) осуществляли физикальный осмотр, определяли концентрацию алкоголя в выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора, проводили ретроспективный анализ употребления алкоголя за последние три месяца (Sobell M.B. et al, 1989) для оценки количества дней пьянства и количества потребленного алкоголя, подтверждали диагнозы алкогольной зависимости по МКБ-10, собирали анамнестические данные с помощью специально разработанного клинического структурированного интервью, а также выполняли психометрические оценки с помощью батареи психометрических инструментов. Батарея психометрических инструментов включала:

1. Шкала общего клинического впечатления [ШОКВ] [Bushner et al, 2009].
2. Шкала тревоги Гамильтона [Hamilton M., 1969].
3. Шкала тревоги Спилбергера [Spielberger C.D. et al, 1970].
4. Шкала депрессии Монтомгери-Ашберг [Montgomery S.A., Asberg M., 1979].
5. Пенсильванская шкала влечения к алкоголю [Flannery, 1999].
6. Обсессивно-Компульсивная шкала влечения к алкоголю [Anton R.F. et al, 1996].
7. Визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю.

Все вышеприведенные обследования повторялись в течение трех месяцев исследования с периодичностью, указанной в таблице 43. Кроме того, для объективизации сообщаемых больными данных о потреблении алкоголя еженедельно при каждом визите проводилось определение в крови активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) – фермента, являющегося маркером массивного потребления алкоголя [Винницкая Е.В., 2007]. Для оценки наличия побочных эффектов проводимой терапии на всех больных при каждом из визитов заполнялась специальная регистрационная форма.

Комплаенс с приемом прегабалина оценивали двумя способами – подсчетом непринятых капсул на каждом визите и наличием рибофлавина в моче (определялось по свечению при облучении ультрафиолетовым светом с длиной волны 444 нм).

Всем больным (независимо от вида терапии – прегабалин или плацебо) на каждом из еженедельных визитов проводился стандартизированный курс рациональной (когнитивно-поведенческой) психотерапии в соответствии с руководством по консультированию наркологических больных (Pettinati H.M., 2004). Таким образом, психотерапевтическое лечение проводилось всем без исключения больным, в том числе и тем, кто получал плацебо в качестве фармакотерапии.

Общая схема проведения исследования, мониторинга состояния больных и оценки клинически значимых параметров приведена в таблице 43.

Таблица 43 – Общая схема исследования

Мероприятие	При включении в исследование	Еженедельно	Конечная точка
Критерии МКБ-10	X		
Критерии включения/исключения	X		
Алкоголь в выдыхаемом воздухе	X	X	X
Анамнез и физикальное обследование	X		
Шкала общего клинического впечатления	X		X
Методика ретроспективного анализа потребления алкоголя	X	X	X
Пенсильванская шкала ПВА	X	X	X
Обсессивно-компульсивная шкала ПВА	X	X	X
Визуальная аналоговая шкала ПВА	X	X	X
ГТТ	X	X	X
Контроль комплаенса с лечением и психотерапией		X	X
Шкала депрессии (MADRS)	X	X	X
Шкала тревоги Гамильтона	X	X	X
Шкала тревоги Спилбергера	X	X	X
Психотерапия		X	
Опросник регистрации побочных		X	X

эффектов			
Форма контроля ремиссии		X	X
Форма выбывшего из исследования			X

4.2.2.1.6. Рандомизация и ослепление

Рандомизация была проведена при помощи генератора случайных чисел на базе электронных таблиц Excel. Препараты (прегабалин и плацебо) были помещены в пронумерованные контейнеры и выдавались пациентам с соблюдением принципов двойного ослепления при каждом визите один раз в неделю на протяжении трех месяцев таким образом, чтобы у них всегда был трехнедельный запас препарата (на случай пропуска 1-2 визитов). Исследователи, врачи и другой персонал, участвующий в исследовании, так же, как и пациенты, не знали о принадлежности испытуемого к той или иной группе лечения. Код рандомизации хранился в НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева и мог быть вскрыт в любой момент в случае экстренной необходимости.

4.2.2.1.7. Исключение из исследования

Больные исключались из исследования в случае рецидива алкоголизма, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного (запойного) пьянства – четырех и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно международным стандартам «тяжелое пьянство» – 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин и 4 и более – для женщин), а также в случае пропуска трех и более визитов подряд.

4.2.2.1.8. Статистическая обработка

Для ведения базы данных с информацией обо всех пациентах и каждом их визите использован статистический пакет SPSS-21. Статистический анализ данных осуществлялся также с помощью статистического пакета SPSS. В целях

соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована, имена и фамилии нигде не упоминались. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

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

Анализ анамнестических данных необходим для доказательства однородности групп исследуемых, поскольку выявление действия препарата может быть проведено только с использованием однородных групп. Были проведены сравнения групп по анамнестическим показателям. Группа анамнестических показателей состояла из 13 переменных, характеризующих пациента: пол, возраст, биографические данные, показатели, характеризующие его социальное положение, и клинические данные. Для анализа однородности групп по каждому показателю, в зависимости от его шкалы измерения, были использованы: точный критерий Фишера, непараметрический критерий Манна-Уитни и дисперсионный анализ. Проведенный анализ показал, что по всем измеренным показателям группы следует считать однородными.

Для анализа показателей, измеренных в динамике, использовался широкий спектр методов. Для анализа психометрических данных применялся многофакторный дисперсионный анализ (в варианте общей линейной модели) с тестом Бонферрони в качестве апостериорного (post-hoc) теста. При проведении дисперсионного анализа в качестве независимых переменных выступали вид терапии (прегабалин или плацебо) и время (неделя) с момента включения в исследование, а в качестве зависимых – показатели психометрических шкал и потребления алкоголя. Для сравнения групп по таким показателям, как причина завершения программы и оценка эффективности по Шкале общего клинического впечатления были построены таблицы сопряженности и использовался точный критерий Фишера. Для сравнения групп по общей продолжительности ремиссии в исследовании был проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера (межгрупповые сравнения по лог-ранк критерию Манталя-Кокса).

Для анализа побочных эффектов были построены таблицы частот по наличию побочных эффектов, их количеству, количеству дней с побочными эффектами, количеству испытуемых с побочными эффектами, и затем применен точный критерий Фишера для оценки значимости межгрупповых различий.

4.2.2.1.9. Этические аспекты

Исследование было одобрено в Этическом Комитете при НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева. Информированное согласие было подписано каждым больным до включения в исследование. Больные, получавшие плацебо, тем не менее, не оставались без лечения, т.к. всем без исключения пациентам проводился стандартизированный курс рациональной психотерапии.

Конфиденциальность данных об участвовавших в исследовании больных обеспечивалась использованием защищенных кодами компьютеров и баз данных, а также отсутствием фамилий и имен больных на каких-либо документах, кроме информированного согласия.

4.2.2.2. Результаты

4.2.2.2.1. Общее описание хода исследования

На этапе скрининга было обследовано 127 больных соответствующих критериям МКБ-10 «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.2х), давностью не менее 1 года, из них 78,4% (100 человек) соответствовали всем критериям включения, не имели ни одного критерия невключения и дали добровольное согласие на участие в исследовании. Общая длительность исследования составила 24 недели, из которых 12 недель проводилась активная терапия и 12 недель – последующее наблюдение. Этап активной терапии завершили 37% больных из наблюдаемой группы. На визите последующего наблюдения (24 неделя) был обследован 71% больных, включенных в исследование.

Схема проведения исследования представлена ниже на рисунке 14.

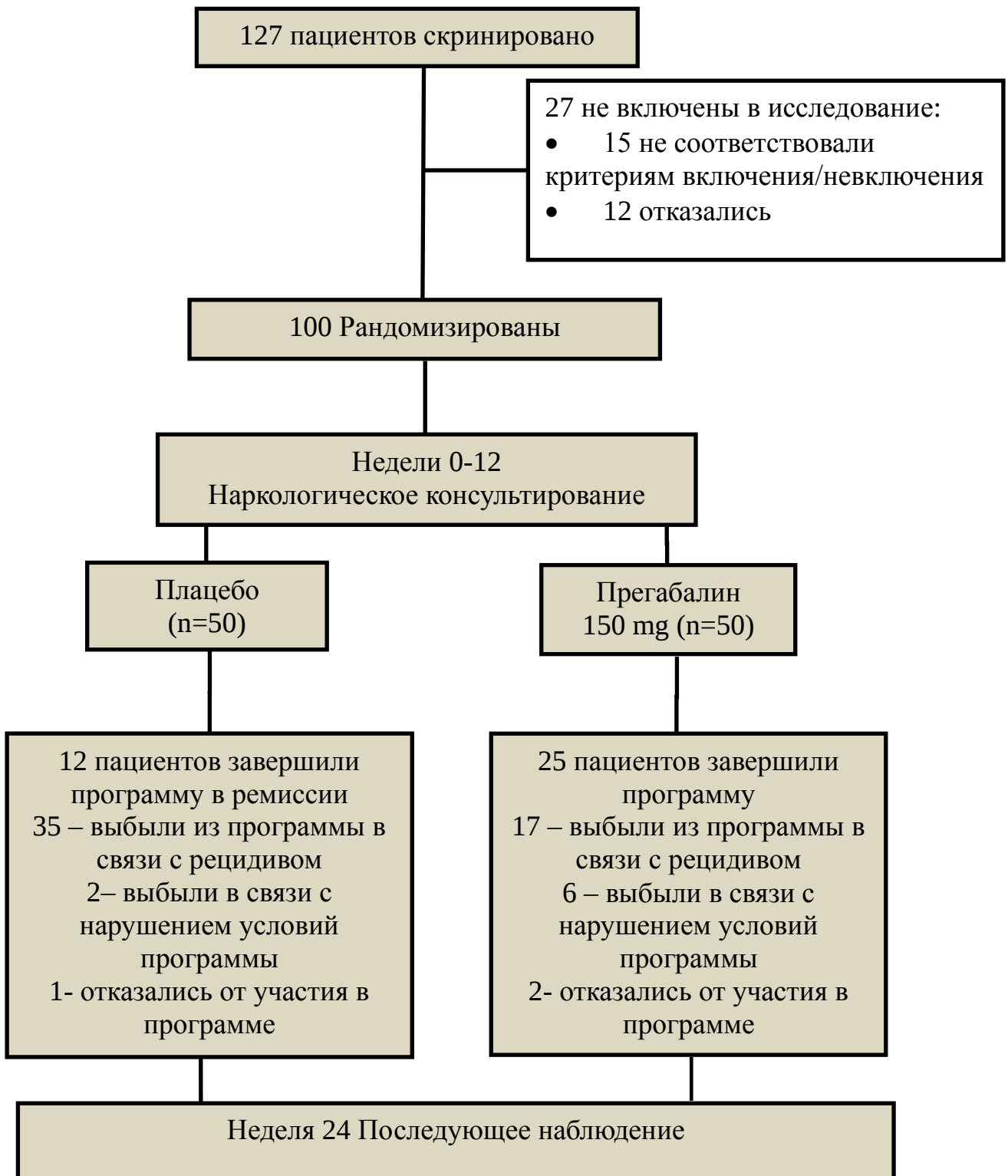


Рисунок 14 – Общая схема исследования

4.2.2.2. Анамнестические данные (демографические и клинические)

Анамнестические данные (демографические и клинические) приведены в таблице 44. Как видно из таблицы, исследуемые группы больных значимо не различались по основным показателям, таким, как возраст, половой состав, давность формирования зависимости, и др. Не было отмечено также достоверных различий между группами по другим анамнестическим и клиническим показателям, не приводящимся в таблице 44.

Таблица 44 – Характеристики групп больных, включенных в исследование

Переменные		Группы больных		Р
		Прегабалин	Плацебо	
Пол	Мужчины	38 (76,00%)	45 (90,00%)	0,062
	Женщины	12 (24,00%)	5 (10,00%)	
Возраст (годы)		43,00±1,27	45,92±1,4	0,126
Образование	Среднее	23 (46,00%)	28 (56,00%)	0,346
	Высшее	19 (38,00%)	25 (50,00%)	
Работающие		34 (68,00%)	41 (82,00%)	0,225
Наследственная отягощенность адиктивными заболеваниями		32 (64,00%)	29 (58,%)	0,169
Давность алкогольной зависимости (годы)		11,00±1,55	12,56±1,94	0,376
Тип течения алкогольной зависимости	Малопрогрессирующий	1 (2,00%)	0 (0,00%)	0,435
	Умереннопрогрессирующий	36 (72,00%)	33 (66,00%)	
	Выраженнопрогрессирующий	13 (26,00%)	17 (34,00%)	
Тип потребления алкоголя	Псевдозапойный	35 (70,00%)	30 (60,00%)	0,533
	Постоянный	10 (20,00%)	12 (24,00%)	
	Переменяющийся	5 (10,00%)	18 (16,00)	

Примечания: 1. Для количественных показателей статистические характеристики представлены в виде $M \pm SE$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка); 2. Достоверные различия между группами отсутствуют.

4.2.2.2.3. Показатели комплайенса

Показатели регулярности и комплайенса с приемом препаратов, измеряемые, соответственно, по непринятым капсулам и рибофлаvinу в моче, в обеих группах были достаточно высокими и колебались в диапазоне 85-100%, причем на большинстве визитов они превышали 90%. Статистически значимых различий между группами по данным показателям не отмечалось.

4.2.2.2.4. Показатели выбывания из исследования – первичные показатели эффективности

4.2.2.2.4.1. Выбывание из программы исследования

В основной группе больных программу лечения закончили в ремиссии 25 (50%) человек, у 17 больных (34%) наступил рецидив алкоголизма, 6 (12%) больных выбыли из исследования в связи с нарушением условий участия (пропуск более 3 визитов подряд и проч.), и еще 2 (4%) больных отказались от участия в исследовании. В контрольной группе программу лечения закончили в ремиссии 12 (24%) человек, у 35 больных (70%) наступил рецидив алкоголизма, 2 (4%) больных выбыли из исследования в связи с нарушением условий участия, и еще 1 больной (2%) отказался от участия в исследовании. Различия между группами по распределению больных в вышеописанные категории – статистически значимы ($p = 0,012$, точный критерий Фишера (ТКФ)).

Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера также продемонстрировали статистически значимо лучшее удержание в программе терапии в группе больных, получавших прегабалин (рисунок 15). В группе прегабалина медиана (ДИ) = 12 (10,4–13,6) недель vs. 6 (4,5–7,5) недель в группе плацебо (Log Rank Mantel-Cox тест = 0,005).

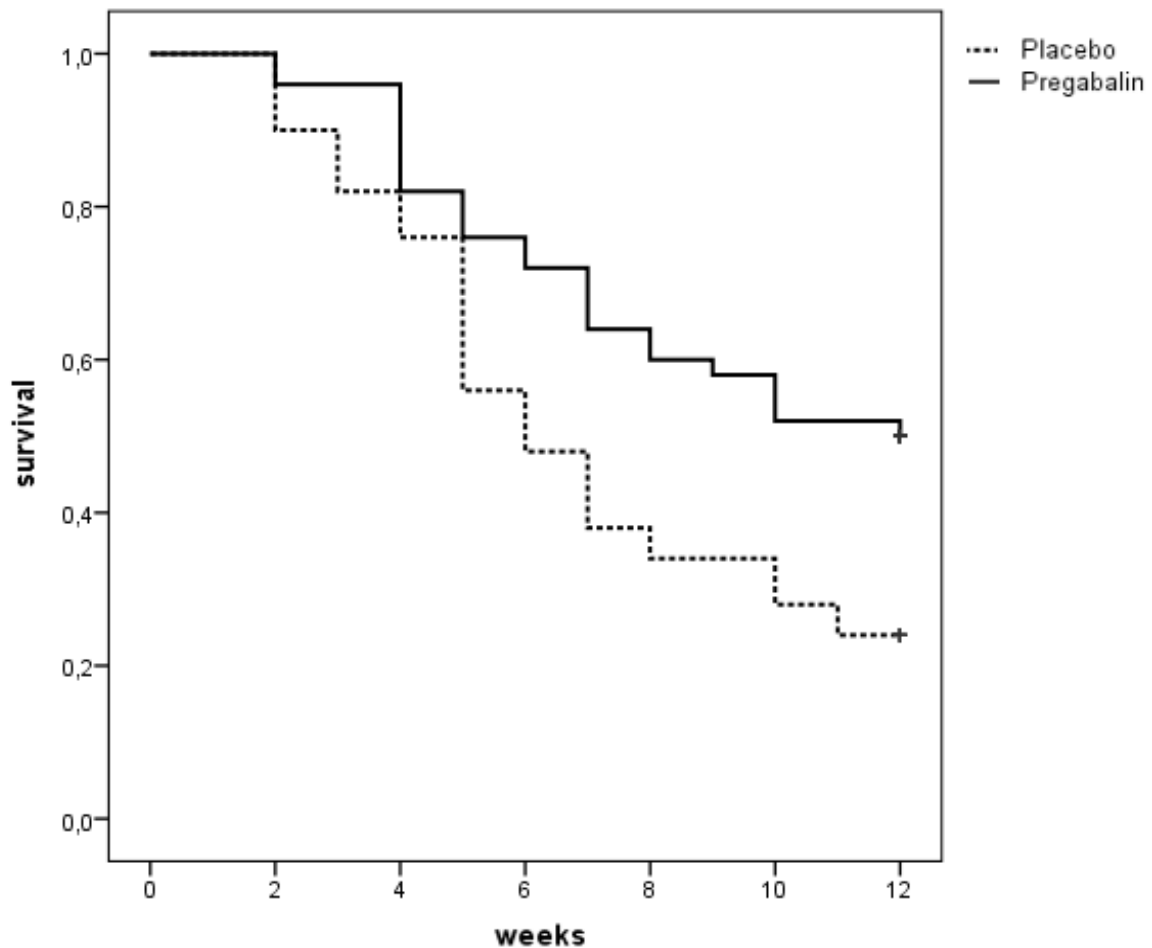


Рисунок 15 – Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера для события «выбывание из исследования»

Примечание: Статистическая значимость различий между группами по лог-ранк критерию Мантеля-Кокса: $p = 0,005$.

4.2.2.4.2. Продолжительность ремиссии

Средняя продолжительность ремиссии в основной группе ($M \pm SE$) ($9,1 \pm 0,5$ недель) была значимо больше таковой в контрольной ($7,1 \pm 0,5$; $p = 0,005$). Однако время до первого употребления алкоголя («срыва ремиссии») между группами достоверно не различалось: $5,4 \pm 0,6$ недели в основной группе против $4,1 \pm 0,5$ недели в контрольной ($p = 0,09$).

4.2.2.2.5. Показатели потребления алкоголя – вторичные показатели эффективности

Данные по группам в динамике курса лечения о количестве дней тяжелого пьянства (5 и более стандартных доз алкоголя в день у мужчин, 4 и более – у женщин), количестве дней трезвости и потреблении алкоголя в граммах чистого этанола в день, верифицированные методом ретроспективного анализа, а также показатели активности ГГТ, являющейся маркером массивной алкоголизации, приведены на рисунках 16–20.

4.2.2.2.5.1. Количество дней тяжелого пьянства

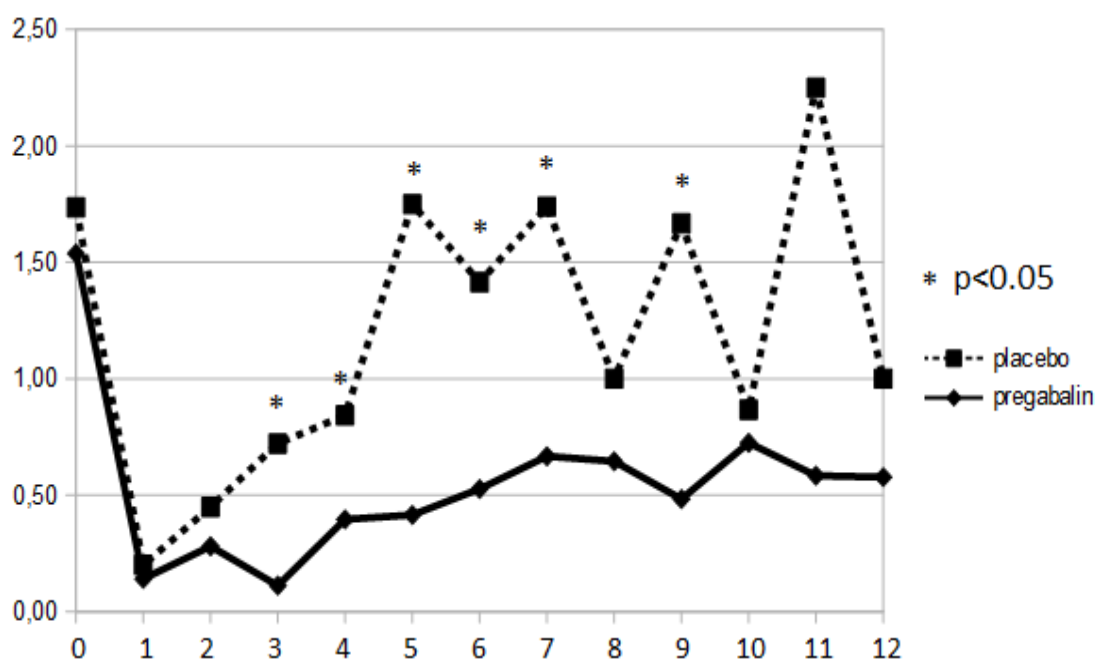


Рисунок 16 – Количество дней тяжелого пьянства

Примечание: 1. Дисперсионный анализ (общая линейная модель с повторными измерениями; независимые переменные – группа и время). 2.* – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами по неделям (апостериорный критерий Бонферрони). 3. Эффект времени (недели терапии) ($p <$

0,001) и группы терапии ($p = 0,005$) статистически значимы. Эффект взаимодействия «группа x время» – статистически незначим.

Количество дней тяжелого пьянства было больше в группе плацебо на 3-7 и 9 неделях (эффект группы: $F = 7,9$; $p = 0,005$). Среднее количество дней тяжелого пьянства за весь период исследования в основной группе больных ($M \pm SE$) ($3,6 \pm 0,7$) было значимо меньше, чем в группе сравнения ($6,4 \pm 0,8$) ($p = 0,009$). Относительно небольшое количество дней тяжелого пьянства в группах обусловлено тем, что пациенты с 4 и более днями тяжелого пьянства подряд исключались из исследования в связи с рецидивом заболевания.

4.2.2.5.2. Количество дней трезвости

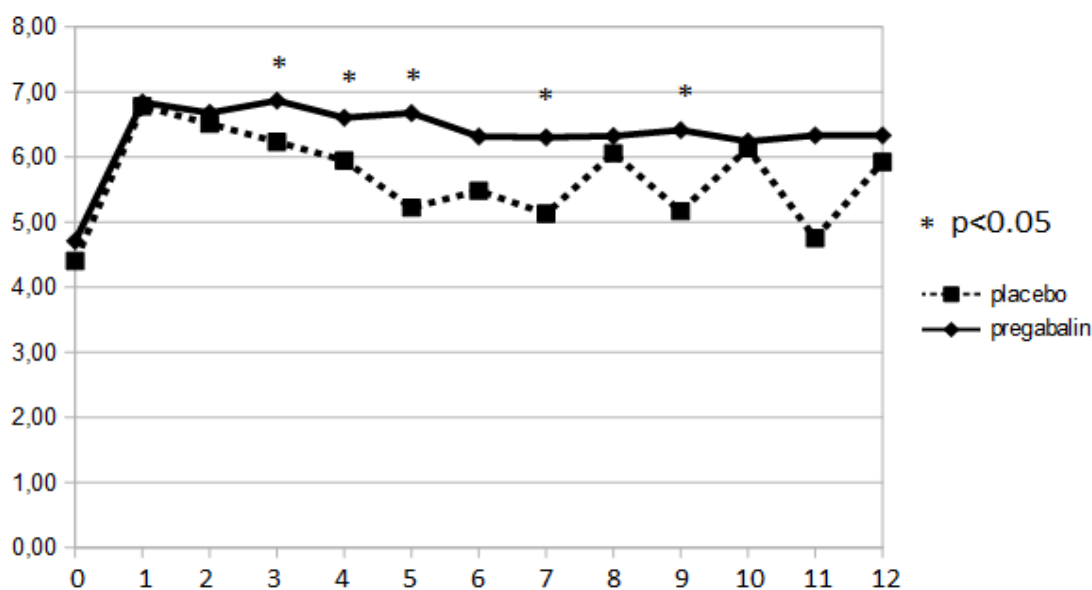


Рисунок 17 – Количество дней трезвости

Примечание: 1. Дисперсионный анализ (общая линейная модель с повторными измерениями; независимые переменные – группа и время). 2. * – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами по неделям (апостериорный критерий Бонферрони). 3. Эффект времени (недели терапии) статистически значим ($p < 0,001$). Эффекты группы ($p = 0,068$) и взаимодействия «группа x время» – статистически незначимы.

Среднее количество дней трезвости было выше в группе прегабалина на 3-5, 7 и 9 неделях, хотя эффект группы был статистически не значим (но близок к границе статистической значимости: $F = 3,3$; $p = 0,068$).

Среднее количество дней трезвости за весь период исследования в основной группе больных ($M \pm SE$) ($55,9 \pm 3,6$) было значимо больше, чем в группе сравнения ($40,0 \pm 3,3$) ($p = 0,001$).

4.2.2.2.5.3. Количество граммов чистого этанола в день

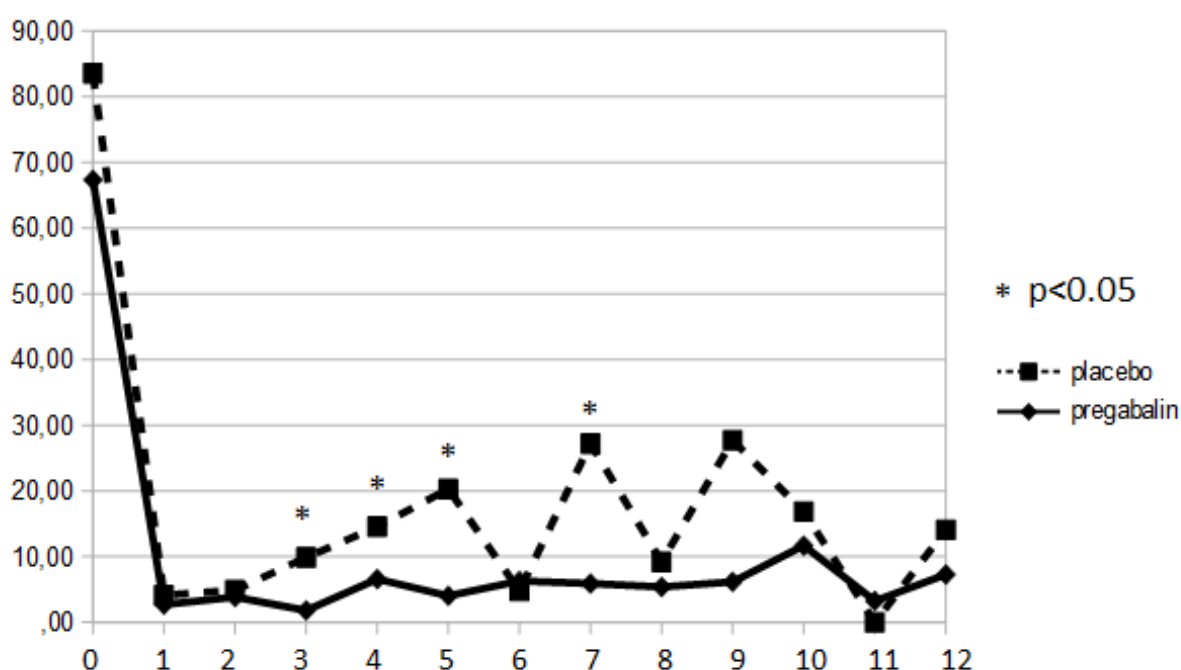


Рисунок 18 – Потребление алкоголя (граммы чистого этанола в день)

Примечание: 1. Дисперсионный анализ (общая линейная модель с повторными измерениями; независимые переменные – группа и время). 2.* – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами по неделям (апостериорный критерий Бонферрони). 3. Эффект времени (недели терапии) ($p < 0,001$) и группы терапии ($p = 0,001$) статистически значимы. Эффект взаимодействия «группа x время» – статистически незначим ($p = 0,06$).

Уровень потребления алкоголя (граммы алкоголя в день) был более низким в группе прегабалина на 3, 4, 5 и 7 неделях (эффект группы: $F = 10,2$; $p = 0,001$).

Следует отметить близкий к границе статистической достоверности эффект взаимодействия «группа – время» ($F = 1,7$, $p = 0,06$).

Среднее количество граммов этанола в день за весь период исследования в основной группе больных ($M \pm SE$) ($8,5 \pm 1,0$) было значимо меньше, чем в группе сравнения ($12,3 \pm 1,2$) ($p = 0,015$).

При статистическом анализе данных в наркологических исследованиях часто возникает проблема отсутствующих данных, которые носят не случайный характер. Например, в данном исследовании отсутствующие данные обусловлены выбыванием больных из исследования. Логично предположить, что больные, которые выбыли из исследования (в основном – в связи с рецидивом заболевания) вернулись к исходному уровню потребления алкоголя. В этом случае представляется корректным использовать метод заполнения отсутствующих данных выбывших больных исходными показателями потребления этанола. Результаты такого анализа данных представлены на рисунке 19.

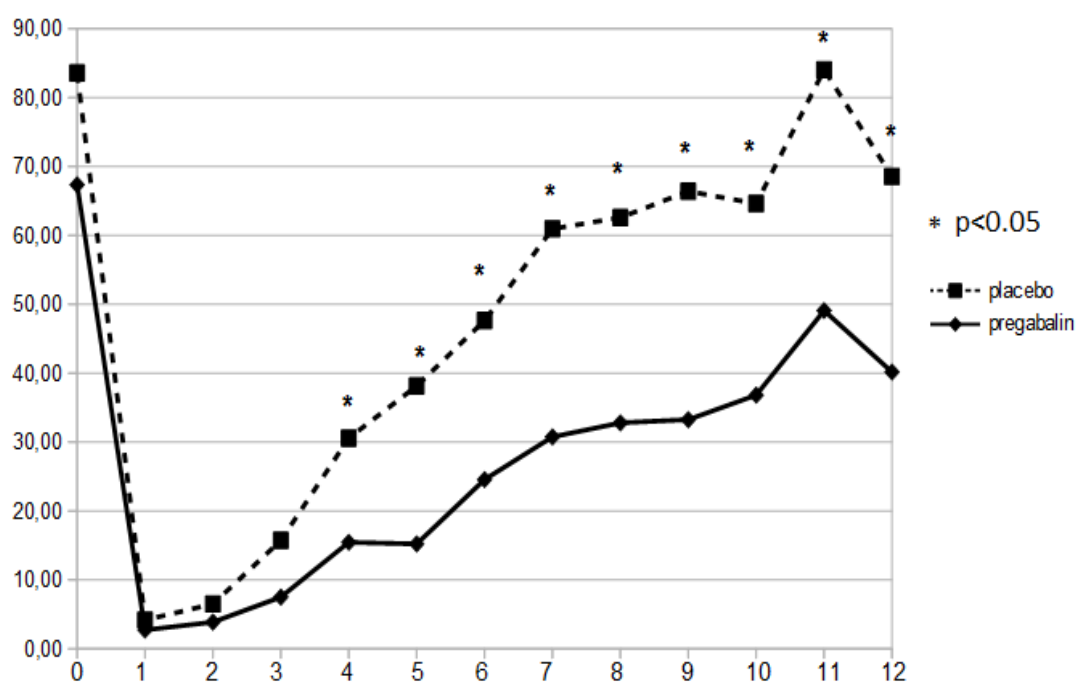


Рисунок 19 – Потребление алкоголя (граммы чистого этанола в день) при заполнении отсутствующих данных выбывших из исследования больных значениями исходных показателей до лечения

Примечание: 1. Дисперсионный анализ (общая линейная модель с повторными измерениями; независимые переменные – группа и время). 2.* – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами по неделям (апостериорный критерий Бонферрони). 3. Эффект времени (недели терапии), группы терапии и эффект взаимодействия «группа x время» (критерии Юнха-Фельдта и Гринхауз-Гайссер – $p = 0,04$) – статистически значимы.

При таком анализе методом общей линейной модели с повторными измерениями отмечались выраженные статистически значимые различия между группами начиная с 4-й недели исследования, причем в данном случае статистически достоверным был не только эффект группы, но и эффект взаимодействия «группа – время».

Количество граммов этанола в день за весь период исследования в основной группе больных ($M \pm SE$) ($27,6 \pm 5,2$) было также значимо меньше, чем в группе сравнения ($48,7 \pm 7,6$) ($p = 0,032$).

4.2.2.2.5.4. Активность ГГТ

Динамика показателей ГГТ (биохимический маркер массивной алкоголизации) в группах а и плацебо значимо не отличалась – показатели активности энзима достоверно снизились в обеих группах в процессе лечения относительно исходных величин. Следует, однако, отметить тенденцию эффекта группы, немного не достигающую уровня статистической значимости ($F = 3,1$; $p = 0,079$) (рисунок 20).

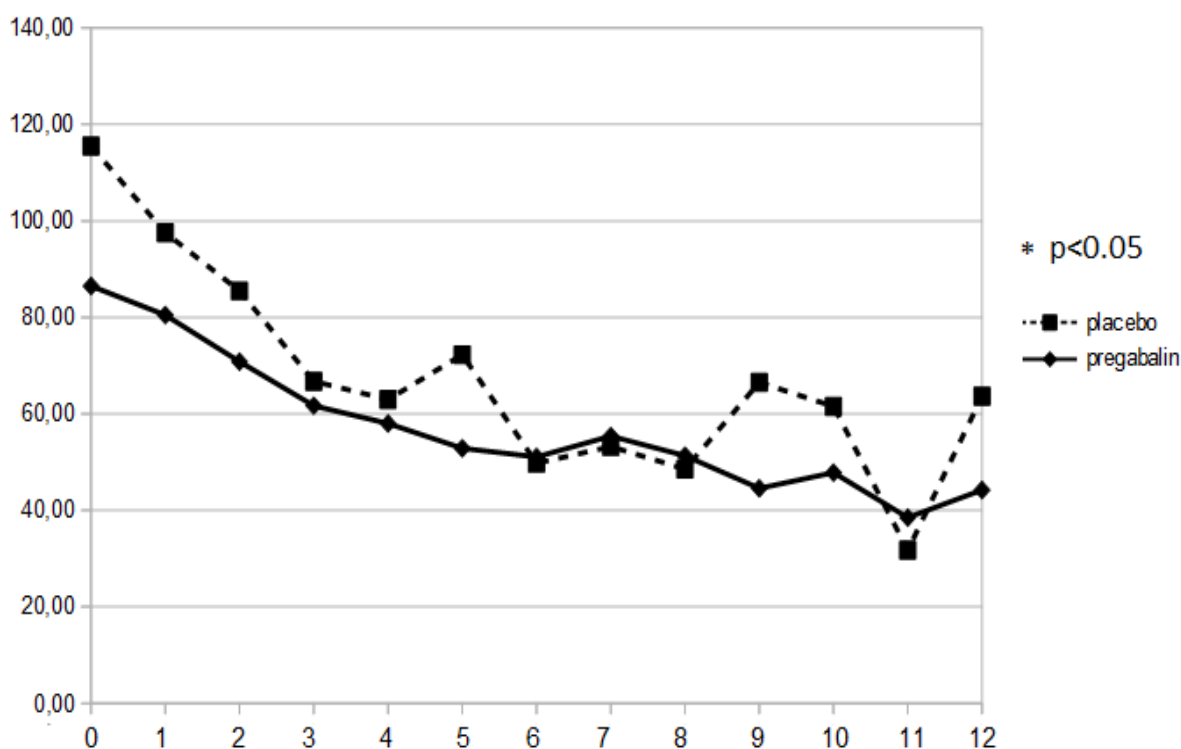


Рисунок 20 – Активность ГГТ

Примечание: 1.Дисперсионный анализ (общая линейная модель с повторными измерениями; независимые переменные – группа и время). 2.Эффект времени (недели терапии) статистически значим ($F = 5,3$; $p < 0,001$). Эффекты группы терапии ($F = 3,1$; $p = 0,079$) и взаимодействия «группа x время» – статистически незначимы.

4.2.2.2.5.6. Общие показатели эффективности терапии

Шкала Общего Клинического Впечатления (ШОКВ).

Показатели эффективности терапии ШОКВ к концу курса лечения по группам больных представлены в таблице 45.

Количество больных, у которых отмечалось значительное улучшение по ШОКВ, было значимо выше в группе прегабалина, а количество больных без положительной динамики – меньше (таблица 45).

Таблица 45 – Изменение по Шкале Общего Клинического Впечатления.

Группа	Изменение по ШОКВ (%)		
	Без изменений	Улучшение	Выраженное улучшение
Плацебо	38	44	18
Прегабалин	18	44	38

Примечание: Статистическая значимость различий $p = 0,034$ (точный критерий Фишера).

4.2.2.5.7. Показатели табакокурения

У большинства больных, участвовавших в исследовании, помимо синдрома зависимости от алкоголя, был диагностирован также синдром зависимости от табака: 35 человек в группе прегабалина и 43 – в группе плацебо. По данным методики ретроспективного анализа в группе больных, получавших прегабалин, количество выкуриваемых в день сигарет было значимо ниже в течение исследования (рисунок 21).

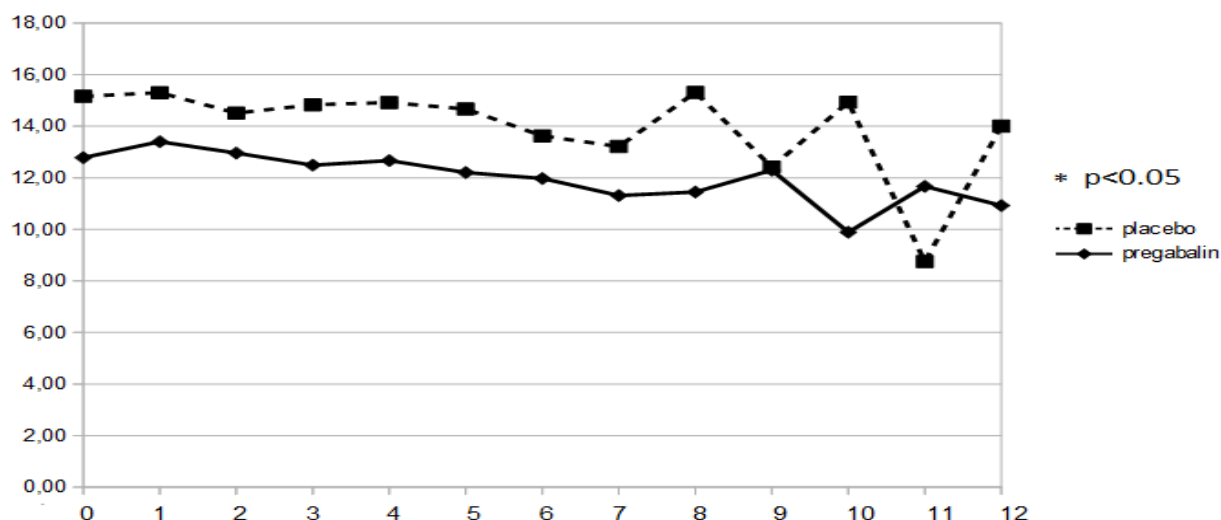


Рисунок 21 – Среднее количество сигарет в день

Примечание: 1. Дисперсионный анализ (общая линейная модель с повторными измерениями; независимые переменные – группа и время). 2. Эффект группы терапии статистически значим ($F = 6.5$; $p = 0,011$). Эффект времени (недели терапии) и взаимодействия «группа x время» – статистически незначимы.

Следует отметить, что статистически значимый эффект группы терапии при отсутствии значимых эффектов времени и взаимодействия «группа – время»

может быть обусловлен исходными различиями между группами в количестве выкуриваемых в день сигарет.

4.2.2.2.5.8. Психометрические показатели

Исходно незначительно увеличенные показатели всех психометрических шкал (влечения к алкоголю, тревоги и депрессии) постепенно снижались по отношению к исходным значениям и оставались на стабильно низком уровне на протяжении большей части исследования без статистически значимых различий между группами.

4.2.2.2.5.9. Показатели переносимости терапии

4.2.2.2.5.9.1. Нежелательные явления

Частота нежелательных явлений (НЯ) была статистически незначимо выше в основной группе (20% vs. 8%; $p = 0.09$), при этом все НЯ были умеренно выражены, проходили самостоятельно и не требовали какой-либо терапии. Наиболее частыми НЯ в группе прегабалина были сонливость (10%), головокружение и тяжесть в голове (8%), и головная боль (2%). Следует особо отметить, что при катамнестическом наблюдении продолжительностью 12 недель после окончания исследования ни у кого из больных не было отмечено злоупотребления прегабалином или развития зависимости от него. На визите последующего наблюдения (24 неделя) был обследован 71 пациент (38 человек из группы прегабалина и 33 человек из группы плацебо), заключение о наличии злоупотребления прегабалином или развитии зависимости от прегабалина делалось на основании полуструктурированной клинической беседы.

4.2.2.2.5.9.2. АЛТ и АСТ

Активность АЛТ и АСТ значительно снизилась у больных в ходе терапии без достоверных различий между группами (таблица 46).

Таблица 46 – Динамика АЛТ и АСТ в процессе лечения

Группа	Показатель			
	АЛТ		АСТ	
	Неделя 0	Неделя 12	Неделя 0	Неделя 12
Прегабалин	48,6±4,3	29,6±3,9	43,8±3,6	26,7±2,0*
Плацебо	51,3±3,5	37,8±9,0	46,2±3,4	34,0±10,1*

Примечания: 1. Значения показателей представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего. 2. Для межгрупповых сравнений и сравнений по отношению к начальным значениям статистическая значимость определялась по результатам дисперсионного анализа (общая линейная модель с повторными измерениями). 3. Статистически значимые различия между группами отсутствуют. 4. Статистически значимые различия по отношению к начальным значениям ($p < 0,05$) отмечены «*».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показало исследование влияния первичных хронических расстройств настроения на формирование и течение СЗА, алкоголь используется данной группой больных с целью улучшения психического состояния. При сформировавшемся СЗА выраженность хронических расстройств настроения усиливается, при этом депрессивные нарушения оформляются в сложные синдромы с доминированием тревожного компонента. В раннем постабстинентном синдроме выявляются определенные различия в психическом статусе пациентов, страдающих СЗА осложненным и неосложненным психическими расстройствами, что позволяет проводить дифференциальную диагностику первичности/вторичности депрессивных расстройств. Так, сохранение в раннем постабстинентном периоде субдепрессивных, тревожных или апатических и астенических расстройств и отсутствие психопатоподобных нарушений, могут свидетельствовать о необходимости более тщательного анализа анамнестических сведений пациента для выявления первичных депрессивных расстройств. Наличие же в статусе колебаний настроения с дисфорической окраской и психопатоподобного рисунка поведения или наличие выраженных психоорганических расстройств и апатии, снижения настроения скорее свидетельствуют о последствиях хронической алкогольной интоксикации (алкогольной энцефалопатии) и, следовательно, о вторичном характере депрессивных нарушений.

Особенностью, характеризующей сочетание СЗА с шизотипическим расстройством, являются более быстрое, по сравнению с контрольной группой, формирование синдрома отмены алкоголя, наиболее выраженное в группе с первичным шизофреническим процессом. Относительно высокая прогрессивность формирования алкогольной зависимости, в дальнейшем не приводит к нарастанию другой симптоматики алкогольной болезни, в частности, к выраженным изменениям личности по алкогольному типу. Личностные изменения у данной группы больных представлены в большей степени

негативной симптоматикой и носят апатический характер. Обращает на себя внимание, что для пациентов с первично сформированным СЗА, как правило, дебют шизофренического процесса протекает более остро, чем в группе ПШЗ.

Кроме того, пациенты с СЗА, сочетающимся с шизотипическим расстройством, употребляют алкоголь с целью купирования психического неблагополучия (апатия, беспредметная тревога, нарушение целенаправленности мышления, навязчивые мысли, в ряде случаев деперсонализационные расстройства), то есть по атарактическим и/или гиперактивизирующим мотивам. В структуре СОА и влечения к алкоголю у больных с СЗА, осложненным шизотипическим расстройством, идеаторный компонент превалирует над сомато-вегетативным, выраженность которого может быть минимальной. На высоте острой алкогольной интоксикации и во время развернутого синдрома отмены алкоголя у больных данной группой может появляться как продуктивная симптоматика, характерная для эндогенных больных, так и структурные расстройства мышления, не проявляющиеся в период воздержания от употребления алкоголя.

Понимание клинических особенностей, отличающих течение и клиническую картину СЗА, осложненного шизотипическим расстройством от СЗА, неосложненного психическими заболеваниями, позволяют не только проводить их дифференциальную диагностику, но и выбирать индивидуальную тактику ведения для конкретного больного.

Сочетание различных расстройств личности и СЗА приводит к возникновению новых неодинаковых состояний, имеющих различные прогрессивность и прогноз. При диагностике, составлении терапевтических программ и прогнозировании их возможной эффективности целесообразно учитывать характер декомпенсации, возникающей у пациентов на обстоятельства, отягчающие течение болезни. Рассмотрение картин этого реагирования позволяет выделить три его варианта: аффективный, когнитивный и поведенческий. Сравнение пациентов с этими тремя вариантами картин декомпенсации показывает, что наиболее неблагоприятным вариантом по характеру течения

болезни, клинической картине и прогнозу является группа коморбидных больных с поведенческим типом патологического реагирования (картины декомпенсации). Она и требует максимального внимания в терапевтическом процессе. Остальные две группы по картине и течению болезни представляются более благоприятными.

Отдельную проблему представляет собой лечение лиц молодого возраста, имеющих помимо собственно алкогольной зависимости органическое поражение головного мозга, у которых течение СЗА характеризуется как «злокачественное», а сами пациенты, как правило, труднокурабельны. О злокачественности течения СЗА свидетельствует не только быстрое формирование основных клинических проявлений зависимости, но и выраженные алкогольные изменения личности, сопровождающиеся когнитивным снижением, что приводит к социальной дезадаптации. Наиболее частой причиной формирования злокачественного течения СЗА является развитие алкогольной болезни на биологически неполноценной почве. Особая биологическая отягощенность преморбида отмечается у больных при формировании злокачественного течения СЗА в раннем возрасте (до 18 лет). Для формирования индивидуальных терапевтических программ необходимо учитывать не только собственно злокачественный тип течения СЗА с присущими ему особенностями (компульсивное влечение к алкоголю, личностная незрелость пациентов, внешняя мотивация к лечению), но и клинический вариант злокачественного СЗА.

Вопросы, касающиеся исследования КЖ у наркологических больных, стали обсуждаться в начале 90-х годов 20 века. Согласно полученным данным, в целом в ходе ремиссии наблюдалось улучшение КЖ. В случае рецидива, наоборот, отмечалось достоверное ухудшение сфер настроения, общественной поддержки и функций на работе и в повседневной жизни [Foster J. H., Peters T. J., Marshall E. J., 2000] при этом показатели субъективной оценки КЖ могут быть предикторами рецидива. Аналогичные данные получены в нашей работе: одним из статистически значимых факторов, влияющих на событие «рецидив», являлись низкие оценки КЖ.

Выявленные в настоящем исследовании значимые связи между депрессией, астенией и ПВА на этапах становления ремиссии позволяет считать эти психические расстройства важными терапевтическими мишенями, требующими динамического мониторинга и медикаментозной коррекции, с целью профилактики рецидивов. Это же отмечалось ранее некоторыми другими авторами [Демина М.В., 2005].

Предложенный комплексный подход оценки качества ремиссии (КР) позволяет проводить динамическую оценку реадaptации больных СЗА, определяя ремиссию как компенсированную, субкомпенсированную или некомпенсированную. Сохраняющаяся вероятность рецидива у больных СЗА в ремиссии, трансформация в ряде случаев аддиктивного синдрома из алкогольного как в несубстанционные, так и в различные субстанционные формы не давало оснований использовать определение «полная» ремиссия даже при больших сроках трезвости. Квалификация ремиссии как «компенсированной» и «некомпенсированной» представляется терминологически более корректной.

Высокое качество ремиссии является одним из факторов длительного (12 и более месяцев) сохранения трезвости. Однако, проведенный анализ показал, что прогнозирование длительности ремиссии возможно лишь при учете совокупного влияния нескольких факторов, которые меняются в зависимости от срока и качества ремиссии.

Установлено, что установка на трезвость, хоть и имеет неоспоримое значение, но важно, чтобы она сочеталась с быстрой нормализацией физического и психического состояния. Полученные данные о важности типа прогредииентности алкогольной зависимости согласуются с данными А.Т. McLellan (1994) и R.H. Moos (2006), а также с данными предыдущих исследований отделения лечения больных алкоголизмом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева [Крупницкий Е.М., 2010].

Выявленное в исследовании прогностическое значение для поддержания ремиссии устойчивого социального функционирования как показателя адаптированности больного к трезвому образу жизни подтверждают данные

Кутушева О.Т. с соавторами (2003), показавших, что чем хуже показатели социального функционирования, тем меньше длительность ремиссии. Обратило на себя внимание то, что самостоятельной прогностической значимости механизмы совладания со стрессом не имели. Проведенное в 2007 году исследование М.В. Деминой и В.Д. Менделевича продемонстрировало, что у больных с алкогольной зависимостью в равной степени представлены конструктивные и неконструктивные копинг-механизмы, что неблагоприятно влияет на адаптационные возможности пациентов и препятствует формированию трезвеннических установок. Тем более важными является выявленный в настоящем исследовании факт, что активное участие пациента в лечебном процессе оказалось значимым для поддержания ремиссии вне зависимости от ее качества: в обоих кластерах вовлеченность пациента в терапевтический процесс, его доверие к проводимому лечению явилось предиктором полугодовой ремиссии.

Вклад аффективных расстройств в развитие рецидива алкогольной зависимости хорошо изучен [Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., 1996; Гофман А.Г., 1998; Крылов Е.Н., 2004; Гуревич Г.Л., 2007; Kuria M.W., 2013], в проведенном исследовании еще раз подтверждено, что низкий уровень депрессии при выписке из стационара является одним из предикторов полугодовой ремиссии в группе больных кластера Б, у которых нормализация психического состояния происходит медленнее, чем у больных кластера А.

Значимость личностных характеристик установлена только для больных кластера А (подгруппа с высоким качеством ремиссии), у которых отсутствие личностного напряжения (по шкале Кеттелла) и отсутствие личностных девиаций вошли в число предикторов ремиссии.

Для формирования устойчивой ремиссии при алкоголизме в равной степени важны как быстрая нормализация психического и физического состояния больного, так и мотивационная работа, направленная на вовлеченность больного алкогольной зависимостью в терапевтический процесс.

Предлагаемый интегративный подход при оценке состояния больного СЗА в ремиссии, включающий клинико-динамические, клинико-социальные и психологические диагностические характеристики, может быть эффективным инструментом объективной оценки качества ремиссии, позволяющий использовать реабилитационный подход дифференцированно.

Фармакологическая стабилизация ремиссии СЗА должна проводиться с учетом наличия коморбидных психических расстройств. Данные, полученные нами в результате проведения исследования эффективности эсциталопрама как средства стабилизации ремиссии СЗА, продемонстрировали, что в основной группе число больных, завершивших 3-х месячную программу в ремиссии, было значимо больше, чем в контрольной группе, а число дней употребления алкоголя значимо меньше. Кроме того, эсциталопрам эффективно купировал депрессивные расстройства, характерные для начального периода становления ремиссии при алкогольной болезни: выраженность депрессии по шкалам объективной оценки (шкалы Монтгомери-Ашберг и Гамильтона) у больных, получавших эсциталопрам, редуцировались на более ранних сроках, и далее в течении нескольких недель исследования была значимо ниже, чем в группе контроля. Различия в анксиолитическом действии эсциталопрама и плацебо, измеренные с помощью шкалы тревоги Гамильтона, оказались еще более выраженными: уровень тревоги в основной группе больных был значимо ниже такового в группе сравнения. Оценки, полученные по субъективным шкалам депрессии и тревоги (Спилбергера и Зунга), также продемонстрировали преимущество эсциталопрама, по сравнению с плацебо, недостигающих, однако, уровня статистической значимости, что вероятно связано с большими индивидуальными различиями пациентов в восприятии и оценке своего состояния. Полученные в настоящем исследовании результаты совпадают с многочисленными данными об эффективности эсциталопрама как препарата с выраженным антидепрессивным [Pastoor D., Grobburu J., 2014] и анксиолитическим [Plosker G.L., 2006] действием. Более быстрая и существенная редукция тревоги и депрессии в группе больных, получавших эсциталопрам, сопровождалась достоверной (уровень статистической

значимости $p < 0,05$) редукцией интенсивности влечения к алкоголю в основной группе по всем трем использованным в данной работе шкалам его оценки, в то время как достоверные изменения влечения к алкоголю в контрольной группе практически отсутствовали. Таким образом, эсциталопрам продемонстрировал отчетливое антикрэйвинговое действие при СЗА, то есть его прием способствовал стабилизации ремиссии и профилактике рецидива у больных СЗА, отягощенного депрессивными расстройствами легкой и умеренной степени выраженности.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют также об эффективности тразодона как средства купирования депрессивных нарушений начального периода ремиссии у больных СЗА. При этом тразодон продемонстрировал отчетливый антидепрессивный и умеренный анксиолитический потенциал. Выраженность депрессии и тревоги (шкалы Монтгомери-Ашберг, Гамильтона, Спилбергера) у больных, получавших тразодон, уменьшалась значимо раньше и на протяжении нескольких недель исследования была достоверно ниже, чем в контрольной группе (плацебо).

Более быстрая и существенная редукция тревоги и депрессии в группе больных, получавших тразодон, сопровождалась достоверной редукцией интенсивности патологического влечения к алкоголю по отношению к исходным показателям, что демонстрируют результаты оценки ПВА Пенсильванской и обсессивно-компульсивной шкалами, в то время как достоверные изменения ПВА в контрольной группе практически отсутствовали. Таким образом, тразодон обнаружил также умеренное антикрэйвинговое действие у больных алкогольной зависимостью. Следует отметить, что, несмотря на более частое развитие побочных эффектов у больных основной группы, их выраженность была невысокой и не требовала какой-либо терапии, то есть переносимость тразодона может быть оценена как удовлетворительная.

По итогам проведенного нами исследования, были получены данные эффективности тразодона, схожие с результатами исследований, целью которых было лечение больных СЗА с коморбидными депрессивными расстройствами и нарушениями сна [Funk S., 2013].

Таким образом, проведенное нами одинарное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование выявило высокую эффективность и хорошую переносимость тразодона в лечении больных, страдающих алкогольной зависимостью, сочетающейся с коморбидными аффективными расстройствами, способствуя редукции депрессии и тревоги, стабилизации ремиссии и профилактике рецидивов.

Исследования, направленные на повышение эффективности фармакотерапии алкоголизма, включают разработку новых, более эффективных средств фармакотерапии алкоголизма [Rao P.S. et al., 2015]. Одним из перспективных подходов в рамках последнего направления является изучение эффективности и безопасности применения для лечения синдрома зависимости от алкоголя средств, воздействующих на глутаматергическую нейротрансмиссию [Krystal J.H. et al., 2003; 2006; Mason B.J. et al., 2014; Goodwani S. et al., 2017].

По своей химической структуре, баклофен является производным хлорфенилмасляной кислоты (парахлорфенил-ГАМК) и может рассматриваться как производное гамма-аминомасляной кислоты, а также как ее стереоспецифический агонист. Основной механизм действия баклофена связан с активацией пресинаптических ГАМК-Б рецепторов [Leite-Morris, K.A., 2004; Pitman K.A. et al., 2014].

Результаты проведенного нами исследования показали, что баклофен в средних терапевтических дозах статистически значимо не отличался от плацебо по показателям эффективности стабилизации ремиссии у больных алкогольной зависимостью, а также по влиянию на влечение к алкоголю, тревогу и депрессию, что, очевидно, обусловлено, прежде всего, недостаточным объемом выборки. Следует подчеркнуть, что в большинстве доказательных исследований эффективности фармакотерапии алкоголизма мощность выборки исчисляется сотнями испытуемых [Крупницкий и др., 2009]. Однако необходимо отметить, что, несмотря на маленький объем выборки, показатели удержания больных в ремиссии и потребления алкоголя (количество дней тяжелого пьянства и среднее потребление алкоголя в граммах чистого этанола) в группе баклофена были

несколько лучше, чем в группе плацебо, а различия между группами по данным показателям приближались к уровню статистической значимости, что позволяет говорить о выявленной в данном исследовании тенденции к большей эффективности баклофена при алкоголизме по сравнению с плацебо. Таким образом, данное исследование позволило уточнить эффективность баклофена в суточной дозе 50 мг, а также позволило обосновать целесообразность дальнейших исследований баклофена с проведением титрации дозы, что подтверждается недавними исследованиями [Reynaud M., et al., 2017]. Кроме того, проведенное исследование продемонстрировало хорошую переносимость и безопасность применения баклофена пациентами с алкогольной зависимостью.

Сравнительно недавно начались исследования эффективности антиконвульсанта габапентина, уменьшающего высвобождение глутамата из нейронов. В исследовании В. Mason (2012) была продемонстрирована высокая эффективность габапентина в отношении стабилизации синдрома зависимости от алкоголя, однако в более позднем исследовании этого препарата были получены отрицательные результаты [Falk D.E., et al., 2018]. Прегабалин, имея сходные с габапентином механизмы действия, основным из которых является связывание с кальциевыми каналами нейрональной мембраны, обуславливающее торможение высвобождения глутамата из гипервозбужденных глутаматергических нейронов [Stahl S.M. et al., 2013], обладает более выраженным анксиолитическим действием, в силу чего официально зарегистрирован в Европе как средство лечения генерализованного тревожно расстройства. В отдельных небольших пилотных исследованиях были получены определенные обнадеживающие результаты в отношении применения прегабалина для лечения алкоголизма [Oulis P., Konstantakopoulos G., 2010, 2012; Guglielmo R. et al., 2012; Forg A. et al., 2012].

Полученные нами результаты удержания больных в программе терапии и в ремиссии (данные выбывания из исследования и анализ выживаемости Каплана – Мейера) убедительно свидетельствуют о том, что прегабалин увеличивал продолжительность ремиссии по сравнению с плацебо: средняя продолжительность ремиссии в группе прегабалина была значимо выше, и, кроме

того, в группе прегабалина программу терапии завершили в ремиссии в два раза большее число больных (50% vs. 24%). Данный результат, помимо того, что является первичным показателем эффективности в проведенном нами исследовании, представляет из себя, очевидно, наиболее важный вывод для практического врача психиатра-нарколога. Анализ показателей потребления этанола (количества грамм этанола в день, количества дней тяжелого пьянства и дней трезвости) также продемонстрировал определенное преимущество прегабалина относительно плацебо. Средние значения всех этих показателей за период исследования были значимо лучше в группе прегабалина. Однако при дисперсионном анализе методом общей линейной модели эффект группы терапии был статистически значим только в отношении показателей количества дней тяжелого пьянства и количества граммов этанола в день, но не количества дней трезвости, а эффект взаимодействия факторов «группа терапии – время» – только в отношении показателя количества граммов этанола в день при условии замещения данных выбывших из исследования больных их же показателями до начала лечения. Таким образом, можно полагать, что прегабалин является в большей мере препаратом для поддержания трезвости, нежели средством снижения потребления этанола больными алкоголизмом. Положительная клиническая динамика клинических показателей подтверждается снижением активности ГГТ в обеих группах среди больных, удерживавшихся в терапии. Хотя показатели динамики ГГТ в группах терапии по данными дисперсионного анализа достоверно не различались, следует отметить, что различия между группами были близки к уровню статистической значимости ($p = 0,08$). Отсутствие значимых различий между группами в динамике активности данного фермента может быть обусловлено значительной межиндивидуальной вариабельностью его активности. Следует отметить убедительное превосходство прегабалина над плацебо по данным показателей эффективности шкалы общего клинического впечатления, интегрально оценивающей эффективность лечения. Интересным и несколько неожиданным результатом оказалось умеренное, но, тем не менее, статистически

значимое по сравнению с плацебо снижение количества выкуриваемых в день сигарет в группе прегабалина.

Хотя количество нежелательных явлений в группе прегабалина было больше, чем в плацебо, различия между группами не достигали уровня статистической достоверности. Число нежелательных явлений было сравнительно невелико, все они проходили самостоятельно и не требовали терапии. Ни один из больных не выбыл из исследования из-за нежелательных явлений. Поскольку в последнее время появляются публикации о злоупотреблении прегабалином, преимущественно, среди больных с синдромом зависимости от опиоидов [Киссин М.Я. с совт., 2018; Papazisis G, Tzachanis D., 2014; Stannard C., 2016; Cairns R. et al., 2018], следует особо отметить, что в нашем исследовании в рамках 24-недельного катамнестического наблюдения ни у кого из больных не было отмечено явлений злоупотребления или зависимости от прегабалина. Очевидно, риск развития злоупотребления и зависимости от прегабалина связан, в основном, с применением этого препарата у больных, зависимых от опиоидов. Данные динамики АЛТ и АСТ, полученные в настоящем исследовании, показали, что прегабалин не оказывал какого-либо гепатотоксического действия, что важно для терапии больных с синдромом зависимости от алкоголя, печень которых регулярно подвергается токсическому влиянию последнего.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования убедительно свидетельствуют о том, что прегабалин в дозе 150 мг/сутки в сочетании с наркологическим консультированием является эффективным методом терапии синдрома зависимости от алкоголя с хорошей переносимостью.

ВЫВОДЫ

1. Сочетание хронических (устойчивых) расстройств настроения с алкогольной зависимостью оказывает относительно благоприятное влияние на течение последней, что проявляется в более длительном периоде формирования СЗА, лучшей социальной адаптации больных, более длительных ремиссиях.

2. Расстройства личности имеют различное влияние на формирование и течение алкогольной зависимости. Относительно благоприятным является сочетание шизоидного расстройства личности с СЗА, что проявляется лучшей критикой к болезни и более продолжительными ремиссиями. Относительно неблагоприятным является сочетание СЗА с истероидным расстройством личности с клинико-психологические характеристики которого препятствуют формированию ремиссий.

3. Шизотипическое расстройство, развившееся до формирования алкогольной зависимости, оказывает относительно неблагоприятное влияние на формирование СЗА (СЗА формируется быстрее, чем в группе больных, неосложненных психическими расстройствами), но относительно благоприятное влияние на ее течение, способствуя формированию критичного отношения к СЗА, лучшей комплаентности с приемом противоалкогольных препаратов и меньшей выраженности алкогольных изменений личности.

4. Шизотипическое расстройство, развившееся после формирования алкогольной зависимости, на течение СЗА влияют незначительно. Клинические характеристики данной группы больных сходны с клиническими характеристиками пациентов с неосложненной психическими расстройствами СЗА.

5. Органическое поражение головного мозга оказывает негативное влияние как на формирование СЗА (ускоренные темпы развития), так и на его течение (злокачественный тип).

6. Дифференциально-диагностическими признаками первичных психических расстройств, сочетающихся с СЗА, являются наследственная

отягощенность, атарактические мотивы алкоголизации, превалирование психического компонента в структуре синдрома отмены алкоголя, более критическое отношение к СЗА, незначительная выраженность алкогольных изменений личности.

7. В группе больных СЗА, сохраняющих ремиссию, доля компенсированных ремиссий возрастает на более отдаленном (свыше 6 месяцев) этапе становления ремиссии при СЗА. На протяжении всего первого года становления ремиссии СЗА персистирующими симптомами остаются тревога и депрессия субклинической степени выраженности, а так же влечение к алкоголю.

8. Прогнозирование длительности ремиссии возможно лишь при учете совокупного влияния нескольких факторов, которые меняются в зависимости от срока и качества ремиссии. Основными предикторами большей длительности ремиссии являются установка на трезвость в сочетании с высоким уровнем социального функционирования, а также физическим и психическим благополучием.

9. Эсциталопрам эффективен в отношении стабилизации ремиссии и профилактики рецидива СЗА, значительно снижает суммарное количество дней употребления алкоголя, обладает выраженным антидепрессивным, противотревожным, антикрэйвинговым эффектом и хорошей переносимостью у больных алкогольной зависимостью, осложненной депрессивными расстройствами.

10. Тразодон более эффективен по сравнению с плацебо в отношении стабилизации ремиссии и профилактики рецидива СЗА, значительно снижает суммарное количество дней употребления алкоголя, обладает умеренным антидепрессивным, противотревожным, антикрэйвинговым эффектом и хорошей переносимостью у больных СЗА, осложненной депрессивными расстройствами.

11. Баклофен в среднетерапевтических дозировках оказывает незначительный эффект на стабилизацию ремиссии у больных СЗА, неосложненной психическими расстройствами, и демонстрирует хорошую переносимость у данной группы больных.

12. Прегабалин является эффективным средством для стабилизации ремиссии у больных СЗА, неосложненной психическими расстройствами, и характеризуется хорошей переносимостью у данной группы больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно учитывать нозологическую принадлежность коморбидных психических расстройств при прогнозировании темпов прогрессивности алкогольной зависимости у больных с СЗА.

2. Рекомендуется использовать предложенные анамнестические и клинические дифференциально-диагностические признаки коморбидных первичных и вторичных психических расстройств для их своевременной диагностики и терапии.

3. Разработанная многомерная квантифицированная методика оценки ремиссии алкогольной зависимости может быть включена в программы реабилитации для своевременного выявления симптомов, требующих коррекции, у больных СЗА на разных этапах становления ремиссии.

4. В терапевтических программах стабилизации ремиссии у больных алкогольной зависимостью, отягощенной депрессивными расстройствами, целесообразно использование антидепрессантов, влияющих на сератонинергическую трансмиссию – эксциталопрама и тразодона, что является обоснованным ввиду их эффективности (антикрейвинговый, антидепрессивный и противотревожный эффекты) и хорошей переносимости данной группой больных.

5. Рекомендуется использование прегабалина в комплексной терапии алкогольной зависимости, неосложненной психическими расстройствами, для профилактики рецидивов СЗА и снижения уровня потребления алкоголя.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ – аланин-аминотрансфераза
- АСТ – аспартат-аминотрансфераза
- ВАШВА – визуально-аналоговая шкала влечения к алкоголю
- ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
- ЗА – злокачественное течение алкогольной зависимости
- КГ – контрольная группа
- КДТП – количество дней тяжелого пьянства
- КЖ – качество жизни
- КПШ – краткая шкала психиотрической оценки
- ЛТС – личностная тревожность по шкале Спилбергера
- МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МПА – шкала мотивов потребления алкоголя Завьялова В.Ю.
- ОГ – основная группа
- ОКШВА – обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю
- ПАЗ – шизотипическое расстройство, дебютировавшие после формирования синдрома зависимости от алкоголя
- ПАВ – психоактивные вещества
- ПВА – патологическое влечение к алкоголю
- ПШЗ – шизотипическое расстройство, дебютировавшее до формирования алкогольной зависимости
- ПШВА – Пенсильванская шкала влечения к алкоголю
- РЛ – расстройства зрелой личности
- РТС – реактивная тревога по шкале Спилбергера
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СЗА – синдром зависимости от алкоголя
- СОА – синдром отмены алкоголя
- УПА – умеренно-прогредиентное течение алкогольной зависимости
- УСК – уровень субъективного контроля

ФА – фактор астеничности

ФЭ – фактор эксплозивности

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ШДГ – шкала депрессии Гамильтона

ШДМА – шкала депрессии Монтгомери-Ашберга

ШОКВ – шкала общего клинического впечатления

ШООФ – шкала оценки общего функционирования

ШТГ – шкала тревоги Гамильтона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агибалова Т.В. Алкогольная зависимость и нарушения психической адаптации (использование инъекционной формы налтрексона пролонгированного действия) / Т.В. Агибалова, О.В. Рычков, А.Г. Кузнецов, Г.Л. Гуревич, Д.С. Вальчук, А.Д. Петров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 6 (2). – С. 63-68.
2. Агибалова, Т.В. Значение личности больных алкоголизмом в психотерапевтическом процессе / Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик, Г.Л. Гуревич // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 11-2. – С. 39-43.
3. Агибалова, Т.В. Использование антидепрессанта циталопрам при лечении больных с алкогольной зависимостью / Т.В. Агибалова, М.В. Захаров, А.С. Лобачева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т.5, № 4. – С. 156-158.
4. Агибалова, Т.В. Особенности лечения больных алкогольной зависимостью с коморбидной личностной патологией / Т.В. Агибалова, Л.В. Мищенко // Современные тенденции организации психиатрической помощи: клинические и социальные аспекты: Материалы Российской конференции; совещание главных психиатров и наркологов, руководителей учреждений, оказывающих психиатрическую помощь; пленум Правления Российского общества психиатров, Москва, 5-7 окт. 2004 г. / отв. ред. В.Н. Краснов. – М. : Медпрактика-М, 2004. – С. 287-288.
5. Аддиктивные расстройства у больных шизофренией / М.В. Овсянников, В.В. Чирко, С.Г. Морозов и др. – М.: Книжкин Дом, 2008. – 256 с.
6. Алкоголизм: руководство для врачей / под ред. Н.Н Иванца, М.А Винниковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 856 с.
7. Алтынбеков, К.С. Типология, клиническая динамика и терапия аффективных расстройств при алкоголизме с коморбидным экзогенноорганическим поражением головного мозга / К.С. Алтынбеков, Н.А. Бохан, Е.Д. Счастный // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 3 – С. 64-65.
8. Альтшулер, В.Б. Алкоголизм / В.Б. Альтшулер – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264с.
9. Альтшулер, В.Б. Патологическое влечение к алкоголю. Вопросы клиники и терапии / В.Б. Альтшулер. – М.: Имидж, 1996. – 216 с.
10. Альтшуллер, В.Б. Общая психопатология наркологических заболеваний [Симптомы и синдромы наркологических заболеваний] / В.Б. Альтшулер, В.В. Чирко, М.Л. Рохлина // Наркология: национальное руководство / под

ред. Н.Н. Иванца, И.Л. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.175-194.

- 11.Анохина, И.П. Биологические основы лечения алкоголизма антидепрессантами / И.П. Анохина // Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психотропным веществам / под ред. Н.Н. Иванца. – М., 2000. – С. 17-21.
- 12.Анохина, И.П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами / И.П. Анохина // Психиатрия и психофармакология. – 2001. – № 3. – С. 76-79.
- 13.Анохина, И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ / И.П. Анохина // Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 42-52.
- 14.Батаршев, А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике / А.В. Батаршев. – СПб.: Речь, 2005. – 208 с.
- 15.Бахтин, И.С. Личностные предикторы аддиктивного поведения среди курсантов высших военно-морских учебных заведений / И.С. Бахтин, В.В. Филюшин, А.Ю. Егоров // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2014. – № 1. – С. 107-113.
- 16.Белов, В.Г. Взаимоотношения с родителями и алкоголизация подростков / В.Г. Белов, Н.Н. Туманова // Наркология. – 2011. – № 12. – С. 69-72.
- 17.Бойко, Е.О. Алкогольная зависимость у лиц с органическим поражением центральной нервной системы (клинико-статистический анализ и социальные аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Е.О. Бойко; НИИ наркологии. – М., 2002. – 19 с.
- 18.Бойко, Е.О. Качество жизни и социальное функционирование больных наркологическими заболеваниями и шизотипическим расстройством: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.45 / Е.О. Бойко; ННЦ наркологии. – М., 2009. – 34 с.
- 19.Бокий, И.В. Алкогольный абстинентный синдром / И.В. Бокий, И.П. Лапин. – Л.: Медицина, 1976. – 120 с.
- 20.Бокий, И.В. Аффективные нарушения у больных алкоголизмом и вопросы терапии / И.В. Бокий // Аффективные нарушения при алкоголизме: сборник научных трудов НИПНИ им. В.М. Бехтерева / под ред. М. М. Кабанова. – Л., 1983. – Т. 105. – С. 5-9.
- 21.Бокий, И.В. О роли некоторых психотерапевтических факторов для реабилитации больных алкоголизмом в условиях промышленного

- предприятия / И.В. Бокий, В.В. Бойко, Б.М. Гузиков, Л.Ф. Соболева // Лечение и реабилитация больных алкоголизмом: сборник научных трудов НИПНИ им. В.М. Бехтерева / под ред. И.В. Бокий, Р.А. Зачепиского. – Л., 1977. – Т. 84. – С. 16-23.
22. Бокий, И.В. Патологическое влечение к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии (клинико-психологический анализ) / И.В. Бокий, С.В. Цыцарев // Ремиссии при алкоголизме: сборник научных трудов НИПНИ им. В.М. Бехтерева / под ред. И.В. Бокий, О.Ф. Ерышева, Т.Г. Рыбаковой. – Л., 1987. – Т. 118. – С. 7-19.
23. Бокий, И.В. Прогнозирование ремиссий у больных алкоголизмом / И.В. Бокий, М.С. Удальцова // 7-й Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров, Москва, 27-30 мая 1981 г.: Материалы съезда. – М., 1981. – Т. 1. – С. 206-207.
24. Бохан, Н.А. Клинико-патодинамические закономерности и терапия алкоголизма с коморбидным экзогенно-органическим поражением головного мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / Н.А. Бохан; НИИПЗ СО РАМН. – Томск, 1996. – 46 с.
25. Бохан, Н.А. Преморбид больных алкоголизмом с коморбидной черепно-мозговой травмой: особенности и прогностическое значение / Н.А. Бохан, В.Я. Семке, А.П. Агарков // Научно-организационные основы психиатрической и психологической помощи в регионе Сибири и Дальнего Востока: материалы науч.-практ. конф. – Сургут-Томск, 1998. – С. 122-125.
26. Братусь, Б.С. Аномалии личности / Б.С. Братусь. – М.: Мысль, 1988. – 301 с.
27. Братусь, Б.С. Психология, клиника и профилактика раннего алкоголизма / Б.С. Братусь, П.И. Сидоров. – М.: Изд-во МГУ, 1984. – 143 с.
28. Бузик, О.Ж. Коморбидные расстройства у больных с зависимостью от алкоголя / О.Ж. Бузик, Т.В. Агибалова // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2008. – № 3. – С. 79-86.
29. Бурно, М.Е. О характерах людей (психотерапевтическая книга) –3-е изд., испр. и доп. / М.Е. Бурно. – М.: Академический Проект; Фонд «Мир», 2008. – 639 с.
30. Варфоломеева, Ю.Е. Субдепрессивные состояния при алкоголизме / Ю.Е. Варфоломеева // Независимый психиатрический журнал. – 2011. – № 1. – С. 21-23.
31. Варфоломеева, Ю.Е. Тревожные расстройства в структуре алкогольного абстинентного синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Ю.Е. Варфоломеева; Моск. НИИ психиатрии. – М., 2003. – 21 с.

- 32.Веретило, Л.В. Злокачественный алкоголизм: особенности формирования и клинические варианты / Л.В. Веретило, А.В. Трусова, А.Ю. Егоров, Е.М. Крупицкий // Наркология. – 2014. – № 2. – С. 42-51.
- 33.Веретило, Л.В. Клинические варианты злокачественного течения алкогольной зависимости / Л.В. Веретило, А.В. Трусова, О.Ф. Ерышев, К.В. Рыбакова, С.П. Ерошин, Е.М. Крупицкий // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2011. – № 4. – С. 14-19.
- 34.Винницкая, Е.В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия / Е.В. Винницкая // Фарматека. – 2007. – № 13 (147). – С. 53-58.
- 35.Гиляровский, В.А. Алкоголизм и шизофрения / В.А. Гиляровский, Л.А. Богданович // Проблемы судебной психиатрии: Труды ЦНИИ общей и судебной психиатрии им. В.П. Сербского. – М., 1961. – Вып. 9. – С. 335-360.
- 36.Гиляровский, В.А. Психиатрия / В.А. Гиляровский. – М.-Л.: Гос. мед. изд., 1931. – 659 с.
- 37.Гофман, А.Г. Клиника, дифференциальная диагностика, лечение алкогольных галлюцинозов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / А.Г. Гофман; Моск. НИИ психиатрии. – М., 1968. – 38 с.
- 38.Гофман, А.Г. Клиническая наркология. – 2-е изд. / А.Г. Гофман. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2017. – 376 с.
- 39.Гофман, А.Г. Малопрогрессирующая шизофрения (шизотипическое расстройство), сочетающаяся с алкоголизмом / А.Г. Гофман, И.В. Шлемина, Е.С. Лошаков, К.Д. Малков // Независимый психиатрический журнал. – 2009. – № 1. – С. 21-25.
- 40.Гофман, А.Г. О сочетании депрессивных расстройств с зависимостью от алкоголя / А.Г. Гофман, П.А. Понизовский // Вопросы наркологии. – 2017. – № 4-5. – С. 103-112.
- 41.Гофман, А.Г. О сочетании психических заболеваний с зависимостью от алкоголя / А.Г. Гофман, П.А. Понизовский // Вопросы наркологии. – 2018. – № 2. – С. 102-113.
- 42.Гофман, А.Г. Ремиссии у больных алкоголизмом / А.Г. Гофман // Вопросы наркологии. – 2013. – № 4. – С. 110-118.
- 43.Гофман, А.Г. Шизофрения и заболевания шизофренического спектра, сочетающегося с хронической алкогольной интоксикацией или алкоголизмом / А.Г. Гофман, К.Д. Малков, И.В. Яшкина, Т.А. Кожина // Наркология. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 35-39.
- 44.Гофман, А.Г. Эндогенные депрессивные состояния и злоупотребление алкоголем / А.Г. Гофман // Вопросы наркологии. – 2014. – № 3. – С. 120-126.

- 45.Гречаный, С. В. Клинико-психологическая характеристика мотивов употребления психоактивных веществ подростками / С. В. Гречаный // Педиатрия. – 2015. – Т. VI, № 2. – С.12-15.
- 46.Гуревич, Г.Л., Коморбидные расстройства в наркологической практике / Г.Л. Гуревич. – М.: Медпрактика, 2007. – 120 с.
- 47.Даренский, И.Д. Аддиктивный цикл / И.Д. Даренский. – М.: Логос, 2008. – 250 с.
- 48.Демина, М.В. Внутренняя картина наркологической болезни / М.В. Демина. – М.: Радуга, 2004. – 60 с.
- 49.Демина, М.В. Нарушение нозогнозии («синдром отчуждения болезни») при алкоголизме и героиновой наркомании: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.45 / М.В. Демина; ННЦ наркологии Росздрава. – М., 2005. – 38 с.
- 50.Демина, М.В. Прогностическая деятельность и копинг-поведение больных алкоголизмом в период ремиссии с признаками адаптации / М.В. Демина, В.Д. Менделевич // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 3. – С. 287-288.
- 51.Депрессия и алкоголизм: клинико-социальные взаимоотношения: [монография] / Е.А. Щербак, В.А. Куташов, Ю.П. Сиволап, В.А. Руженков, В.И. Михайлов. – М.: ООО "Издательство Ритм", 2018. – 174 с.
- 52.Дереча, Г.И. Психопатология и патопсихология расстройств личности у больных алкоголизмом (клинико-системное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Г.И. Дереча; Оренбургская государственная медицинская академия. – Оренбург, 2005. – 22 с.
- 53.Дмитриева, Т.Б. Зависимость от психоактивных веществ / Т.Б. Дмитриева, А.Е. Игонин, Т.В. Клименко и др. // Наркология. – 2002. – № 9. – С. 2-9.
- 54.Дудко, Т.Н. Реабилитация наркологических больных (реабилитология и реабилитационные концепции) / Т.Н. Дудко // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – № 1. – С. 26-31.
- 55.Дудко, Т.Н. Реабилитация наркологических больных / Т.Н. Дудко // Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 575-612.
- 56.Дудко, Т.Н. Современные модели реабилитации больных алкоголизмом / Т.Н. Дудко // Алкоголизм: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: МИА, 2011. – С. 551-568.
- 57.Егоров, А.Ю. Алкоголизация и алкоголизм в подростково-молодежной среде: личностные особенности, клинические проявления, половые различия / А.Ю. Егоров // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2003. – Т. 3, № 1. – С.10-16.

- 58.Егоров, А.Ю. Злокачественный алкоголизм / А.Ю. Егоров, Л.В. Веретило, Е.М. Крупицкий // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. – 2014. – Т. 46, № 3. – С. 79-89.
- 59.Егоров, А.Ю. Как лечить наркологического больного с двойным диагнозом? / А.Ю. Егоров, Ф.Ш. Шагиахметов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2016. – № 2. – С. 61-77.
- 60.Егоров, А.Ю. Личностные особенности курсантов, склонных к химическим формам аддиктивного поведения / А.Ю. Егоров, И.С. Бахтин, Н.С. Хоч, П.А. Кузнецов // Неврологический вестник им.В.М. Бехтерева. – 2015. – Т. 47, № 4. – С. 52-57.
- 61.Егоров, А.Ю. Рано начинающийся алкоголизм: современное состояние проблемы / А.Ю. Егоров // Вопросы наркологии. – 2002. – № 2. – С. 50-54.
- 62.Егоров, А.Ю. Расстройства поведения у подростков: клинико-психологические аспекты / А.Ю. Егоров, С.А. Игумнов. – СПб.: Речь, 2005. – 436 с.
- 63.Елисеев А.В. Катамнестический анализ микста шизофрении и алкоголизма (реабилитационный аспект) / А.В. Елисеев, С.А. Рожков, И.Р. Семин // Сочетанные формы психической патологии: сборник / Алт. гос. мед. ун-т, Алт. краевой клин. психоневрол. диспансер, Алт. краевое о-во психиатров; отв. ред. Б. Н. Пивень. – Барнаул, 1995. – С. 9-10.
- 64.Елисеев, А.В. Шизофрения, сочетанная с алкоголизмом (Клинико-эпидемиологические и реабилитационные аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / А.В. Елисеев; НИИ психического здоровья. – Томск, 1989. – 23 с.
- 65.Ерышев О.Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О.Ф. Ерышев, Т.Г. Рыбакова, П.Д. Шабанов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 192 с.
- 66.Ерышев, О.Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О.Ф. Ерышев, Т.Г. Рыбакова, П.Д. Шабанов. – Санкт-Петербург, 2002. ПОВТОР
- 67.Ерышев, О.Ф. Вероятность рецидива алкогольной зависимости и прогнозирование длительности терапевтической ремиссии / О.Ф. Ерышев, Л.А Дубинина, Б.В. Иовлев [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2009. – № 1. – С. 57-61.
- 68.Ерышев, О.Ф. Динамика ремиссий при алкоголизме и противорецидивное лечение / О.Ф. Ерышев, Т.Г. Рыбакова. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 1996. – 190 с.
- 69.Ерышев, О.Ф. Клинико-психологическая характеристика больных с осложненными алкогольной зависимостью расстройствами личности / О.Ф.

- Ерышев, Т.Ю. Тульская, К.В. Рыбакова, С.П. Ерошин // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 11(2). – С. 14-19.
70. Ерышев, О.Ф. Клинические характеристики коморбидных состояний при сочетании малопрогрессирующей шизофрении и алкогольной зависимости / О.Ф. Ерышев, Т.Ю. Тульская, К.В. Рыбакова, С.П. Ерошин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2012. – № 4. – С. 32-39.
71. Ерышев, О.Ф. Нозологическая коморбидность в наркологической практике / О.Ф. Ерышев // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 1. – С. 21-25.
72. Жислин, С.Г. Об алкогольных расстройствах: клинические исследования / С.Г. Жислин; Воронежск. гос. мед. ин-т.. – Воронеж: тип. изд-ва "Коммуна", 1935. – 135 с.
73. Жислин, С.Г. Очерки клинической психиатрии / С.Г. Жислин. – М.: Медицина, 1965. – 319 с.
74. Жислин, С.Г. Течение шизофрении на патологически измененной почве / С.Г. Жислин // Труды Всесоюзной научно-практической конференции, посвящ. 100-летию со дня рождения С.С. Корсакова и актуальным вопросам психиатрии (20-27 мая 1954 г.) / под ред. В. М. Банщикова и др. – М.: Медгиз, 1955. – С. 30-34.
75. Звартау, Э.Э. Связь патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии с рецидивом заболевания / Э.Э. Звартау, А.Я. Гриненко, Е.М. Крупицкий и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 1. – С. 32-36.
76. Злоупотребление психоактивными веществами (общая и судебно-психиатрическая практика): [монография] / Т.Б. Дмитриева, А.Л. Игонин, Т.В. Клименко и др. – М.: ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, 2000. – 300 с.
77. Иванец, Н.Н. Медико-социальные проблемы наркологии и пути их разрешения / Н.Н. Иванец // Вопросы наркологии. – 1997. – № 4. – С. 4-11.
78. Иванец, Н.Н. О лечении больных эндогенными психозами, страдающих наркотической зависимостью / Н.Н. Иванец, В.В. Чирко // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 84-86.
79. Иванец, Н.Н. Психофармакология наркологических заболеваний / Н.Н. Иванец, М.А. Винникова // Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 481-527.
80. Иванец, Н.Н. Серлифт (сертралин) в комплексном лечении алкогольной зависимости: результаты сравнительного исследования / Н.Н. Иванец, М.А.

- Винникова, Т.В. Агibalова, Е.О. Бойко // Наркология. – 2007. – № 5. – С. 156-158.
81. Использование опросника качества жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике: пособие для психологов и врачей / СПб науч.-иссл. психоневрол. ин-т. им. В.М. Бехтерева; сост.: Г.В. Бурковский, А.П. Коцюбинский, Е.В. Левченко, А.С. Ломаченков; под ред. М.М. Кабанова. – СПб., 1998. – 57 с.
 82. Кеттел, Р. Руководство по работе с вопросником по 16 личностным факторам (16-PF) в клинической, педагогической, промышленной и исследовательской психологии с использованием всех форм теста / Р. Кеттел, Г.У. Эбер, М. Тацуока. – М., 1970.
 83. Кибитов, А.О. Молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и героиновой наркомании: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.27 / А.О. Кибитов; ННЦ наркологии. – М., 2013. – 50 с.
 84. Кинкулькина, М.А. Депрессии при различных психических заболеваниях: клиника и лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / М.А. Кинкулькина; Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. – М., 2007. – 46 с.
 85. Киссин, М.Я. Употребление прегабалина ВИЧ-инфицированными больными с синдромом зависимости от опиоидов / М.Я. Киссин, Н.Б. Халезова, Е.А. Гибитова, А.В. Тарноруцкая, А.Н. Иванов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – № 2. – С. 70-79.
 86. Клинико-психологическая характеристика и диагностика аффективных расстройств при алкоголизме: методические рекомендации / Ленинградский науч.-иссл. психоневрол. ин-т. им. В.М. Бехтерева; сост.: Т.Г. Рыбакова, Т.Н. Балашова. – Л., 1987. – 27 с.
 87. Копытов, А.В. Алкогольная зависимость у подростков и молодых людей мужского пола (социально-психологические аспекты) / А.В. Копытов. – Минск: БГУ, 2012. – 400 с.
 88. Корнилов, А.А. О взаимном влиянии хронического алкоголизма и травмы черепа (по данным сравнительного клинко-социального исследования) / А.А. Корнилов // Алкоголизм (клинико-терапевтический, патогенетический и судебно-психиатрический аспекты). – М.: ГНЦ ССП им. В.П. Сербского., 1981. – С. 32-38.
 89. Корсаков, С.С. Избранные произведения / С.С. Корсаков. – М.: Медгиз, 1954. – 772 с.
 90. Корчагина Г.А. Новые подходы к организации лечения наркоманий в современных условиях (клинико-эпидемиологическое исследование):

- автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.45; 14.00.33/ Г.А. Корчагина; НИИ наркологии МЗ России. – М., 2000. – 49 с.
91. Кошкина, Е. А. Проблемы развития наркологической службы в условиях модернизации [Электронный ресурс] / Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова, О.И. Гусева [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения: электронный журнал. – 2014. – Т. 39, № 5. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/problemu-razvitiya-narkologicheskoy-sluzhby-v-usloviyah-modernizatsii>
 92. Крепелин, Э. Психиатрия: учебник для студентов и врачей: перевод с 5-го немецкого издания / Э. Крепелин. – СПб.: Государственная типография, 1898. – Ч.1. – 293 с.
 93. Крупицкий, Е.М. Простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения тразодона для коррекции аффективных расстройств у больных с алкогольной зависимостью в ремиссии / Е.М. Крупицкий, С.М. Ериш, К.В. Рыбакова и др. // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 4(469). – С. 5-12.
 94. Крупицкий, Е.М. Современные фармакологические методы стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов в наркологии / Е.М. Крупицкий, Р.Д. Илюк, О.Ф. Ерышев и др. // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2009. – № 1. – С. 12-27.
 95. Крупицкий, Е.М. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания / Е.М. Крупицкий, А.А. Руденко, М.В. Цой и др. // Вопросы наркологии. – 2003. – № 6. – С.15-20.
 96. Крупицкий, Е.М. Эффективность и безопасность применения баклофена в терапии алкогольной зависимости (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование) / Е.М. Крупицкий, К.В. Рыбакова, А.С. Киселев и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 53-62.
 97. Крылов, Е.Н. Депрессивные расстройства в клинике алкоголизма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / Е.Н. Крылов; Моск. НИИ психиатрии. – М., 2004. – 35 с.
 98. Крюкова, Т.Л. Опросник способов совладания (адаптация методики WCQ) / Т.Л. Крюкова, Е.В. Куфтяк // Журнал практического психолога. – 2007. – № 3. – С. 93-112.
 99. Лукомский, И.И. Место алкоголизма в малой и большой психиатрии / И.И. Лукомский // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1969. – № 6. – С. 161-167.

100. Лунц, Д.Р. Процессуальные формы шизофрении, осложненной алкоголизмом / Д.Р. Лунц // Проблемы судебной психиатрии: сборник. – М. Юридическое издательство НКЮ СССР, 1941. – Вып. 3. – С. 140-165.
101. Лурия, Л.Р. О структуре острого параноида у алкоголиков-шизофреников / Л.Р. Лурия // Труды психиатр. клиники 1-го ММИ и Института невро-психиатрической профилактики им. В.В. Крамера. – М., 1937. – Т. 2. – С. 77-84.
102. Магалиф, А.Ю. Экзистенциальная депрессия и алкоголизм / А.Ю. Магалиф, А.А. Магалиф // Аффективные и шизоаффективные расстройства: материалы конф., Москва, 1-3 окт. 2003 г. – М.: НЦПЗ РАМН, 2003. – С. 214.
103. Макаров, И.В. Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста / И.В. Макаров. – СПб.: Наука и Техника, 2013. – 416 с.
104. Малиночка С. А. Патологические увлечения у больных с расстройствами шизофренического спектра и их влияние на социальное функционирование больных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / С. А. Малиночка; Моск. НИИ психиатрии. – М., 2009. – 26 с.
105. Малков, К.Д. Клинико-динамические особенности расстройств шизофренического спектра и сочетающегося с ними алкоголизма: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / К.Д. Малков; Моск. НИИ психиатрии. – М., 2001. – 20 с.
106. Маслов, Н.Н. Некоторые особенности хронического алкоголизма и его влияния на клинические проявления и течение простой формы шизофрении / Н.Н. Маслов // Вопросы социальной и клинической психоневрологии: Материалы науч.-практ. конф. врачей-психиатров Моск. обл. / под ред. Л. Л. Рохлина, М. И. Рыбальского. – М., 1973. – Т. 1. – С. 181-182.
107. Медведев, А.С. Основы медицинской реабилитологии / А.С. Медведев. – Минск: Беларус. навука, 2010. – 435 с.
108. Медико-психологические критерии эффективности терапии и реадaptации больных алкоголизмом: методические рекомендации / Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева; сост.: Б.М. Гузиков, А.А. Мейроян. – Л., 1987. – 14 с.
109. Меликсетян, А.С. Роль аффективных нарушений и других факторов в развитии рецидивов хронического алкоголизма: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / А.С. Меликсетян; Моск. НИИ психиатрии. – М., 2011. – 24 с.
110. Меликсетян, А.С. Характер и интенсивность влечения к алкоголю во время ремиссии у больных алкоголизмом / А.С. Меликсетян, А.Г. Гофман // Трансляционная медицина инновационный путь развития современной

- психиатрии: Общероссийская конференция с международным участием, 19-21 сентября 2013 года, г. Самара: тезисы конференции / под общ. ред. Н.Г. Незнанова, В.Н. Краснова. – Самара, 2013. – С. 265-266.
111. Менделевич, В. Д. Аддиктивное влечение / В. Д. Менделевич, М. Л. Зобин. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 263 с.
 112. Менделевич, В.Д. Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения (психологические и психопатологические аспекты) / В.Д. Менделевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 328 с.
 113. Менделевич, В.Д. Связь алкогольной и наркотической зависимости у подростков с характером их отношений с родителями / В.Д. Менделевич, О.П. Макушкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 6(2). – С. 72-74.
 114. Методика психологической диагностики способа совладания со стрессом и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и мед. психологов. / СПб. науч.-исслед. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева; авторы-сост. Л.И. Вассерман [и др.]. – СПб, 2009. – 37 с.
 115. Миневич, В.Б. Алкоголизм и шизофрения: взаимные факторы развития микста (клинико-статистический аспект) / В.Б. Миневич, А.В. Елисеев // «Факторы риска» при неврологических и пограничных заболеваниях: сборник статей / под ред. А. Я. Шияневского. – Томск: Томск. мед. ин-т, 1988. – Вып. 3. – С. 95-101.
 116. Митихина, И.А. О значении алкоголизации для особенностей клиники ранних этапов шизофрении / И.А. Митихина // Материалы 7-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. – М., 1981. – Т. 1. – С. 289-290.
 117. Мищенко, Л.В. Алкогольная зависимость, сформировавшаяся на фоне расстройств личности (клинико-терапевтические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Л.В. Мищенко; ННЦ наркологии. – М., 2005. – 22 с.
 118. Москаленко, В.Д. Психическая предрасположенность к развитию зависимости от ПАВ (личностные, социальные, семейные факторы риска) / В.Д. Москаленко // Руководство по наркологии: в 2 тт. / под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медпрактика-М, 2002. – Т. 2. – С. 182-188.
 119. Незнанов, Н.Г. Биопсихосоциальная парадигма – новые тенденции и старые проблемы / Н.Г. Незнанов // Проблемы и перспективы развития стационарной психиатрической помощи: в 2 тт. / под ред. О.В. Лиманкина. – СПб., 2009. – Т. 1. – С. 32-36.

120. Немцов, А.В. Алкоголь – существенный фактор самоубийств / А.В. Немцов, К.В. Шелыгин // Консультативная психология и психотерапия. – 2016. – № 24(3). – С. 164-180.
121. Никифоров, И.И. Качество жизни больных алкогольной зависимостью в разных состояниях (тревожно-депрессивные нарушения во время абстинентного синдрома, в постабстинентном периоде и в ремиссии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18, 14.00.45 / И.И. Никифоров; Моск. НИИ психиатрии. – М., 2007. – 23 с.
122. Николишин, А.Е. Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая нейромедиация как ключ к изучению коморбидности / А.Е. Николишин, А.Г. Гофман, А.О. Кибитов // Наркология. – 2016. – Т. 15, № 8(176). – С. 80-87.
123. Новиков, Е.М. Клиника и лечение хронического алкоголизма у лиц с преморбидными характерологическими чертами истерического круга: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Е.М. Новиков; Центр. науч.-исслед. ин-т судебной психиатрии им. В.П. Сербского. – М., 1977. – 15 с.
124. Об утверждении концепции модернизации наркологической службы Российской Федерации до 2016 года (с изменениями на 7 декабря 2015 года) Министерство Здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]: Приказ от 5 июня 2014 года № 263 // СПС КонсультантПлюс. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420202114>
125. Орлова, М.А. Клиника психозов, возникающих при сочетании шизофрении и заболеваний шизофренического спектра с алкоголизмом / М.А. Орлова, А.Г. Гофман // XV Съезд психиатров России, Москва, 9–12 ноября 2010 г.: материалы съезда / отв. ред. В.Н. Краснов. – М.: Медпрактика-М, 2010. – С. 262.
126. Петросян, Т.Р. Зависимость от алкоголя у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18; 14.00.45 / Т.Р. Петросян; ННЦ наркологии. – М., 2008. – 21 с.
127. Пивень, Б.Н. Алкоголизм и экзогенно-органические поражения головного мозга у мужчин и женщин: сравнительный анализ / Б.Н. Пивень, И.И. Шереметьева // Вопросы наркологии. – 2006. – № 3. – С. 36-42.
128. Понизовский, П.А. Депрессия у больных с алкогольной зависимостью / П.А. Понизовский, А.Г. Гофман // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 7. – С. 146-150.
129. Постнов, В.В. Расстройства адаптации у больных алкоголизмом в ремиссии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / В.В. Постнов; Оренбург. гос. мед. акад. – Оренбург, 2003. – 28 с.

130. Практическая диагностика. Методики и тесты: учебное пособие / сост.: Д.Я. Райгородский. – Самара.: Изд. дом «БАХРАХ-М», 2006. – 672 с.
131. Психология: Учебник / под ред. Л.Д Столяренко. – Ростов н/Д.: Феникс, 2003. – 448 с.
132. Ревенок, А.А. Структурно-динамическая характеристика алкоголизма и особенности алкоголизма у лиц, перенесших черепно-мозговую травму: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А.А. Ревенок; ГНЦ соц. и суд. психиатрии им. В.П. Сербского. – М., 1990. – 24 с.
133. Руководство по аддиктологии / под ред. В.Д. Менделевича. – СПб.: Речь, 2007. – 768 с.
134. Рыбакова, К.В. Алкогольная зависимость и коморбидная аффективная патология / К.В. Рыбакова, Т.Г. Рыбакова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 2-1(39). – С. 130-133.
135. Рыбакова, К.В. Влияние коморбидных хронических депрессивных расстройств на формирование и течение алкогольной зависимости / К.В. Рыбакова, Т.Г. Рыбакова, Н.Г. Незнанов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 6. – С. 27-32.
136. Рыбакова, К.В. Оценка качества ремиссии у больных алкогольной зависимостью на основе клинических и социально-психологических критериев реадaptации к трезвости / К.В. Рыбакова, Л.А. Дубинина, Н.Г. Незнанов, А.С. Киселев, Е.М. Крупицкий // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2012. – № 4. – С. 63-72.
137. Рыбакова, К.В. Предикторы длительности ремиссии алкогольной зависимости у больных с различным качеством ремиссии / К.В. Рыбакова, Л.А. Дубинина, Т.Г. Рыбакова и др. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2014. – № 3. – С. 31-37.
138. Сайков, Д.В. Алкогольная депрессия / Д.В. Сайков, И.К. Сосин. – Харьков: Коллегиум, 2004. – 336 с.
139. Семке, В.А. Клинические особенности ремиссий и рецидивов у больных алкоголизмом с коморбидным травматическим поражением головного мозга: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.18 / В.А. Семке; НИИПЗ СО РАМН. – Томск, 2000. – 16 с.
140. Сергеев, В.А. Сравнительное исследование больных с различными клиническими проявлениями ЧМТ, формирующихся на фоне хронического алкоголизма / В.А. Сергеев // Российский психиатрический журнал. – 2004. – № 3. – С. 44-46.
141. Сиволап, Ю.П. Антидепрессанты в лечении алкоголизма / Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 5. – С. 32-35.

142. Сиволап, Ю.П. Двойной диагноз как терапевтическая проблема / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков, М.В. Янушкевич // Вопросы наркологии. – 2017. – № 6(154). – С. 105-108.
143. Сиволап, Ю.П. Злоупотребление алкоголем и депрессия / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченко // Наркология. – 2012. – № 5. – С. 79-82.
144. Сиволап, Ю.П. К вопросу о рациональном лечении в наркологии / Ю.П. Сиволап // Наркология. – 2011. – № 12. – С. 79-81.
145. Сиволап, Ю.П. К проблеме психопатологии аддиктивных расстройств / Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 11. – С. 4-6.
146. Сиволап, Ю.П. Нейротрансмиссия серотонина и возможности лечения депрессии / Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 11. – С. 174-177.
147. Сиволап, Ю.П. Применение антидепрессантов в наркологической практике / Ю.П. Сиволап // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2010. – № 2. – С. 49-51.
148. Сидоров, П.И. Ранний алкоголизм / П.И. Сидоров, А.В. Митюхляев. – Архангельск: Изд-во АГМА, 1999. – 306 с.
149. Смулевич, А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния / А.Б. Смулевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 256 с.
150. Смулевич, А.Б. Расстройства личности / А.Б. Смулевич. – М.: МИА, 2007. – 192 с.
151. Статистический сборник 2017 [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения России. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>.
152. Стрельчук, И.В. О стержневых симптомах и синдромах в клинике алкоголизма / И.В. Стрельчук // Патогенез, клиника и лечение алкоголизма: тезисы докладов на пленуме правления Всесоюзного научного общества невропатологов и психиатров (г. Львов, 27-29 сент. 1976 г.) / отв. ред. Г. В. Морозов. – М.: [б. и.], 1976. – С. 229-231.
153. Стрижев, В. А. Современные подходы к профилактике и лечению наркологической патологии (обзор литературы) / В.А. Стрижев, Ю.С. Федорова // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 1. – С. 31-36.
154. Тульская, Т.Ю. Клинические особенности алкогольной зависимости у больных малопрогрессирующей шизофренией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Т.Ю. Тульская; НИПНИ им. В.М. Бехтерева – М., 2003. – 25 с.

155. Тюльпин, Ю. Г. Комплексный анализ данных клинико-психологического обследования больных алкоголизмом с целью предикции ранних рецидивов / Ю.Г. Тюльпин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1990. – № 2. – С. 60-66.
156. Холмогорова, А.Б. 40 лет биопсихосоциальной модели: что нового? / А.Б. Холмогорова, О.В. Рычкова // Социальная психология и общество. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 8-31.
157. Цетлин, М.Г. Реабилитация наркологических больных: концепция, программа / М.Г. Цетлин, В.Е. Пелипас. – М.: Анахарсис, 2001. – 48 с.
158. Чередниченко, Н.В. Количественная оценка структуры и динамики патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом / Н.В. Чередниченко, В.Б. Альтшулер // Вопросы наркологии. – 1992. – № 3-4. – С. 14-17.
159. Четвертак, И.М. Факторы злокачественного течения хронического алкоголизма: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.18 / И.М. Четвертак; НИПНИ им.В.М.Бехтерева. – Л., 1973. – 19 с.
160. Чирко, В.В. Симптомы и синдромы аддиктивных заболеваний / В.В. Чирко, М.В. Демина // Наркология. – 2009. – № 5. – С. 67-72.
161. Шабанов, П. Д. Биология алкоголизма / П. Д. Шабанов, С. Ю. Калишевич. – СПб.: Лань, 1998. – 271 с.
162. Шабанов, П. Д. Наркология: практическое руководство / П. Д. Шабанов. – 2-е изд. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 832 с.
163. Шейнин, Л.М. Шизофрения, сочетающаяся с алкоголизмом (клинико-эпидемиологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Л.М. Шейнин; Моск. мед. ин-т им. И. М. Сеченова. – М., 1984. – 23 с.
164. 10th Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health: highlights from current research from the Secretary of Health and Human Services. – Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2000. – 526 p.
165. Abdin, E. The role of sociodemographic factors in the risk of transition from alcohol use to disorders and remission in singapore / E. Abdin, M. Subramaniam, J.A. Vaingankar, S.A.Chong // Alcohol and Alcoholism. – 2013. – Vol. 49(1). – P. 103-108.
166. Acil, A.A. The effects of physical exercises to mental state and quality of life in patients with schizophrenia / A.A. Acil, S. Dogan, O. Dogan // J. Psychiatr. Ment. Health Nurs. – 2008. – Vol. 15. – P. 808-815.

167. Addolorato, G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II- Preliminary clinical evidence / G. Addolorato, F. Caputo, E. Capristo [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2000. – Vol. 24. – P. 67-71.
168. Addolorato, G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study / G. Addolorato, F. Caputo, E. Capristo [et al.] // Alcohol and Alcoholism. – 2002. – Vol. 37(5). – P. 504-508.
169. Addolorato, G. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / G. Addolorato, L. Leggio, A. Ferrulli [et. al.] // Alcohol Alcohol. – 2011. – Vol. 46. – P. 312-317.
170. Addolorato, G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study / G. Addolorato, L. Leggio, A. Ferrulli [et. al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370(9603). – P. 1915-1922.
171. Adhikari, S. Cognitive Dysfunctions in Patients with Alcohol Dependence Syndrome in a Tertiary Hospital in Kathmandu / S. Adhikari, M. Rana, S. Shakya, S.P. Ojha // JNMA (J. Nepal Med. Assoc.). – 2016. – Vol. 54(201). – P. 17-23.
172. Agabio, R. Baclofen in the Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder and Other Mental Health Disorders / R. Agabio, L. Leggio // Front. Psychiatry. – 2018. – Vol. 9. – P. 464. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00464>
173. Agabio, R. GABAB receptor as therapeutic target for drug addiction: from baclofen to positive allosteric modulators / R. Agabio // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2009. – Vol.33(1). – P. 19-30.
174. Agabio, R. GABAB receptor ligands for the treatment of alcohol use disorder: preclinical and clinical evidence / R. Agabio, G. Colombo // Front. Neurosci. – 2014. – Vol. 8. – P. 140. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00140>
175. Aichhorn, W. Prevalence of psychiatric disorders among homeless adolescents / W. Aichhorn, S. Santeler, R. Stelzig-Scholer, G. Kemmler, M. Steinmayr-Gensluckner, H. Hinterhuber // Neuropsychiatne: Klinik, Diagnostik, Therapie Und Rehabilitation. – 2008. – Vol. 22(3). – P. 180-188.
176. Ait-Daoud, N. Medications for the treatment of alcoholism / N. Ait-Daoud, B.A. Johnson [et. al.] // Handbook of Clinical Alcoholism Treatment. – Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – P. 119-130.
177. Akbar, M. Medications for alcohol use disorders: an overview / M. Akbar, M. Egli, Y.E. Cho, B.J. Song, A. Noronha // Pharmacol. Ther. – 2018. – Vol. 185. – P. 64-85.

178. Albrecht-Anoschenko, J. Head injury after a fall on stairs: Poorer prognosis in inebriated patients? / J. Albrecht-Anoschenko, E. Uhl, J.M. Gilsbach, I. Kreitschmann-Andermahr, V. Rohde // *Zentralblatt fur Neurochirurgie*. – 2005. – Vol. 66(2). – P. 59-62.
179. Alexander, M.J. Mental health screening in addiction, corrections and social service settings: Validating the MMS / M.J. Alexander, G. Haugland, S.P. Lin, D.N. Bertollo, F.A. McCorry // *International Journal of Mental Health and Addiction*. – 2008. – Vol. 6(1). – P. 105-119.
180. Al-Sanouri, I. Critical care aspects of alcohol abuse / I. Al-Sanouri, M. Dikin, A.O. Soubani // *South Med. J.* – 2005. – Vol. 98. – P. 372-381.
181. Amaral, R. A. Intention to drive after drinking among medical students: contributions of the protection motivation theory / R. A. Amaral, A. Malbergier, D.R. Lima, [et al.] // *Journal of Addiction Medicine*. – 2017. – Vol. 11(1). – P. 70-76.
182. An, R. Smoking, heavy drinking, and depression among US middle-aged and older adults / R. An, X. Xiang // *Preventive Medicine*. – 2015. – Vol. 81. – P. 295-302.
183. Andreasson, S. Short-term treatment for alcohol-related problems: four-session guided self-change versus one session of advice – a randomized, controlled trial / S. Andreasson, H. Hansagi, B. Osterlund // *Alcohol*. – 2002. – Vol. 28. – P. 57 – 62.
184. Anker, J.J. Drinking to cope with negative emotions moderates alcohol use disorder treatment response in patients with co-occurring anxiety disorder / J.J. Anker, M.G. Kushner, P. Thuras [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2016. – Vol. 159. – P. 93-100.
185. Anstrom, K. K. Effect of baclofen on alcohol and sucrose self-administration in rats / K. K. Anstrom H.C. Cromwell, T. Markowski, D.J. Woodward // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2003. – Vol. 27(6). – P. 900-908.
186. Anton, R.F. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial / R. F. Anton, S.S. O'Malley, D.A. Ciraulo [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295(17). – P. 2003-2017.
187. Anton, R.F. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence / R.F. Anton, H. Myrick, T.M. Wright [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168(7). – P. 709-717.
188. Anton, R.F. Neurobehavioural basis for the pharmacotherapy of alcoholism: current and future directions / R. F. Anton // *Alcohol and Alcoholism*. – 1996. – Vol. 31(1). – P. 43-54.

189. Anton, R.F. The obsessive compulsive drinking scale / R.F. Anton, D.H. Moak, P.K. Latham // *Archives of General Psychiatry*. – 1996. – Vol. 53(3). – P. 225-231.
190. Ashman, T.A. Screening for substance abuse in individuals with traumatic brain injury / T.A. Ashman, M.E. Schwartz, J.B. Cantor [et. al.] // *Brain. Inj.* – 2004. – Vol. 18(2). – P. 191-202.
191. Babor, T.F. Issues in the definition and measurement of drinking outcomes in alcoholism-treatment research / T.F. Babor, R. Longabaugh, A. Zweben [et. al.] // *J. Stud. Alcohol Suppl.* – 1994. – Vol. 12. – P. 101-111.
192. Babor, T.F. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity / T.F. Babor, M. Hofmann, F.K. DelBoca [et. al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49(8). – P. 599-608.
193. Babor, T.F. Types of alcoholics: concurrent and predictive validity of some common classification schemes / T.F. Babor, Z.S. Dolinsky, R.E. Meyer [et. al.] // *Br. J. Addict.* – 1992. – Vol. 87(10). – P. 1415-1431.
194. Bahlmann, M. Chronological relationship between antisocial personality disorder and alcohol dependence / M. Bahlmann, U. W. Preuss, M. Soyka // *European Addiction Research*. – 2002. – Vol. 8(4). – P. 195-200.
195. Bahorik, A. L. The role of hazardous drinking reductions in predicting depression and anxiety symptom improvement among psychiatry patients: A longitudinal study / A. L. Bahorik, A. Leibowitz, S.A. Sterling [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 206. – P. 169-173.
196. Baldacchino, A. Drugs and psychosis project: a multi-centre European study on comorbidity / A. Baldacchino, H. Blair, N. Scherbaum [et. al.] // *Drug and Alcohol Review*. – 2009. – Vol. 28(4). – P. 379-389.
197. Baldwin, D. S. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder / D. S. Baldwin, R. V. Nair // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2005. – Vol. 5(4). – P. 443-449.
198. Bandelow, B. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis / B. Bandelow, M. Reitt, C. Röver [et al.] // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 30(4). – P. 183-192.
199. Barnow, S. The importance of a positive family history of alcoholism, parental rejection and emotional warmth, behavioral problems and peer substance use for alcohol problems in teenagers: a path analysis / S. Barnow, M.A. Schuckit, M. Lucht [et. al.] // *J. Stud. Alcohol*. – 2002. – Vol. 63(3). – P. 305-315.

200. Bartsch, A.J. Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism / A.J. Bartsch, G. Homola, A. Biller [et al.] // *Brain*. – 2007. – Vol. 130. – P. 36-47.
201. Batalla, A. Screening for substance use disorders in first-episode psychosis: Implications for readmission / A. Batalla, C. Garcia-Rizo, P. Castellvi [et. al.] // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 146(1-3). – P. 125-131.
202. Bau, C.H. Heterogeneity in early onset alcoholism suggests a third group of alcoholics / C.H. Bau, A. Spode, A.C. Ponso [et. al.] // *Alcohol*. – 2001. – Vol. 23(1). – P. 9-13.
203. Beck, A. Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics / A. Beck, F. Schlagenhauf, T. Wustenberg [et. al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66. – P. 734-742.
204. Beck, A.T. An Inventory for Measuring Depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4(6). – P. 561-571.
205. Bekman, N. M. The impact of adolescent binge drinking and sustained abstinence on affective state / N. M. Bekman, J.L. Winward, L.L. Lau [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2013. – Vol. 37(8). – P. 1432-1439.
206. Bell, R. L. Rat animal models for screening medications to treat alcohol use disorders / R. L. Bell & S.R. Hauser, T. Liang [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 122. – P. 201-243.
207. Bell, R.L. A genetic animal model of alcoholism for screening medications to treat addiction / R.L. Bell, S. Hauser, Z. A. Rodd, [et al.] // *International Review of Neurobiology*. – 2016. – Vol. 126. – P. 179-261.
208. Bell, R.L. Ethanol-associated changes in glutamate reward neurocircuitry: a minireview of clinical and preclinical genetic findings / R.L. Bell, S.R. Hauser, J. McClintick [et al.] // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2016. – Vol. 137. – P. 41-85.
209. Belmadani, A. Ethanol pre-exposure suppresses HIV-1 glycoprotein 120-induced neuronal degeneration by abrogating endogenous glutamate/Ca²⁺-mediated neurotoxicity / A. Belmadani, J.Y. Zou, M.J. Schipma [et al.] // *Neuroscience*. – 2001. – Vol. 104(3). – P. 769-781.
210. Belmer, A. Serotonergic neuroplasticity in alcohol addiction / A. Belmer, O.L. Patkar, K.M. Pitman, S.E. Bartlett // *Brain Plasticity*. – 2016. – Vol. 1(2). – P. 177-206.
211. Beraha, E.M. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: a multicentre, randomised, double-blind controlled trial /

- E.M. Beraha, E. Salemink, A.E. Goudriaan [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2016. – Vol. 26(12). – P. 1950-1959.
212. Berglund, M. Treating alcohol abuse and drug abuse: an evidence based review / M. Berglund, S. Thelander, E. Jonsson. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2003. – 635 p.
 213. Bez, Y. Predictive value of obsessive compulsive symptoms involving the skin on quality of life in patients with acne vulgaris / Y. Bez, Y. Yesilova, M. Ari [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica.* – 2013. – Vol. 93(6). – P. 679-683.
 214. Birch, C.D. Emotion and motive effects on drug-related cognition / C.D. Birch, S.H. Stewart, M. Zack // *Handbook of Implicit Cognition and Addiction* / ed. by R.W. Wiers, A.W. Stacy. – Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2006. – Ch. 18. – P. 267-280.
 215. Bizzarri, J.V. Substance use in severe mental illness: self-medication and vulnerability factors / J.V. Bizzarri, P. Rucci, A. Sbrana [et. al.] // *Psychiatry Research.* – 2009. – Vol. 165(1-2). – P. 88-95.
 216. Bjork, J. M. The effects of acute alcohol administration on the human brain: insights from neuroimaging / J. M. Bjork, J. M. Gilman // *Neuropharmacology.* – 2014. – Vol. 84. – P. 101-110.
 217. Black, N. Measuring patients' experiences and outcomes / N. Black, C. Jenkinson // *BMJ.* – 2009. – Vol. 339. – P. b2495. doi: 10.1136/bmj.b2495.
 218. Blanco, C. Differences among major depressive disorder with and without co-occurring substance use disorders and substance-induced depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / C. Blanco, A.A. Alegria, S.-M. Liu [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73(6). – P. 865-873.
 219. Blanco, C. The epidemiology of chronic major depressive disorder and dysthymic disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / C. Blanco, M. Okuda, J.C. Markowitz [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71(12). – P. 1645-1656.
 220. Blazer, D.G. The epidemiology of alcohol use disorders and subthreshold dependence in a middle-aged and elderly community sample / D.G. Blazer // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 19. – P. 685-694.
 221. Bleuler, E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien / E. Bleuler. – Leipzig-Wien: F. Deuticke, 1911. – 420 s. – (Handbuch der Psychiatrie, Spezieller, T., 4. Abt., 1. Hälfte).
 222. Blevins, C. E. Motivational pathways from antecedents of alcohol use to consequences: A structural model of using alcohol to cope with negative affect / C. E. Blevins, A. M. Abrantes, R. S. Stephens // *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* – 2016. – Vol. 42(4). – P. 395-403.

223. Blodgett, J.C. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders / J.C. Blodgett, A.C. Del Re, N.C. Maisel, J.W. Finney // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2014. – Vol. 38(6). – P. 1481-1488.
224. Boden, J. M. Alcohol and depression / J. M. Boden, D. M. Fergusson // *Addiction.* – 2011. – Vol. 106(5). – P. 906-914.
225. Boden, M.T. Dually diagnosed patients responses to substance use disorder treatment / M.T. Boden, R. Moos // *Journal of Substance Abuse Treatment.* – 2009. – Vol. 37(4). – P. 335-345.
226. Book, S.W. Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a co-occurring alcohol use disorder / S.W. Book, S.E. Thomas, P.K. Randall, C.L. Randall // *J. Anxiety Disord.* – 2008. – Vol. 22. – P. 310-318.
227. Boschloo, L. Alcohol-use disorder severity predicts first-incidence of depressive disorders / L. Boschloo, W. van den Brink, B. W. J. H. Penninx [et al.] // *Psychological Medicine.* – 2012. – Vol. 42(4). – P. 695-703.
228. Bossini, L. Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks / L. Bossini, A. Coluccia, I. Casolaro [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – Vol. 21(23). – P. 3343-3351.
229. Bossini, L. Off-label uses of trazodone: a review / L. Bossini, I. Casolaro, D. Koukouna [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13(12). – P. 1707-1717.
230. Bottlender, M. Association of personality disorders with Type A and Type B alcoholics / M. Bottlender, U.W. Preuss, M. Soyka // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2006. – Vol. 256(1). – P. 55-61.
231. Bouza, C. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review / C. Bouza, M. Angeles, A. Munoz, J.M. Amate // *Addiction.* – 2004. – Vol. 99. – P. 811-828.
232. Bradizza, C.M. Relapse to alcohol and drug use among individuals diagnosed with co-occurring mental health and substance use disorders: A review / C.M. Bradizza, P.R. Stasiewicz, N.D. Paas // *Clin. Psychol. Rev.* – 2006. – Vol. 26. – P. 162-178.
233. Brady, K. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress / K. Brady, R. Sinha // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 1483-1493.
234. Brady, K.T. Sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder / K.T. Brady, S. Sonne, R.F. Anton [et. al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29(3). – P. 395-401.
235. Brewer, C. Supervised disulfiram's superior effectiveness in alcoholism treatment: ethical, methodological, and psychological aspects / C. Brewer, E. Streel, M. Skinner // *Alcohol and Alcoholism.* – 2017. – Vol. 52(2). – P. 213-219.

236. Brook, D. W. Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders / D. W. Brook, J.S. Brook, Ch. Zhang [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 2002. – Vol. 59(11). – P. 1039-1044.
237. Brothers. L. The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain / L. Brothers // Concepts Neurosci. – 1990. – Vol. 1. – P. 27-51.
238. Brown, S.A. Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use / S.A. Brown, S.F. Tapert, E. Granholm, D.C. Delis // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2000. – Vol. 24. – P. 164-171.
239. Brust, J.C. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity, and neuroprotection: a review / J.C. Brust // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2010. – Vol 7(4). – P. 1540-1557.
240. Btachut, M. Dual diagnosis in psychoactive substance abusing or dependent persons / M. Btachut, K. Badura-Brzoza, M. Jarzab [et al.] // Psychiatria Polska. – 2013. – Vol. 47(2). – P. 335 – 352.
241. Bühler, M. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods / M. Bühler, K. Mann // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2011. – Vol. 35(10). – P. 1771-1793.
242. Bulloch, A. Alcohol consumption and major depression in the general population: the critical importance of dependence / A. Bulloch // Depression and Anxiety. – 2012. – Vol. 29(12). – P. 1058-1064.
243. Burda-Malarz, K. Evaluation of the antidepressant, anxiolytic and memory-improving efficacy of aripiprazole and fluoxetine in ethanol-treated rats / K. Burda-Malarz, K. Kus, P. Ratajczak [et al.] // Drug Chem. Toxicol. – 2014. – Vol. 37(3). – P. 281-289.
244. Burnam, M.A. Substance abuse with mental disorders: specialized public systems and integrated care / M.A. Burnam, K.E. Watkins // Health Affairs. – 2006. – Vol. 25(3). – P. 648-658.
245. Burnett, E.J. GABAA receptor subtype involvement in addictive behavior / E.J. Burnett, L.J. Chandler, H. Trantham-Davidson // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2016. – Vol. 65. – P. 309-320.
246. Busner, J. The Clinical Global Impressions Scale: Errors in Understanding and Use / J. Busner, S.D. Targum, D.S. Miller // Comprehensive Psychiatry. – 2009. – Vol. 50(3). – P. 257-262.
247. Butterworth, R. F. Pathophysiology of alcoholic brain damage: synergistic effects of ethanol, thiamine deficiency and alcoholic liver disease / R. F. Butterworth // Metabolic Brain Disease. – 1995. – Vol. 10(1). – P. 1-8.

248. Cacciola, J.S. Initial evidence for the reliability and validity of a “lite” version of the Addiction Severity Index / J.S. Cacciola, A.I. Alterman, A.T. McLellan [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 87. – P. 297-302.
249. Cairney, S. Cognitive impairment in Aboriginal people with heavy episodic patterns of alcohol use / S. Cairney, A. Clough, M. Jaragba, P. Maruff // *Addiction.* – 2007. – Vol. 102(6). – P. 909-915.
250. Cairns, R. Rising pregabalin use and misuse in Australia: trends in utilization and intentional poisonings / R. Cairns, A.L. Schaffer, N. Ryan // *Addiction.* – 2019. – Vol. 114(6). – P. 1026-1034.
251. Caputo, F. A brief up-date of the use of sodium oxybate for the treatment of alcohol use disorder / F. Caputo, T. Vignoli, C. Tarli [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2016. – Vol. 13(3). – P. 290. <https://doi.org/10.3390/ijerph13030290>
252. Carey, M.P. Prevalence and correlates of sexual activity and HIV-related risk behavior among psychiatric outpatients / M.P. Carey, K.B. Carey, S.A. Maisto, C.M. Gordon, P.A. Vanable // *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* – 2001. – Vol. 69(5). – P. 846-850.
253. Carise, D. Suggested specifications for a standardized Addiction Severity Index database / D. Carise, A.T. McLellan, J. Cacciola [et al.] // *J. Subst. Abuse Treat.* – 2001. – Vol. 20. – P. 239-244.
254. Carra, G. The lifetime and past-year prevalence of dual diagnosis in people with schizophrenia across Europe: findings from the European Schizophrenia Cohort (EuroSC) / G. Carra, S. Johnson, P. Bebbington [et al.] // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2012. – Vol. 262(7). – P. 607-616.
255. Carroll, J.F. A screening form for identifying mental health problems in alcohol/other drug dependent persons / J.F. Carroll, J.J. McGinley // *Alcoholism Treatment Quarterly.* – 2001. – Vol. 19(4). – P. 33 – 47.
256. Casares-Lopez, M.J. Need for the assessment of dual diagnosis in prisons / M.J. Casares-Lopez, A. Gonzalez-Menendez, M.T. Bobes-Bascaran [et al.] // *Adicciones.* – 2011. – Vol. 23(1). – P. 37-44.
257. Chamberlain S.R. Neurocognitive Deficits Associated with Antisocial Personality Disorder in Non-treatment-seeking Young Adults S.R. Chamberlain, K.L. Derbyshire, E.W. Leppink, J.E. Grant // *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online.* – 2016. – Vol. 44(2). – P. 218-225. Она есть в списке на соответствующем месте
258. Chamberlain, S. R. Neurocognitive deficits associated with antisocial personality disorder in non-treatment-seeking young adults / S. R. Chamberlain,

- K. L. Derbyshire, E. W. Leppink, J.E. Grant // *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*. – 2016. – Vol. 44(2). – P. 218-225.
259. Chambers, R. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability / R. Chambers, J. Taylor, M. Potenza // *Am. J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 1041 – 1052.
260. Chambers, R.A. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia / R.A. Chambers, J.H. Krystal, D.W. Self // *Biol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 50. – P. 71-83.
261. Charney, D.A. Poorer Drinking Outcomes with Citalopram Treatment for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / D.A. Charney, L.M. Heath, E. Zikos [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2015. – Vol. 39(9). – P. 1756-1765.
262. Charzynska, K. Comorbidity patterns in dual diagnosis across seven European sites / K. Charzynska, E. Hyldager, A. Baldacchino [et. al.] // *European Journal of Psychiatry*. – 2011. – Vol. 25(4). – P. 179-191.
263. Cheng, C. Alcohol-Related Dementia: A Systemic Review of Epidemiological Studies / C. Cheng, C.L. Huang, C.J. Tsai [et al.] // *Psychosomatics*. – 2017. – Vol. 58(4). – P. 331-342.
264. Chick, J. Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology / J. Chick, H. Aschauer, K. Hornik // *Drug Alcohol. Depend.* – 2004. – Vol. 74. – P. 61-70.
265. Chin, V. S. Effects of ethanol on hippocampal function during adolescence: a look at the past and thoughts on the future / V. S. Chin, C. E. Van Skike, D. B. Matthews // *Alcohol*. – 2010. – Vol. 44(1). – P. 3-14.
266. Choi, N. G. Heavy/binge drinking and depressive symptoms in older adults: gender differences / N. G. Choi, D. M. DiNitto // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2011. – Vol. 26(8). – P. 860-868.
267. Chwedorowicz, R. Neurophysiological maturation in adolescence–vulnerability and counteracting addiction to alcohol / R. Chwedorowicz, H. Skarżyński, W. Pucek, T. Studziński // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. – 2017. – Vol. 24(1). – P. 19-25.
268. Clark, D.B. Posttraumatic stress disorder, depression, alcohol use disorders and quality of life in adolescents / D.B. Clark, L. Kirisci // *Anxiety*. – 1996. – Vol. 2. – P. 226-233.
269. Clark, C. Outcomes of mandated treatment for women with histories of abuse and co-occurring disorders / C. Clark, M.S. Young // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2009. – Vol. 37(4). – P. 346-352.

270. Cloninger, C.R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants: a proposal / C.R. Cloninger // Arch. Gen. Psychiatry. – 1987 – Vol. 44. – P. 573-588.
271. Colins, O. Psychiatric disorder in detained male adolescents as risk factor for serious recidivism / O. Colins, R. Vermeiren, P. Vahl [et. al.] // Canadian Journal of Psychiatry. – 2011. – Vol. 56(1). – P. 44-50.
272. Colombo, G. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I-preclinical evidence / G. Colombo, R. Agabio, M.A. Carai [et. al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2000. – Vol. 24. – P. 58-66.
273. Colombo, G. Suppressing Effect of Baclofen on Multiple Alcohol-Related Behaviors in Laboratory Animals / G. Colombo, G.L. Gessa // Front. Psychiatry. – 2018. – Vol. 9(475). – P. 1-7.
274. Colombo, G. Suppression by baclofen of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats / G. Colombo, S. Serra, G. Brunetti [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2003. – Vol. 70. – P. 105-108.
275. Colombo, G. Suppression by baclofen of the stimulation of alcohol intake induced by morphine and WIN 55,212-2 in alcohol-preferring rats / G. Colombo, S. Serra, G. Vacca [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 492. – P. 189-193.
276. Comorbidity: Perspectives Across Europe: Monograph № 4 / ed. by A. Baldacchino, J. Corkery. – London: ECCAS, 2006. – 292 p.
277. Compton, M.T. The associations between substance use disorders, schizophrenia-spectrum disorders, and Axis IV psychosocial problems / M.T. Compton, P.S. Weiss, J.C. West, N.J. Kaslow // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. – 2005. – Vol. 40. – P. 939-946.
278. Compton, W.M. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions / W.M. Compton, Y.F. Thomas, F.S. Stinson, B.F. Grant // Arch. Gen. Psychiatry. – 2007. – Vol. 64(5). – P. 566-576.
279. Conner, K.R. Clarifying the relationship between alcohol and depression / K.R. Conner // Addiction. – 2011. – Vol. 106(5). – P. 915-916.
280. Conway, K.P. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / K.P. Conway, W. Compton, F.S. Stinson, B.F. Grant // J. Clin. Psychiatry. – 2006. – Vol. 67(2). – P. 247-257.
281. Coons, S.J. A comparative review of generic quality-of-life instruments / S.J. Coons, S. Rao, D.L. Keininger, R.D. Hays // Pharmacoeconomics. – 2000. – Vol. 17. – P. 13-35.

282. Costardi, J.V.V. A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency / J.V.V. Costardi, R.A.T. Nampo, G. L. Silva [et al.] // *Revista da Associação Médica Brasileira*. – 2015. – Vol. 61(4). – P. 381-387.
283. Costello, E.J. Psychiatric predictors of adolescent and young adult drug use and abuse: what have we learned / E.J. Costello // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 88(1). – P. S97-S99.
284. Costenbader, E.C. The impact of illicit drug use and harmful drinking on quality of life among injection drug users at high risk for hepatitis C infection / E.C. Costenbader, W.A. Zule, C.M. Coomes // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 89. – P. 251-258.
285. Cox W.M. A motivational model of alcohol use: Determinants of use and change / W.M Cox // *Handbook of Motivational Counseling: Concepts, approaches, and assessment* / ed. by W.M. Cox, E. Klinger. – Chichester: Wiley, Ltd., 2004. – P. 121-138.
286. Cox, W. A motivational model of alcohol use / W. Cox, E. Klinger // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1988. – Vol. 97(2). – P. 168-180.
287. Crabbe, J.C. Alcohol-related genes: contributions from studies with genetically engineered mice / J.C. Crabbe, T.J. Phillips, R.A. Harris [et al.] // *Addict. Biol.* – 2006. – Vol. 11(3-4). – P. 195-269.
288. Cranford, J. A. Alcohol involvement as a function of co-occurring alcohol use disorders and major depressive episode: evidence from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / J. A. Cranford, S. Nolen-Hoeksema, R. A. Zucker [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2011. – Vol. 117(2-3). – P. 145-151.
289. Crum, R.M. A prospective assessment of reports of drinking to self-medicate mood symptoms with the incidence and persistence of alcohol dependence / R.M. Crum, R. Mojtabai, S. Lazareck [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70. – P. 718-726.
290. Crum, R.M. Reports of drinking to self-medicate anxiety symptoms: longitudinal assessment for subgroups of individuals with alcohol dependence / R.M. Crum, L. La Flair, C.L. Storr [et al.] // *Depress. Anxiety*. – 2013. – Vol. 30. – P. 174-183.
291. Cruz, J. P. Quality of life and its influence on clinical competence among nurses: a self-reported study / J. P. Cruz // *Journal of Clinical Nursing*. – 2017. – Vol. 26(3-4). – P. 388-399.
292. Cservenka, A. Emotional processing and brain activity in youth at high risk for alcoholism / A. Cservenka, D.A. Fair, B.J. Nagel // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2014. – Vol. 38. – P. 1912-1923.

293. Cui, C. New insights on neurobiological mechanisms underlying alcohol addiction / C. Cui, A. Noronha, H. Morikawa [et. al.] // *Neuropharmacology*. – 2013. – Vol. 67. – P. 223-232.
294. Curran, G.M. The association of psychiatric comorbidity and use of the emergency department among persons with substance use disorders: an observational cohort study / G.M. Curran, G. Sullivan, K. Williams [et al.] // *BMC Emergency Medicine*. – 2008. – Vol. 8(1) – P. 17-23.
295. Czapla, M. The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol-dependent patients: implications for psychotherapeutic treatment / M. Czapla, J.J. Simon, B. Richter [et. al.] // *Addict. Biol.* – 2016. – Vol. 21. – P. 873-884.
296. Daepfen, J.B. MOS-SF-36 in evaluating health-related quality of life in alcohol-dependent patients / J.B. Daepfen, M.A. Krieg, B. Burnand, B. Yersin // *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 1998. – Vol. 24(4). – P. 685-694.
297. Dager, A.D. Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism / A.D. Dager, D.R. McKay, J.W. Kent [et. al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40. – P. 412-420.
298. Darmon, M. Formal academic training on ethics may address junior physicians' needs / M. Darmon, G. Ducos, I. Coquet [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 150(1). – P. 180-187.
299. Davis, K.M. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism / K.M. Davis, J.Y. Wu // *J. Biomed. Sci.* – 2001. – Vol. 8. – P. 7-19.
300. Davis, L. Major depression and comorbid substance use disorders / L. Davis, A. Uezato, J.M. Newell, E.Frazier // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2008. – Vol. 21(1). – P. 14-18.
301. Dawson, D. A. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: a 3-year follow-up / D. A. Dawson, R. B. Goldstein, B. F. Grant // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2007. – Vol. 31(12). – P. 2036-2045.
302. Dawson, D.A. Transitions In and Out of Alcohol Use Disorders: Their Associations with Conditional Changes in Quality of Life Over a 3-Year Follow-Up Interval / D.A. Dawson, T-K. Li, P. Chou, B.F. Grant // *Alcohol & Alcoholism*. – 2009. – Vol. 44(1). – P. 84-92.
303. De la Monte S.M. Human alcohol-related neuropathology / S.M. de la Monte, J. J. Kril // *Acta Neuropathologica*. – 2014. – Vol. 127(1). – P. 71-90.
304. De la Monte, S. The liver-brain axis of alcohol-mediated neurodegeneration: role of toxic lipids / S. De la Monte, L. Longato, M.Tong [et al.] // *International*

- Journal of Environmental Research and Public Health. – 2009. – Vol. 6(7). – P. 2055-2075.
305. De Timary, P. The associations between self-consciousness, depressive state and craving to drink among alcohol dependent patients undergoing protracted withdrawal / P. De Timary, M. Cordovil de Sousa Uva, C. Denoël [et al.] // *PloS one*. – 2013. – Vol. 8(8). – P. e71560.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071560>
 306. De Wilde, J. The role of gender differences and other client characteristics in the prevalence of DSM-IV affective disorders among a European therapeutic community population / J. De Wilde, E. Broekaert, Y. Rosseel [et. al.] // *Psychiatric Quarterly*. – 2007. – Vol. 78(1). – P. 39-51.
 307. De Witte, P. Acamprosate: preclinical data / P. De Witte, D. Bachteler, R. Spanagel // *Drugs for Relapse Prevention of Alcoholism* /ed. by R. Spanagel, K.F. Mann. – Basel, Switzerland: Birkhäuser Verl., 2005. – P. 73-83.
 308. Del Re, A.C. The declining efficacy of naltrexone pharmacotherapy for alcohol use disorders over time: a multivariate meta-analysis / A.C. Del Re, N. Maisel, J. Blodgett, J. Finney // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2013. – Vol. 37(6). – P. 1064-1068.
 309. Delgadillo, J. How reliable is depression screening in alcohol and drug users? A validation of brief and ultra-brief questionnaires / J. Delgadillo, S. Payne, S. Gilbody, C. Godfrey, S. Gore, D. Jessop, V. Dale // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – Vol. 134(1-3). – P. 266-271.
 310. Demirakca, T. Effects of alcoholism and continued abstinence on brain volumes in both genders / T. Demirakca, G. Ende, N. Kämmerer [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2011. – Vol. 35(9). – P. 1678-1685.
 311. DeVito, E.E. Neural correlates of impulsivity in healthy males and females with family histories of alcoholism / E.E. DeVito, S.A. Meda, R. Jiantonio [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 38. – P. 1854-1863.
 312. Dhillon, S. Escitalopram / S. Dhillon, L. J. Scott, G. L. Plosker // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20(9). – P. 763-790.
 313. Di Furia, L. Comorbidity in Padua / L. Di Furia, M. Pizza, L. Rampazzo, A. Corti // *Co-morbidity: Perspectives across Europe* / ed. by A. Baldacchino, J. Corkery. – London: European Collaborating Centres on Addiction Services (ECCAS), 2006. – Ch. 11: The Italian experience (B). – P. 186-197.
 314. Di Volo, M. Dynamical ventral tegmental area circuit mechanisms of alcohol-dependent dopamine release / M. Di Volo, E.O. Morozova, C.C. Lapish, A. Kuznetsov, B. Gutkin [Электронный ресурс] // *The European Journal of*

- Neuroscience. – 2018. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/ejn.14147>.
[Epub ahead of print]
315. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / American Psychiatric Association. – 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000. – 915 p.
 316. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / American Psychiatric Association. – Fifth Edition, DSM-5. – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. – 992 p.
 317. Dickey, B. Schizophrenia, substance use disorders and medical co-morbidity / B. Dickey, H. Azeni, R. Weiss [et. al.] // J. Ment. Health Policy Econ. – 2000. – Vol. 3. – P. 27-33.
 318. Donadon, M.F. Personality traits and psychiatric comorbidities in alcohol dependence / M.F. Donadon, F.L. Osório // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2016. – Vol. 49(1). – P. e5036 – e5042.
 319. Dongier, M. What are the treatment options for comorbid alcohol abuse and depressive disorders? / M. Dongier // Journal of Psychiatry and Neuroscience. – 2005. – Vol. 30(3). – P. 224.
 320. Donoghue, K. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis / K. Donoghue, C. Elzerbi, R. Saunders [et al.] // Addiction. – 2015. – Vol. 110(6). – P. 920-930.
 321. Donovan, D. Quality of life as an outcome measure in alcoholism treatment research / D. Donovan, M.E. Mattson, R.A. Cisler [et al.] // J. Stud. Alcohol. – 2005. – Vol. 15. – P. 119-139.
 322. Drake, R.E. Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders / R.E. Drake, C. Mercer-McFadden, K.T. Mueser [et al.] // Schizophrenia Bulletin. – 1998. – Vol. 24(4). – P. 589-608.
 323. Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. – London: Department of Health (England) and the devolved administrations, the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive, 2007. – 129 p.
 324. Drummond, D.C. The relationship between alcohol dependence and alcohol-related problems in a clinical population / D.C. Drummond // Br. J. Addict. – 1990. – Vol. 85. – P. 357-366.
 325. Dual Disorders/Pathology. WPA Section on Dual Disorders/Pathology 2014 Report [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://patologiadual.es/docs/wpa-10basic-points-dual-pathology.pdf>

326. Dundon, W. Treatment outcomes in type A and B alcohol dependence 6 months after serotonergic pharmacotherapy / W. Dundon, K.G. Lynch, H.M. Pettinati, C. Lipkin // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2004. – Vol. 28. – P. 1065-1073.
327. Eames, S. L. Substance use and abuse among patients with comorbid dysthymia and substance disorder / S. L. Eames, J. Westermeyer, R. D. Crosby // *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* – 1998. – Vol. 24(4). – P. 541-550.
328. Echeburúa, E. Comorbidity of alcohol dependence and personality disorders: A comparative study / E. Echeburúa, R. B. De Medina, J. Aizpiri // *Alcohol & Alcoholism.* – 2007. – Vol. 42(6). – P. 618-622.
329. Edwards, G. Drinking in a London suburb. Correlates of troubles with drinking among men / G. Edwards, J. Chandler, C. Hensman, J. Peto // *Q. J. Stud.* – 1972. – Vol. 9. – P. 94-119.
330. EMCDDA PAPERS: Co-morbid substance use and mental disorders in Europe: a review of the data. – Lisbon, Portugal: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2013. – 12 p. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/emcdda-papers/co-morbidity>.
331. Endicott, J. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure / J. Endicott, J. Nee, W. Harrison, R. Blumenthal // *Psychopharmacol. Bull.* – 1993. – Vol. 29. – P. 321-326.
332. Engel, G. The clinical application of the biopsychosocial model / G. Engel // *American Journal of Psychiatry.* – 1980. – Vol. 137. – P. 535-544.
333. Engel, G. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine / G. Engel // *Science.* – 1977. – Vol. 196. – P. 129-136.
334. Engleman, E.A. The role of 5-HT₃ receptors in drug abuse and as a target for pharmacotherapy / E.A. Engleman, Z.A. Rodd, R.L. Bell, J.M. Murphy // *CNS & Neurological. Disorders. – Drug Targets.* – 2008. – Vol. 7. – P. 454-467.
335. Epstein, E.E. A multi-site study of alcohol subtypes: classification and overlap of unidimensional and multi-dimensional typologies / E.E. Epstein, E. Labouvie, B.S. McCrady [et al.] // *Addiction.* – 2002. – Vol. 97(8). – P. 1041-1053.
336. Ericson, M. Ethanol elevates accumbal dopamine levels via indirect activation of ventral tegmental nicotinic acetylcholine receptors / M. Ericson, A. Molander, E. Löf [et al.] // *European Journal of Pharmacology.* – 2003. – Vol. 467. – P. 85-93.
337. Evans, S. M. Acute interaction of baclofen in combination with alcohol in heavy social drinkers / S. M. Evans, A. Bisaga // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2009. – Vol. 33. – P. 19-30.

338. Everitt, B.J. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction / B.J. Everitt, D. Belin, D. Economidou, Y. Pelloux, J.W. Dalley [et. al.] // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2008. – Vol. 363. – P. 3125-3135.
339. Evren, C. Dissociative disorders among alcohol-dependent inpatients / C. Evren, V. Sar, F. Karadag [et al.] // *Psychiatry Research.* – 2007. – Vol. 152(2-3). – P. 233-241.
340. Falk, D.E. Gabapentin enacarbil extended-release for the treatment of alcohol use disorder: a multi-site, randomized, double blind, placebo-controlled trial / D.E. Falk, M.L. Ryan, J.B. Fertig, R.Z. Litten // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2019. – Vol. 43(1). – P. 158-169.
341. Farrell, M. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity: Results of a national household survey / M. Farrell // *British Journal of Psychiatry.* – 2001. – Vol. 179(5). – P. 432-437.
342. Farren, C.K. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence / C.K. Farren, M. Scimeca, R. Wu, S.O. Malley // *Drug Alcohol Depend.* – 2009. – Vol. 99(1-3). – P. 317-321.
343. Fava, G. A. The biopsychosocial model thirty years later / G. A. Fava, N. Sonino // *Psychotherapy and Psychosomatics.* – 2007. – Vol. 77(1). – P. 1-2.
344. Feeney, G.F. Alcohol dependence: the impact of cognitive behaviour therapy with or without naltrexone on subjective health status / G.F. Feeney, J.P. Connor, R.M. Young [et al.] // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 38. – P. 842-848.
345. Feighner, J.P. Diagnostic criteria for use in psychiatric research / J.P. Feighner, E. Robins, S.B. Guze [et al.] // *Archives of General Psychiatry.* – 1972. – Vol. 26(1). – P. 57-63.
346. Fein, G. Borderline personality symptoms in short-term and long-term abstinent alcohol dependence / G. Fein, V. Nip // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2012. – Vol. 36(7). – P. 1188-1195.
347. Fein, G. Brain atrophy in long-term abstinent alcoholics who demonstrate impairment on a simulated gambling task // G. Fein, B. Landman, H. Tran [et al.] // *Neuroimage.* – 2006. – Vol. 32(3). – P. 1465-1471.
348. Fein, G. Cortical gray matter loss in treatment-naïve alcohol dependent individuals / G. Fein, V. Di Sclafani, V. A. Cardenas [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2002. – Vol. 26(4). – P. 558-564.
349. Feinn, R. Does effect size in naltrexone trials for alcohol dependence differ for single-site vs. multi-center studies? / R. Feinn, H. R. Kranzler // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2005. – Vol. 29(6). – P. 983-988.
350. Feldstein Ewing, S. W. Proposed model of the neurobiological mechanisms underlying psychosocial alcohol interventions: the example of motivational

- interviewing / S. W. Feldstein Ewing, F. Filbey, C.S. Hendershot [et al.] // Journal of Studies on Alcohol and Drugs. – 2011. – Vol. 72(6). – P. 903-916.
351. Fennessy, F. M. Quality-of-life assessment of fibroid treatment options and outcomes / F. M. Fennessy, C. Y. Kong, C. M. Tempany // Radiology. – 2011. – Vol. 259(3). – P. 785-792.
352. Finney, J.W. Outcome variables and their assessment in alcohol treatment studies: 1968–1998 / J.W. Finney, A. Moyer, C.E. Swearingen // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2003. – Vol. 27. – P. 1671-1679.
353. Flannery, B.A. Psychometric properties of the Penn alcohol craving scale / B.A. Flannery, J.R. Volpicelli, H.M. Pettinati // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 1999. – Vol. 23(8). – P. 1289-1295.
354. Florez, G. Association between the Stin2 VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene and treatment outcome in alcohol-dependent patients / G. Florez, P. Saiz, P. Garcia-Portilla [et. al.] // Alcohol. Alcohol. – 2008. – Vol. 43. – P. 516-522.
355. Florez, G. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone / G. Florez, P.A. Saiz, P. Garcia-Portilla [et al.] // Eur. Addict. Res. – 2011. – Vol. 17. – P. 29-36.
356. Florez, G. Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients / Florez, P. Garcia-Portilla, S. Alvarez [et. al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2008. – Vol. 32. – P. 1251-1259.
357. Forg, A. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial / A. Forg, J. Hein, K. Volkmar [et. al.] // Alcohol and Alcoholism. – 2012. – Vol. 47(2). – P. 149-155.
358. Foster, J.H. Application of a quality of life measure, the life situation survey (LSS), to alcohol-dependent subjects in relapse and remission / J.H. Foster, E.J. Marshall, T.J. Peters // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2000. – Vol. 24. – P. 1687-1692.
359. Foster, J.H. Quality of life in alcohol-dependent subjects – a review / J.H. Foster, J.E. Powell, E.J. Marshall, T.J. Peters // Quality of Life Research. – 1999. – Vol. 8(3). – P. 255-261.
360. Foster, J.H. Quality of life measures and outcome in alcohol-dependent men and women / J.H. Foster, T.J. Peters, E.J. Marshall // Alcohol. – 2000. – Vol. 22(1). – P. 45-52.
361. Foster, J.H. Quality of life, sleep, mood and alcohol consumption: a complex interaction / J.H. Foster, T.J. Peters, P. Kind // Addict. Biol. – 2002. – Vol. 7. – P. 55-65.

362. Foulds, J. Dimensional personality traits and alcohol treatment outcome: a systematic review and meta-analysis / J. Foulds, G. Newton-Howes, N.H. Guy [et al.] // *Addiction*. – 2017. – Vol. 112(8). – P. 1345-1357.
363. Frecska, E. Trazodone – its multifunctional mechanism of action and clinical use / E. Frecska // *Neuropsychopharmacol Hung*. – 2010. – Vol. 12(4). – P. 477-482.
364. Freestone, M. Adult antisocial syndrome co-morbid with borderline personality disorder is associated with severe conduct disorder, substance dependence and violent antisociality / M. Freestone [et al.] // *Personality and Mental Health*. – 2013. – Vol. 7, Vol. 1. – P. 11-21.
365. Funk, S. Pharmacological treatment in alcohol-, drug- and benzodiazepine-dependent patients – the significance of trazodone / S. Funk // *Neuropsychopharmacol Hung*. – 2013. – Vol. 15(2). – P. 85-93.
366. Gabriel, K.I. Effects of topiramate on ethanol and saccharin consumption and preferences in C57BL/6J mice / K.I. Gabriel, C.L. Cunningham // *Alcohol. Clin. Exp. Res*. – 2005. – Vol. 29. – P. 75-80.
367. Garbutt, J.C. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J.C. Garbutt, A.B. Kampov-Polevoy, R. Gallop [et. al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res*. – 2010. – Vol. 34. – P. 1849-1857.
368. Garbutt, J.C. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial / J.C. Garbutt, H.R. Kranzler, S.S. O'Malley [et. al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – P. 1617-1625.
369. Garbutt, J.C. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence / J.C. Garbutt // *J. Subst. Abuse Treat*. – 2009. – Vol. 36. – P. S15-S23
370. Gardsjord, E.S. Is going into stable symptomatic remission associated with a more positive development of life satisfaction? A 10-year follow-up study of first episode psychosis / E.S. Gardsjord, K.L. Romm, J.I. Røssberg [et. al.] // *Schizophr. Res*. – 2017. – Vol. 193. – P. 364 – 369.
371. Gass, J.T. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism / J.T. Gass, M.F. Olive // *Biochem. Pharmacol*. – 2008. – Vol. 75. – P. 218-265.
372. Gaughran, F. Randomised control trial of the effectiveness of an integrated psychosocial health promotion intervention aimed at improving health and reducing substance use in established psychosis (IMPACT) / F. Gaughran, D. Stahl, K. Ismail [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 413.
<https://doi.org/10.1186/s12888-017-1571-0>

373. Gazdzinski, S. Cerebral white matter recovery in abstinent alcoholics - a multimodality magnetic resonance study / S. Gazdzinski, T.C. Durazzo, A. Mon [et al.] // *Brain*. – 2010. – Vol. 133(4). – P. 1043-1053.
374. Ghosh, A. Are childhood externalizing disorders the harbinger of early-onset alcohol dependence? / A. Ghosh, S. Malhotra, D. Basu // *Indian J. Med. Res.* – 2016. – Vol. 144(3). – P. 385-392.
375. Gierski, F. Executive functions in adult offspring of alcohol-dependent probands: Toward a cognitive endophenotype? / F. Gierski, B. Hubsch, N. Stefaniak, [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2013. – P. 37(1). – P. E356-E363.
376. Gilder, D. A. Factors associated with remission from alcohol dependence in an American Indian community group / D. A. Gilder, P. Lau, L. Corey, C.L. Ehlers // *American Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165(9). – P. 1172-1178.
377. Gimeno, C. Treatment of Comorbid Alcohol Dependence and Anxiety Disorder: Review of the Scientific Evidence and Recommendations for Treatment / C. Gimeno, M.L. Dorado, C. Roncero [et al.] // *Front. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 8(173). – P. 1-14.
378. Ginsburg, B.C. The potency of fluvoxamine to reduce ethanol self-administration decreases with concurrent availability of food / B. C. Ginsburg, J. W. Pinkston, R. J. Lamb // *Behavioural Pharmacology*. – 2012. – Vol. 23(2). – P. 134-142.
379. Ginsburg, B.C. Effects of fluvoxamine on a multiple schedule of ethanol-and food-maintained behavior in two rat strains / B.C. Ginsburg, W. Koek, M.A. Javors, R.J. Lamb // *Psychopharmacology*. – 2005. – Vol. 180(2). – P. 249-257.
380. Ginsburg, B.C. Fluvoxamine effects on concurrent ethanol-and food-maintained behaviors / B.C. Ginsburg, R. J. Lamb [et al.] // *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 14(4). – P. 483-492.
381. Ginsburg, B.C. Reinforcement magnitude modulation of rate-dependent effects of fluvoxamine and desipramine in the rat / / B.C. Ginsburg, R. J. Lamb [et al.] // *Behavioural Pharmacology*. – 2008. – Vol. 19(8). – P. 829-835.
382. Global status report on alcohol and health 2014 / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 392 p.
383. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / GBD 2015 Risk Factors Collaborators // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 1659-1724.
384. Glover, M. E. Of rodents and humans: A comparative review of the neurobehavioral effects of early life SSRI exposure in preclinical and clinical

- research / M. E. Glover, S. M. Clinton // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2016. – Vol. 51. – P. 50-72.
385. Goldsmith, R.J. Behavioral interventions for dual-diagnosis patients / R. J. Goldsmith, V. Garlapati // *Psychiatric Clinics*. – 2004. – Vol. 27(4). – P. 709-725.
386. Goldstein, R.Z. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications / R.Z. Goldstein, N.D. Volkow // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2011. – Vol. 12(11). – P. 652-669.
387. Gonzales, R.A. The role of mesolimbic dopamine in the development and maintenance of ethanol reinforcement / R.A. Gonzales, M.O. Job, W.M. Doyon // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2004. – Vol. 103(2). – P. 121-146.
388. Gonzalez-Burgos, G. GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia / G. Gonzalez-Burgos, K.N. Fish, D.A. Lewis // *Neur. Plast.* – 2011. – Vol. 2011(723184). – P. 1-24.
389. Goodwani, S. Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as potential targets for the treatment of alcohol use disorder / S. Goodwani, H. Saternos, F. Alasmari, Y. Sari // *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. – 2017. – Vol. 77. – P. 14-31.
390. Gordon, O.M. The association between obsessive compulsive disorder and obsessive compulsive personality disorder: prevalence and clinical presentation / O.M. Gordon, P.M. Salkovskis. V.B. Oldfield. N. Carter // *British Journal of Clinical Psychology*. – 2013. – Vol. 52(3). – P. 300-315.
391. Graeter K. Dementia Praecox mit Alcoholismus Chronicus. Eine klinische Studie über Demenz und Chronisch Paranoide Psychosen scheinbar alkoholischer Natur / K. Graeter. – Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1909. – 200 s.
392. Grant, B. F. Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III / B. F. Grant et al. [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72(8). – P. 757-766.
393. Grant, B.F. Co-occurrence of DSM-IV personality disorders in the United States: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions / B.F. Grant, F.S. Stinson, D.A. Dawson [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2005. – Vol. 46. – P. 1-5.
394. Grant, B.F. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III / B.F. Grant, R.B. Goldstein, T.D. Saha [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72(8). – P. 757-766.
395. Grant, B.F. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: Results from the wave 2 national epidemiologic

- survey on alcohol and related conditions / B.F. Grant, S.P. Chou, R.B. Goldstein [et. al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – P. 533-545.
396. Grant, J. E. Prevalence, correlates, and comorbidity of DSM-IV obsessive-compulsive personality disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / J. E. Grant, M. E. Mooney, M. G. Kushner // *Journal of Psychiatric Research*. – 2012. – Vol. 46(4). – P. 469-475.
397. Green, A.I. Comorbid schizophrenia and substance abuse / A.I. Green, E.S. Brown // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67(9). – P. eO8.
398. Greenwald, M.K. Anti-stress neuropharmacological mechanisms and targets for addiction treatment: A translational framework / M.K. Greenwald // *Neurobiology of Stress*. – 2018. – Vol. 11(9). – P. 84-104.
399. Greenwood, K. E. Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy / K. E. Greenwood, S. Landau, T. Wykes // *Schizophrenia Bulletin*. – 2005. – Vol. 31(4). – P. 910-921.
400. Gregg, L. Reasons for increased substance use in psychosis / L. Gregg, C. Barrowclough, G. Haddock // *Clinical Psychology Review*. – 2007. – Vol. 27(4). – P. 494-510.
401. Grella, C. E. Remission from substance dependence: differences between individuals in a general population longitudinal survey who do and do not seek help / C. E. Grella, J. A. Stein // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2013. – Vol. 133(1). – P. 146-153.
402. Gual, A. A Randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence / A. Gual, Y. He, L. Torup [et. al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 1432-1442.
403. Gual, A. Dual diagnosis in Spain / A. Gual // *Drug and Alcohol Review*. – 2007. – Vol. 26(1). – P. 65-71.
404. Guglielmo, R. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature / R. Guglielmo, G. Martinotti, M. Clerici, L. Janiri // *Advances in Therapy*. – 2012. – Vol. 29(11). – P. 947-957.
405. Guizzetti, M. Ethanol inhibits muscarinic receptor-mediated DNA synthesis and signal transduction in human fetal astrocytes / M. Guizzetti, T. Möller, L. G. Costa // *Neuroscience Letters*. – 2003. – Vol. 344(1). – P. 68-70.
406. Gunther, O. The EQ-5D in alcohol dependent patients: relationships among health-related quality of life, psychopathology and social functioning / O. Gunther, C. Roick, M.C. Angermeyer, H.H. König // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 86. – P. 253-264.

407. Gunther, O.H. Responsiveness of EQ-5D utility indices in alcohol-dependent patients / O.H. Gunther, C. Roick, M.C. Angermeyer, H.H. König // *Drug Alcohol Depend.* – 2008. – Vol. 92. – P. 291-295.
408. Guo, L. Direct in vivo evidence of protective effects of grape seed procyanidin fractions and other antioxidants against ethanol-induced oxidative DNA damage in mouse brain cells / L. Guo, L.H. Wang, B. Sun [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* – 2007. – Vol. 55(14). – P. 5881-5891.
409. Gur, R. C. Social cognition as an RDoC domain / R. C. Gur, R. E. Gur // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2016. – Vol. 171(1). – P. 132-141.
410. Guy, W. ECDEU Assessment manual for Psycho-pharmacology / W. Guy. – Rockville, Md: U.S. National Institute of Health, 1976. – 616 p.
411. Hägele, C. Affective responses across psychiatric disorders – A dimensional approach / C. Hägele, E. Friedel, F. Schlagenhauf [et al.] // *Neuroscience Letters.* – 2016. – Vol. 623. – P. 71-78.
412. Hakami, A. Y. Effects of orally administered Augmentin on glutamate transporter 1, cystine-glutamate exchanger expression and ethanol intake in alcohol-preferring rats / A. Y. Hakami, S. Fahad, 1. Alshehri [et al.] // *Behavioural Brain Research.* – 2017. – Vol. 320. – P. 316-322.
413. Hald, J. A drug sensitizing the organism to ethyl alcohol / J. Hald, E. Jacobsen // *Lancet.* – 1948. – Vol. 2(6539). – P. 1001-1004.
414. Halmoy, A. Occupational outcome in adult ADHD: impact of symptom profile, comorbid psychiatric problems, and treatment: a cross-sectional study of 414 clinically diagnosed adult ADHD patients / A. Halmoy, O.B. Fasmer, C. Gillberg, J. Haavik // *Journal of Attention Disorders.* – 2009. – Vol. 13(2). – P. 175-187.
415. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // *British Journal of Clinical Psychology.* – 1959. – Vol. 32. – P. 50-55.
416. Han, C. Serum Levels of Growth Factors in Alcohol-dependent Patients according to Comorbid Depressive Symptoms / C. Han, D. Ahn, W. Hahm [et al.] // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* – 2016. – Vol. 29(14) – P. 43-48.
417. Han, D. H. Adjunctive aripiprazole therapy with escitalopram in patients with co-morbid major depressive disorder and alcohol dependence: clinical and neuroimaging evidence // D.H. Han, S.M. Kim, J.E. Choi [et al.] // *Journal of Psychopharmacology.* – 2013. – Vol. 27(3). – P. 282-291.
418. Han, S. Y. Sociodemographic factors and comorbidities associated with remission from alcohol dependence: results from a Nationwide General Population Survey in Korea / S. Y. Han, M.J. Cho, S. Won [et al.] // *Psychiatry Investigation.* – 2015. – Vol. 12, Vol. 3. – P. 316-323.

419. Hare, T. A. Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system / T. A. Hare, C. F. Camerer, A. Rangel // *Science*. – 2009. – Vol. 324(5927). – P. 646-648.
420. Harper, C. The neuropathology of alcohol-related brain damage / C. Harper // *Alcohol Alcohol*. – 2009. – Vol. 44. – P. 136-140.
421. Hasin, D. Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV / D. Hasin, S. Samet, E. Nunes [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163(4). – P. 689-696.
422. Hasin, D.S. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse/dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / D.S. Hasin, F.S. Stinson, E. Ogburn, B.F. Grant // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64. – P. 830-842.
423. Hasin, D.S. Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM-IV), version 6.0. / D.S. Hasin, S. Samet, J. Meydan [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 153(9). – P. 1195-1201.
424. Hasson-Ohayon, I. Neuro-cognition and social cognition elements of social functioning and social quality of life / I. Hasson-Ohayon [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2017. – Vol. 258. – P. 538-543.
425. Heck, P. B. Quality of life after surgical treatment of coarctation in long-term follow-up (CoAFU): Predictive value of clinical variables / P. B. Heck [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 250. – P. 116-119.
426. Heiberg, I. H. Total and cause-specific standardized mortality ratios in patients with schizophrenia and/or substance use disorder / I. H. Heiberg, B.K. Jacobsen, R. Nesvå [et al.] // *PloS one*. – 2018. – Vol. 13(8). – P. e0202028.
427. Heilig, M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: Target symptoms and target mechanisms / M. Heilig, M. Egli // *Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 111. – P. 855-876.
428. Heinz, A. Correlation of stable elevations in striatal mu-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11 labeled carfentanil / A. Heinz, M. Reimold, J. Wrase [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – P. 57-64.
429. Heinz, A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia- psychopathological and behavioral correlates / A. Heinz // *Eur. Psych. J. Assoc. Eur. Psych.* – 2002. – Vol. 17. – P. 9-16.
430. Heinz, A. Serotonergic dysfunction, negative mood states, and response to alcohol / A. Heinz, K. Mann, D.R. Weinberger, D. Goldman // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2001. – Vol. 25(4). – P. 487-495.

431. Heinz, A. Serotonin transporter availability correlates with alcohol intake in non-human primates / A. Heinz, D.W. Jones, J.G. Gorey [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2003. – Vol. 8(2). – P. 231-234.
432. Helton, S.G. Pharmacogenetics of alcohol use disorders and comorbid psychiatric disorders / S.G. Helton, F.W. Lohoff // *Psychiatry Res.* – 2015. – Vol. 230(2). – P. 121-129.
433. Herdman, M. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-D-5L) / M. Herdman, C. Gudex, A. Lloyd [et. al.] // *Qual. Life Res.* – 2011. – Vol. 20. – P. 1727-1736.
434. Herman, M. A. GIRK3 gates activation of the mesolimbic dopaminergic pathway by ethanol / M. A. Herman [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 112(22). – P. 7091-7096.
435. Hermle, L. Substance use associated disorders: frequency in patients with schizophrenic and affective psychoses / L. Hermle, R. Szlak-Rubin, K.L. Taschner [et al.] // *Der. Nervenarzt*. – 2013. – Vol. 84(3). – P. 315-325.
436. Herrera-deGuise, C. Predictive value of early restoration of quality of life in Crohn's disease patients receiving antitumor necrosis factor agents / C. Herrera-deGuise [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 30(2). – P. 286-291.
437. Hien, D.A. Combining seeking safety with sertraline for PTSD and alcohol use disorders: A randomized controlled trial / D.A. Hien, F.R. Levin, L.M. Ruglass [et al.] // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2015. – Vol. 83(2). – P. 359-369.
438. Higgins, G.A. Therapeutic Potential of 5-HT_{2C} Receptor Agonists for Addictive Disorders / G.A. Higgins, P.J. Fletcher // *ACS Chem. Neurosci.* – 2015. – Vol. 6(7). – P. 1071-1088.
439. Hillemacher, T. Investigational therapies for the pharmacological treatment of alcoholism / T. Hillemacher, L. Leggio, A. Heberlein // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2015. – Vol. 24(1). – P. 17-30.
440. Hingson, R.W. Age at drinking onset and alcohol dependence: age at onset, duration, and severity / R.W. Hingson, T. Heeren, M.R. Winter // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2006. – Vol. 160. – P. 739-746.
441. Hirschfeld, R. M. Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine / R. M. Hirschfeld, L. A. Vornik // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 46-52.
442. Ho, A. M. C. Combined effects of acamprosate and escitalopram on ethanol consumption in mice / A. M. C. Ho, Y. Qiu, Y.F. Jia [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2016. – Vol. 40(7). – P. 1531-1539.

443. Hobbs, J.D. Meta-analysis of supplemental treatment for depressive and anxiety disorders in patients being treated for alcohol dependence / J.D. Hobbs, M.G. Kushner, S.S. Lee [et al.] // *Am. J. Addict.* – 2011. – Vol. 20. – P. 319-329.
444. Hogg, S. Acceleration of onset of action in schedule-induced polydipsia: combinations of SSRI and 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor antagonists / S. Hogg, A. Dalvi // *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* – 2004. – Vol. 77(1). – P. 69-75.
445. Howes, O. D. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia / O. D. Howes, R. McCutcheon, M.J. Owen, R.M. Murray // *Biological Psychiatry.* – 2017. – Vol. 81(1). – P. 9-20.
446. Hsu, M. Y. The Medical Futility Experience of Nurses in Caring for Critically Ill Patients / M. Y. Hsu, S.F. Su, L.Y. Chiang [et al.] // *Journal of Nursing Research.* – 2018. – Vol. 26(2). – P. 80-87.
447. Hu, J. Fluoxetine might alleviate brain damage and hypercortisolemia related to chronic alcohol in rats / J. Hu, Y. Xia, Z. Wu [et al.] // *J. Stud. Alcohol Drugs.* – 2010. – Vol. 71(2). – P. 290-294.
448. Imam, I. Alcohol and the central nervous system / I. Imam // *Br. J. Hosp. Med.* – 2010. – Vol.71(11). – P. 635-639.
449. Iovieno, N. Antidepressants for major depressive disorder and dysthymic disorder in patients with comorbid alcohol use disorders: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials / N. Iovieno, E. Tedeschi, K.H. Bentley [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 72(8). – P. 1144-1151.
450. Ipser, J.C. Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders (Review) / J.C. Ipser, D. Wilson, T.O. Akindipe, C. Sager, D.J. Stein // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015 Jan 20. – Vol. 1. – Article CD007505. doi: 10.1002/14651858.CD007505.pub2.
451. Jaworski, F. Presence of co-morbid substance use disorder in bipolar patients worsens their social functioning to the level observed in patients with schizophrenia / F. Jaworski, C. Dubertret, J. Ades, P. Gorwood // *Psychiatry Research.* – 2011. – Vol. 185(1-2). – P. 129-134.
452. Jetelina, K.K. An Investigation of the Relationship Between Alcohol Use and Major Depressive Disorder Across Hispanic National Groups / K.K. Jetelina, J.M. Gonzalez, P.A. Vaeth [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2016. – Vol. 40(3). – P. 536-542.
453. Jetelina, K.K. An investigation of the relationship between alcohol use and major depressive disorder across Hispanic national groups / K.K. Jetelina, J.M. Reingle Gonzalez, P.A. Vaeth [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2016. – Vol. 40(3). – P. 536-542.

454. Jiang, K. Efficacy and tolerability of escitalopram in treatment of major depressive disorder with anxiety symptoms: a 24-week, open-label, prospective study in Chinese population / K. Jiang, L.J. Li, X.Y. Wang [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2017. – Vol. 13. – P. 515-526.
455. Johnson, B. A. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings / B. A. Johnson // *Biochemical Pharmacology*. – 2008. – Vol. 75(1). – P. 34-56.
456. Johnson, B.A. Age of onset as a discriminator between alcoholic subtypes in a treatment-seeking outpatient population / B.A. Johnson, C.R. Cloninger, J.D. Roache [et al.] // *Am. J. Addict.* – 2000. – Vol. 9. – P. 17-27.
457. Johnson, B.A. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial / B.A. Johnson, N. Rosenthal, J.A. Capece [et. al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1188-1199.
458. Johnson, B.A. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial / B.A. Johnson, N. Ait-Daoud, F.Z. Akhtar, J.Z. Ma // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61. – P. 905-912.
459. Johnson, B.A. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking / B.A. Johnson, N. Ait-Daoud, C. Seneviratne [et. al.] // *Am. J. Psych.* – 2011. – Vol. 168. – P. 265-275.
460. Johnson, B.A. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function / B.A. Johnson // *CNS Drugs*. – 2005. – Vol. 19. – P. 873-896.
461. Johnson, B.A. Serotonergic agents and alcoholism treatment: rebirth of the subtype concept – an hypothesis / B.A. Johnson // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2000. – Vol. 24. – P. 1597-1601.
462. Jonas, D.E. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis / D.E. Jonas, H.R. Amick, C. Feltner [et. al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311(18). – P. 1889-1900.
463. Juarez, J. Alcohol consumption is enhanced after naltrexone treatment / J. Juarez, E. Barrios de Tomasi // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2007. – Vol. 31. – P. 260-264.
464. Juckel, G. Dysfunction of central striatal reward prediction in schizophrenia / G. Juckel, F. Schlagenhauf, M. Koslowski [et. al.] // *Neuroimage*. – 2005. – Vol. 29(2). – P. 409-416.
465. Jupp, B. New horizons for therapeutics in drug and alcohol abuse / B. Jupp, A.J. Lawrence // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 125. – P. 138-168.

466. Kaladjian, A. Affective disorders and anxiety comorbidities / A. Kaladjian, M. Adida, R. Belzeaux, J.M. Azorin // *L'Encephale*. – 2014. – Vol. 40(suppl. 3). – P. S18-S22.
467. Kalaydjian, A. Sociodemographic predictors of transitions across stages of alcohol use, disorders, and remission in the National Comorbidity Survey Replication / A. Kalaydjian, J. Swendsen, W.-T. Chiu [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2009. – Vol. 50(4). – P. 299-306.
468. Karadag, F. Dissociative disorders among inpatients with drug or alcohol dependency / F. Karadag, V. Sar, D. Tamar-Gurol [et al.] // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66(10). – P.1247-1253.
469. Karhuvaara, S. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study / S. Karhuvaara, K. Simojoki, A. Virta [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res*. – 2007. – Vol. 31(7). – P. 1179-1187.
470. Karno, M. P. Do substance type and diagnosis make a difference? A study of remission from alcohol-versus drug-use disorders using the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / M. P. Karno, C.E. Grella, N. Niv [et al.] // *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. – 2008. – Vol. 69(4). – P. 491-495.
471. Karpyak, V.M. Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate / V.M. Karpyak, J.M. Biernacka, J.R. Geske [et. al.] // *Translational Psychiatry*. – 2014. – Vol. 4. – P. e462-e469.
472. Katzman, M.A. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders / M.A. Katzman, P. Bleau, P. Blier [et. al.] // *BMC Psychiatry*. – 2014. – Vol. 14(suppl.1). – P. S1. doi: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1.
473. Kavanagh, D.J. Substance misuse in patients with schizophrenia / D.J. Kavanagh, J. McGrath, J.B. Saunders, G. Dore, D. Clark // *Drugs*. – 2002. – Vol. 62. – P. 743-755.
474. Kelly, T.M. Integrated treatment of substance use and psychiatric disorders / T.M. Kelly, D.C. Daley // *Social Work in Public Health*. – 2013. – Vol. 28(3-4). – P. 388-406.
475. Kelly, T.M. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders / T.M. Kelly, D.C. Daley, A.B. Douaihy // *Addictive Behaviors*. – 2012. – Vol. 37(1). – P. 11-24.
476. Kenna, G.A. Medications acting on the serotonergic system for the treatment of alcohol dependent patients / G.A. Kenna // *Curr. Pharm. Des*. – 2010. – Vol. 16(19). – P. 2126-2135.

477. Kenna, G.A. Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence / G.A. Kenna, D.M. Nielsen, P. Mello [et al.] // *CNS Drugs*. – 2007. – Vol. 21. – P. 213-237.
478. Kew, J.N. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology / J.N. Kew, J.A. Kemp // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2005. – Vol. 179. – P. 4-29.
479. Khouzam, H.R. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions / H.R. Khouzam // *Postgrad. Med*. – 2017. – Vol. 129(1). – P. 140-148.
480. Kiefer, F. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study / F. Kiefer, H. Jahn, T. Tarnaske [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60(1). – P. 92-99.
481. King, V.L. Influence of psychiatric comorbidity on HIV risk behaviors: changes during drug abuse treatment / V.L. King, M.S. Kidorf, K.B. Stoller, R.K. Brooner // *Journal of Addictive Diseases*. – 2000. – Vol. 19(4). – P. 65-83.
482. Kirby, L.G. Contributions of serotonin in addiction vulnerability / L.G. Kirby, F.D. Zeeb, C.A. Winstanley // *Neuropharmacol*. – 2011. – Vol. 61. – P. 421-432.
483. Kiritze-Topor, P. A pragmatic trial of acamprosate in the treatment of alcohol dependence in primary care / P. Kiritze-Topor, D. Huas, C. Rosenzweig [et al.] // *Alcohol Alcohol*. – 2004. – Vol. 39. – P. 520-527.
484. Klein, C. J. Quality of life and compassion satisfaction in clinicians: A pilot intervention study for reducing compassion fatigue / C. J. Klein, J.J. Riggerbach-Hays, L.M. Sollenberger [et al.] // *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*. – 2018. – Vol. 35(6). – P. 882-888.
485. Klimkiewicz, A. Comorbidity of alcohol dependence with other psychiatric disorders, Part I: Epidemiology of dual diagnosis / A. Klimkiewicz, J. Klimkiewicz, A. Jakubczyk, I. Kieres-Salomoński, M. Wojnar // *Psychiatr. Pol.* – 2015. – Vol. 49(2). – P. 265-275.
486. Kong, L. M. Acute effects of alcohol on the human brain: diffusion tensor imaging study / L. M. Kong // *American Journal of Neuroradiology*. – 2012. – Vol. 33(5). – P. 928-934.
487. Koob, G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: Reward, antireward, and emotional memory / G.F. Koob // *Pharmacopsychiatry*. – 2009. – Vol. 42(suppl.1). – P. S32-S41.
488. Koob, G.F. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction / G.F. Koob, M. Le Moal // *Phil. Trans. R. Soc. B*. – 2008. – Vol. 363. – P. 3113-3123.

489. Koob, G.F. Neurobiology of addiction / G.F. Koob, M. Le Moal. – London: Elsevier, 2006. – 504 p.
490. Koob, G.F. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis / G.F. Koob, N.D. Volkow // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3. – P. 760-773.
491. Koob, G.F. Neurocircuitry of addiction / G.F. Koob, N.D. Volkow // *Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 35. – P. 217-238.
492. Koola, M. M. Alcohol and cannabis use and mortality in people with schizophrenia and related psychotic disorders / M. M. Koola, R.P. McMahon, H.J. Wehring [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2012. – Vol. 46(8). – P. 987-993.
493. Kranzler, H. R. Post-treatment outcomes in a double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence / H. R. Kranzler, S. Armeli, H. Tennen // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2012. – Vol. 36(4). – P. 739-744.
494. Kranzler, H.R. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review / H.R. Kranzler, M. Soyka // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320(8). – P. 815-824.
495. Kranzler, H.R. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial / H.R. Kranzler, D.R. Wesson, L. Billot // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2004. – Vol. 28. – P. 1051-1059.
496. Kranzler, H.R. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis / H.R. Kranzler, J. Van Kirk // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1335-1341.
497. Kranzler, H.R. Pharmacogenetics of alcohol and alcohol dependence treatment / H.R. Kranzler, H.J. Edenberg // *Curr. Pharmaceut. Des.* – 2010. – Vol. 16. – P. 2141-2148.
498. Kranzler, H.R. Sertraline treatment of co-occurring alcohol dependence and major depression / H.R. Kranzler, T. Mueller, J. Cornelius [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 26(1). – P. 13 – 20.
499. Krausz, R.M. Mental disorder, service use, and barriers to care among 500 homeless people in 3 different urban settings / R.M. Krausz, A.F. Clarkson, V. Strehlau, I. Torchalla, K. Li, C.G. Schuetz // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. – 2013. – Vol. 48(8). – P. 1235 – 1243.
500. Krug, I. Present and lifetime comorbidity of tobacco, alcohol and drug use in eating disorders: a European multicenter study / I. Krug, J. Treasure, M. Anderluh, L. Bellodi, E. Cellini [et. al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2008. – Vol. 97(1-2). – P. 169-179.
501. Krupitsky, E.M. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients / E.M. Krupitsky, A.M. Burakov, V.B. Ivanov,

- G.F. Krandashova, I.P. Lapin, A.J. Grinenko [et. al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 1993. – Vol. 33(2). – P. 157-163.
502. Krystal, J.H. NMDA receptor antagonism and the ethanol intoxication signal: from alcoholism risk to pharmacotherapy / J.H. Krystal, I.L. Petrakis, E. Krupitsky [et al.] // *Annals of New York Academy of Sciences*. – 2003. – Vol. 1003. – P. 176-184.
503. Krystal, J.H. Potentiation of low dose ketamine effects by naltrexone: potential implications for the pharmacotherapy of alcoholism / J.H. Krystal, S. Madonick, E. Perry [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31(8). – P. 1793-1800.
504. Kumar, S. The role of GABA-A receptors in the acute and chronic effects of ethanol: A decade of progress / S. Kumar, P. Porcu, D.F. Werner [et. al.] // *Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 205. – P. 529-564.
505. Kushner, M.G. Epidemiological perspectives on co-occurring anxiety disorder and substance use disorder / M.G. Kushner, R. Krueger, B. Frye, J. Peterson // *Anxiety and Substance Use Disorders Co-Morbidity* / ed. by S. Stewart, P. Conrod. – New York: Springer Publ., 2009. – P. 3-17.
506. Laaksonen, E. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence / E. Laaksonen, A. Koski-Jannes, M. Salaspuro [et al.] // *Alcohol. Alcohol.* – 2008. – Vol. 43(1). – P. 53-61.
507. Lacey, J.H. Impulsivity: a multi-impulsive personality disorder / J.H. Lacey, C.D. Evans // *British Journal of Addiction*. – 1986. – Vol. 81(5). – P. 641-649.
508. Lahmek, P. Determinants of improvement in quality of life of alcohol-dependent patients during an inpatient withdrawal programme / P. Lahmek, I. Berlin, L. Michel [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 6. – P. 160-167.
509. Lambert, M.T. Five-year outcomes following psychiatric consultation to a tertiary care emergency room / M.T. Lambert, J.P. LePage, A.L. Schmitt // *American Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160(7). – P. 1350-1353.
510. Laramée, P. The economic burden of alcohol dependence in Europe / P. Laramée, J. Kusel, S. Leonard [et al.] // *Alcohol and Alcoholism*. – 2013. – Vol. 48(3). – P. 259-269.
511. Laudet, A.B. Don't wanna go through that madness no more: quality of life satisfaction as predictor of sustained remission from illicit drug misuse / A.B. Laudet, J.B. Becker, W.L. White // *Subst. Use Misuse*. – 2009. – Vol. 44. – P. 227-252.
512. Lee, S.S. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic

- review / S.S. Lee, K.L. Humphreys, K. Flory, R. Liu, K. Glass // *Clin. Psychol. Rev.* – 2011. – Vol. 31. – P. 328-341.
513. Lee, Y.K. Effects of naltrexone on the ethanol-induced changes in the rat central dopaminergic system / Y.K. Lee, S.W. Park, Y.K. Kim [et. al.] // *Alcohol. Alcohol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 297-301.
514. Leeies, M. The use of alcohol and drugs to self-medicate symptoms of posttraumatic stress disorder / M. Leeies, J. Pagura, J. Sareen, J.M. Bolton // *Depression and Anxiety.* – 2010. – Vol. 27(8). – P. 731-736.
515. Leray, E. Prevalence, characteristics and comorbidities of anxiety disorders in France: results from the "Mental Health in General Population" survey (MHGP) / E. Leray, A. Camara, D. Drapier [et. al.] // *European Psychiatry.* – 2011. – Vol. 26(6). – P. 339-345.
516. Levola, J. Health-related quality of life in alcohol dependence: a systematic literature review with a specific focus on the role of depression and other psychopathology / J. Levola, M. Aalto, A. Holopainen, A. Cieza, T. Pitkänen // *Nord J. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 68(6). – P. 369-384.
517. Lev-Ran, S. Pharmacotherapy of alcohol use disorders and concurrent psychiatric disorders: a review / S. Lev-Ran, K. Balchand, L. Lefebvre [et al.] // *Can. J. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 57(6). – P. 342-349.
518. Linden, A. N. Protective behavioral strategies, alcohol expectancies, and drinking motives in a model of college student drinking / A. N. Linden, C. Lau-Barraco, R. J. Millettich [et al.] // *Psychology of Addictive Behaviors.* – 2014. – Vol. 28(4). – P. 952-959.
519. Litten, R.Z. Potential medications for the treatment of alcohol use disorder: An evaluation of clinical efficacy and safety / R.Z. Litten, B.B. Wilford, D.E. Falk [et al.] // *Subst. Abus.* – 2016. – Vol. 37(2). – P. 286-298.
520. LoCastro, J.S. Alcohol treatment effects on secondary nondrinking outcomes and quality of life: the COMBINE study / J.S. LoCastro, M. Youngblood, R.A. Cisler [et. al.] // *J. Stud. Alcohol Drugs.* – 2009. – Vol. 70. – P. 186-196.
521. Loftis, J.M. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management / J.M. Loftis, A.M. Matthews, P. Hauser // *Drugs.* – 2006. – Vol. 66(2). – P. 155-174.
522. Longabaugh, R. Quality of life as an outcome variable in alcoholism treatment research / R. Longabaugh, M.E. Mattson, G.J. Connors, N.L. Cooney // *Journal of Studies on Alcohol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 119-129.
523. Longworth, L. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients / L. Longworth, S. Bryan // *Health Econ.* – 2003. – Vol. 12. – P. 1061-1067.

524. Lopez-Quintero, C. Probability and predictors of remission from life--time nicotine, alcohol, cannabis or cocaine dependence: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions / C. Lopez-Quintero [et al.] // *Addiction*. – 2011. – Vol. 106(3). – P. 657-669.
525. Lukasiewicz, M. Dual diagnosis: prevalence, risk factors, and relationship with suicide risk in a nationwide sample of French prisoners / M. Lukasiewicz, L. Blecha, B. Falissard [et al.] // *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. – 2009. – Vol. 33(1). – P. 160-168.
526. Maccioni, P. Role of the GABA-B receptor in alcohol-seeking and drinking behavior / P. Maccioni, G. Colombo // *Alcohol*. – 2009. – Vol. 43. – P. 555-558.
527. Maclean, J.C. Personality disorders, alcohol use, and alcohol misuse / J.C. Maclean, M. T. French // *Social Science & Medicine*. – 2014. – Vol. 120. – P. 286-300.
528. Magidson, J.R. Prospective study of substance-induced and independent major depressive disorder among individuals with substance use disorders in a nationally representative sample / J.R. Magidson, S. Wang, C.W. Lejuez, M. Iza, C. Blanco // *Depression and Anxiety*. – 2013. – Vol. 30(6). – P. 538-545.
529. Magura, S. Effectiveness of dual focus mutual aid for co-occurring substance use and mental health disorders: a review and synthesis of the "double trouble" in recovery evaluation / S. Magura // *Substance Use & Misuse*. 2008. – Vol. 43(12-13). – P. 1904-1926.
530. Magura, S. Substance use and mental health outcomes for comorbid patients in psychiatric day treatment / S. Magura, A. Rosenblum, T. Betzler // *Substance Abuse: Research and Treatment*. – 2009. – Vol. 3. – P. 71-78.
531. Maisto, S.A. Course of remission from and relapse to heavy drinking following outpatient treatment of alcohol use disorder / S.A. Maisto, K.A. Hallgren, C.R. Roos, K. Witkiewitz // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2018. – Vol. 187. – P. 319-326.
532. Maisto, S.A. Do alcohol relapse episodes during treatment predict long-term outcomes? Investigating the validity of existing definitions of alcohol use disorder relapse / S.A. Maisto, C.R. Roos, K.A. Hallgren [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2016. – Vol. 40(10). – P. 2180-2189.
533. Maity, N. Clinical effectiveness and safety of escitalopram and desvenlafaxine in patients of depression with anxiety: a randomized, open-label controlled trial / N. Maity, M.K. Ghosal, A. Gupta [et al.] // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2014. – Vol. 46(4). – P. 433-437.
534. Makela, K. Studies of the reliability and validity of the Addiction Severity Index / K. Makela // *Addiction*. – 2004. – Vol. 99. – P. 398-410.

535. Malet, L. ALQOL 9 for measuring quality of life alcohol dependence / L. Malet, P. M. Llorca, B. Beringuier [et al.] // *Alcohol & Alcoholism*. – 2006. – Vol. 41(2). – P. 181-187.
536. Mandić-Gajić, G. Correlation and characteristics of self-rating and clinically rating depression among alcoholics in the course of early abstinence / G. Mandić-Gajić, R. Samardžić, Ž. Špirić // *Vojnosanitetski Pregled*. – 2015. – Vol. 72(5). – P. 437-441.
537. Mangrum, L.F. Integrated versus parallel treatment of co-occurring psychiatric and substance use disorders / L.F. Mangrum, R.T. Spence, M. Lopez // *J. Subst. Abuse Treat.* – 2006. – Vol. 30(1). – P. 79-84.
538. Mann, K. Searching for responders to acamprosate and naltrexone in alcoholism treatment: rationale and design of the PREDICT study / K. Mann, F. Kiefer, M. Smolka [et al.] // *Alcoholism Clinical & Experimental Research*. – 2009. – Vol. 33(4). – P. 674-683.
539. Mann, K. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis / K. Mann, P. Leher, M. Y. Morgan // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2004. – Vol. 28(1). – P. 51-63.
540. Manthey, J. Economic burden associated with alcohol dependence in a German primary care sample: a bottom-up study / J. Manthey, P. Laramée, S. Parrott, J. Rehm // *BMC Public Health*. – 2016. – Vol. 16(1). – P. 906. doi: 10.1186/s12889-016-3578-8.
541. Marcinkiewicz, C. A. Serotonin's complex role in alcoholism: Implications for treatment and future research / C. A. Marcinkiewicz, E. G. Lowery-Gionta, T. L. Kash // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2016. – Vol. 40(6). – P. 1192-1201.
542. Marenmani, A.G.I. Dual diagnosis and chronology of illness in treatment-seeking Italian patients dependent on heroin / A.G.I. Marenmani, L. Dell'Osso, M. Pacini [et. al.] // *Journal of Addictive Diseases*. – 2011. – Vol. 30(2). – P. 123-135.
543. Marmorstein, N.R. Associations between subtypes of major depressive episodes and substance use disorders / N.R. Marmorstein // *Psychiatry Research*. – 2011. – Vol. 186(2-3). – P. 248-253.
544. Martin, B.K. Adherence to court-ordered disulfiram at fifteen months: a naturalistic study / B.K. Martin, L. Clapp, J. Alfors, T.P. Beresford // *J. Subst. Abuse Treat.* – 2004. – Vol. 26. – P. 233-236.
545. Martin-Santos, R. 5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study / R. Martin-Santos, M. Torrens, S. Poudevida [et al.] // *Addiction Biology*. – 2010. – Vol. 15(1). – P. 15-22.

546. Martin-Santos, R. Dual diagnosis in the psychiatric emergency room in Spain / R. Martin-Santos, F. Fonseca, A. Domingo-Salvany [et al.] // *The European Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 20(3). – P. 147-156.
547. Marziali, E. The role of coping humor in the physical and mental health of older adults / E. Marziali, L. McDonald, P. Donahue // *Aging Ment. Health*. – 2008. – Vol. 12. – P. 713-718.
548. Mas-Exposito, L. The World Health Organization Quality of Life Scale Brief Version: a validation study in patients with schizophrenia / L. Mas-Exposito, J.A. Amador-Campos, J. Gomez-Benito [et al.] // *Qual. Life Res*. – 2011. – Vol. 20. – P. 1079-1089.
549. Masic, I. The role of medical staff in providing patients rights / I. Masic, S. Izetbegovic // *Medical Archives*. – 2014. – Vol. 68(1). – P. 61-64.
550. Mason, B.J. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults / B.J. Mason, R. Crean, V. Goodell [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 37(7). – P. 1689-1698.
551. Mason, B.J. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation / B.J. Mason, A.M. Goodman, S. Chabac, P. Leheret // *J. Psychiatr. Res*. – 2006. – Vol. 40. – P. 383-393.
552. Mason, B.J. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial / B.J. Mason, S. Quello, V. Goodell [et al.] // *JAMA Intern. Med*. – 2014. – Vol. 174(1). – P. 70-77.
553. Matholon, D.H. Compounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity / D.H. Matholon, A. Pfefferbaum, K.O. Lim [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 245-252.
554. Matsushita, S. Alcohol-related disorders and suicide / S. Matsushita, S. Higuchi // *Psych. Neurol. Japonica*. – 2009. – Vol. 111. – P. 1191-1202
555. Mattisson, C. Remission from Alcohol Use Disorder among Males in the Lundby Cohort during 1947–1997 / C. Mattisson, M. Bogren, V. Horstmann [et al.] // *Psychiatry Journal*. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 4829389. doi: 10.1155/2018/4829389.
556. McBride, O. The Role of Specific Alcohol-Related Problems in Predicting Depressive Experiences in a Cross-Sectional National Household Survey / O. McBride, H.G. Cheng, T. Slade, M.T. Lynskey // *Alcohol Alcohol*. – 2016. – Vol. 51(6). – P. 655-663,
557. McCrone, P. Service use and costs of people with dual diagnosis in South London / P. McCrone, P.R. Menezes, S. Johnson, H. Scott [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2000. – Vol. 101(6). – P. 464-472.

558. McCutcheon, V. V. Social contexts of remission from DSM-5 alcohol use disorder in a high-risk sample / V. V. McCutcheon [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2014. – Vol. 38(7). – P. 2015-2023.
559. McGirr, A. An examination of DSM-IV borderline personality disorder symptoms and risk for death by suicide: a psychological autopsy study / A. McGirr [et al.] // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 54(2). – P. 87-92.
560. McKellar, J. Predictors of changes in alcohol-related self-efficacy over 16 years / J. McKellar, M. Ilgen, B.S Moos, R. Moos / *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2008. – Vol. 35(2). – P. 148-155.
561. McKenna, M. The SECCAT survey: I. The costs and consequences of alcoholism / M. McKenna, J. Chick, M. Buxton [et. al.] // *Alcohol Alcohol*. – 1996. – Vol. 31. – P. 565-576.
562. McLellan, A.T. Addiction Severity Index / A.T. McLellan, L. Luborski, J. Cacciola [et. al.] – Philadelphia: University of Pennsylvania/ VA Administration / Center for Studies of Addiction, 1992. – 10 p.
563. Mechtcheriakov, S. A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry / S. Mechtcheriakov [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2007. – Vol. 78(6). – P. 610-614.
564. Mellos, E. Comorbidity of personality disorders with alcohol abuse / E. Mellos, I. Liappas, T. Paparrigopoulos // *In Vivo*. – 2010. – Vol. 24(5). – P. 761-769.
565. Menary, K.R. Associations between early internalizing symptoms and speed of transition through stages of alcohol involvement / K.R. Menary, W.R. Corbin, L. Chassin // *Dev. Psychopathol.* – 2017. – Vol. 29(4). – P. 1455-1467.
566. Mertens, J. R. Ten-year stability of remission in private alcohol and drug outpatient treatment: Non-problem users versus abstainers / J. R. Mertens, A.H. Kline-Simon, K.L. Delucchi [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2012. – Vol. 125(1-2). – P. 67-74.
567. Miller, P.G. What should we be aiming for in the treatment of addiction? / P.G. Miller, W.R. Miller // *Addiction*. – 2009. – Vol. 104. – P. 685-686.
568. Mills, K.L. Guidelines on the management of co-occurring alcohol and other drug and mental health conditions in alcohol and other drug treatment settings [Электронный ресурс] / K.L. Mills, M. Deady, H. Proudfoot [et al.] // National Drug & Alcohol Research Centre, Sydney. – 2009. – Режим доступа: <http://www.healthinfonet.ecu.edu.au/key-resources/promotion-resources?lid=17398>).

569. Mills, K.L. Integrated exposure-based therapy for co-occurring posttraumatic stress disorder and substance dependence: a randomized controlled trial / K.L. Mills, M. Teesson, S.E. Back, K.T. Brady [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308(7). – P. 690-699.
570. Moeller, F.G. Psychiatric aspects of impulsivity / F.G. Moeller, E.S. Barratt, D.M. Dougherty [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158(11). – P. 1783-1793.
571. Moggi, R. Patients with substance use and personality disorders: a comparison of patient characteristics, treatment process, and outcomes in Swiss and U.S. substance use disorder programs / R. Moggi, A. Giovanoli, C. Buri [et al.] // *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2010. – Vol. 36(1). – P. 66-72.
572. Mohr, C.D. Drinking Motives and Alcohol Use: The SERVe Study of U.S. Current and Former Service Members / C.D. Mohr, C.T. McCabe, S.N. Haverly [et al.] // *J. Stud. Alcohol. Drugs*. – 2018. – Vol. 79(1). – P. 79-87.
573. Montgomery, S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // *British Journal of Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – P. 382-389.
574. Moody, L. Comorbid depression, antisocial personality, and substance dependence: Relationship with delay discounting / L. Moody, C. Franck, W.K. Bickel // *Drug Alcohol Depend.* – 2016. – Vol. 160. – P. 190-196.
575. Moos, R. H. Gender, treatment and self-help in remission from alcohol use disorders / R. H. Moos, B. S. Moos, C. Timko // *Clinical Medicine & Research*. – 2006. – Vol. 4(3). – P. 163-174.
576. Moos, R. H. Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders / R. H. Moos, B. S. Moos // *Addiction*. – 2006. – Vol. 101(2). – P. 212-222.
577. Moos, R. H. Treated and untreated alcohol-use disorders: Course and predictors of remission and relapse / R. H. Moos, B. S. Moos // *Evaluation Review*. – 2007. – Vol. 31(6). – P. 564-584.
578. Morgan, M.Y. Improvement in quality of life after treatment for alcohol dependence with acamprosate and psychosocial support / M.Y. Morgan, F. Landron, P. Leheret // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2004. – Vol. 28. – P. 64-77.
579. Morgan, T.J. Health-related quality of life for adults participating in outpatient substance abuse treatment / T.J. Morgan, J. Morgenstern, K.A. Blanchard, E. Labouvie, D.A. Bux // *Am. J. Addict.* – 2003. – Vol. 12. – P. 198-210.

580. Morley, K. C. Baclofen for the treatment of alcohol dependence and possible role of comorbid anxiety / K. C. Morley [et al.] // *Alcohol and Alcoholism*. – 2014. – Vol. 49(6). – P. 654-660.
581. Morley, K.C. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / K.C. Morley, A. Baillie, I. Fraser [et al.] // *Br. J. Psychiatry*. – 2018. – Vol. 2. – P. 1-8.
582. Morley, K.C. Is Specialized Integrated Treatment for Comorbid Anxiety, Depression and Alcohol Dependence Better than Treatment as Usual in a Public Hospital Setting? / K.C. Morley, A. Baillie, S. Leung [et. al.] // *Alcohol Alcohol*. – 2015. – Vol. 51(4). – P. 402-409.
583. Morley, K.C. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / K.C. Morley, M. Teesson, S.C. Reid [et al.] // *Addiction*. – 2006. – Vol. 101. – P. 1451-1462.
584. Mueller, T.I. Long-term use of benzodiazepines in participants with comorbid anxiety and alcohol use disorders / T.I. Mueller, M.E. Pagano, B.F. Rodriguez [et al.] // *Alcoholism Clinical & Experimental Research*. – 2005. – Vol. 29(8). – P. 1411-1418.
585. Muhonen, L. H. Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder–predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication / L. H. Muhonen [et al.] // *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*. – 2008. – Vol. 3(1). – P. 20. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-3-20>
586. Muhonen, L.H. Age at onset of first depressive episode as a predictor for escitalopram treatment of major depression comorbid with alcohol dependence / L.H. Muhonen, J. Lönnqvist, J. Lahti, H. Alho // *Psychiatry Res*. – 2009. – Vol. 167(1-2). – P. 115-122.
587. Mulder, R.T. Personality disorders in alcohol-dependent individuals: relationship with alcohol dependence severity / R. T. Mulder // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 36(1). – P. 44-52.
588. Muldoon, M.F. What are quality of life measurements measuring? / M.F. Muldoon, S.D. Barger, J.D. Flory, S.B. Manuck // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316. – P. 542-545.
589. Muller, C.A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial / C.A. Muller, O. Geisel, P. Pelz [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol*. – 2015. – Vol. 25(8). – P. 1167-1177.

590. Munetz, M.R. The incarceration of individuals with severe mental disorders / M.R. Munetz, T.P. Grande, M.R. Chambers // *Community Ment. Health J.* – 2001. – Vol. 37. – P. 361-372.
591. Mutebi, A. A comparison of the discriminative and evaluative properties of the SF-36 and the SF-6D index / A. Mutebi, J.E. Brazier, S.J. Walters // *Qual. Life Res.* – 2011. – Vol. 20. – P. 1477-1486.
592. National Comorbidity Initiative: A review of data collections relating to people with coexisting substance use and mental health disorders / Australian Institute of Health and Welfare. – AIHW Cat. No. PHE 60. (Drug Statistics Series No 14). – Canberra: AIHW, 2005. – 243 p.
593. Naudet, F. Evaluation in alcohol use disorders – insights from the nalmefene experience / F. Naudet, C. Palpacuer, R. Boussageon, B. Laviolle // *BMC Med.* – 2016. – Vol. 14(1). – P. 119-127.
594. Ness, O. Facilitators and barriers in dual recovery: a literature review of first-person perspectives / O. Ness, M. Borg, L Davidson // *Advances in Dual Diagnosis.* – 2014. – Vol. 7(3). – P. 107-117.
595. *Neurobiology of Alcohol Dependence* / ed. by A.B.C. Noronha, C. Cui, R.A. Harris, J.C. Crabbe. – London: Academic Press, 2014. – 566 p.
596. Newton-Howes, G. Personality disorder and alcohol treatment outcome: systematic review and meta-analysis / G. Newton-Howes, J. Foulds // *Br. J. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211(1). – P. 22-30.
597. Newton-Howes, G. Personality Disorder and Alcohol Use Disorder: An Overview / G. Newton-Howes, J. Foulds // *Psychopathology.* – 2018. – Vol. 51(2). – P.130-136.
598. Newton-Howes, G. Personality disorder and treatment outcome in alcohol use disorder / G. Newton-Howes, J. Foulds // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 31(1). – P. 50-56.
599. Nigri, A. Connectivity of the amygdala, piriform, and orbitofrontal cortex during olfactory stimulation: a functional MRI study / A. Nigri [et al.] // *Neuroreport.* – 2013. – Vol. 24(4). – P. 171-175.
600. Nowakowska, K. Cognitive dysfunctions in patients with alcohol dependence / K. Nowakowska, K. Jabłkowska, A. Borkowska // *Psychiatr. Pol.* – 2007. – Vol. 41(5). – P. 693-702.
601. Nunes, E.V. Treating depression in substance abusers / E.V. Nunes, F.R. Levin // *Current Psychiatry Reports.* – 2006. – Vol. 8(5). – P. 363-370.
602. Nunes, E.V. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis / E.V. Nunes, F.R. Levin // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291(15). – P. 1887-1896.

603. Nyklíček, I. Effects of mindfulness-based stress reduction intervention on psychological well-being and quality of life: is increased mindfulness indeed the mechanism? / I. Nyklíček, K.F. Kuijpers // *Ann. Behav. Med.* – 2008. – Vol. 35. – P. 331-340.
604. O'Brien, S.E. Fluoxetine, desipramine, and the dual antidepressant milnacipran reduce alcohol self-administration and/or relapse in dependent rats / S.E. O'Brien, R. Legastelois, H. Houchi, C. Vilpoux [et al.] // *Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 36. – P. 1518-1530.
605. O'Donnell, K. Alcohol consumption and symptoms of depression in young adults from 20 countries / K. O'Donnell, J. Wardle, C. Dantzer, A. Steptoe // *Journal of Studies on Alcohol.* – 2006. – Vol. 67(6). – P. 837-840.
606. Ohno, Y. New insight into the therapeutic role of 5-HT_{1A} receptors in central nervous system disorders / Ohno Y. // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* – 2010. – Vol. 10. – P. 148-157.
607. O'Malley, S.S. Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial / S.S. O'Malley, R.W. Robin, A.L. Levenson [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2008. – Vol. 32(7). – P. 1271-1283.
608. Oniszczenko, W. The ADH gene cluster SNP rs1789891 and temperamental dimensions in patients with alcohol dependence and affective disorders / W. Oniszczenko, J.K. Rybakowski, W.Ł. Dragan [et al.] // *Scand. J. Psychol.* – 2015. – Vol. 56(4). – P. 420-427.
609. Oo, K.Z. Associations of 5HTTLPR polymorphism with major depressive disorder and alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis / K.Z. Oo, Y.K. Aung, M.A. Jenkins, A.K. Win // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 50(9). – P. 842-57.
610. Oquendo, M.A. Increased risk for suicidal behavior in comorbid bipolar disorder and alcohol use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) / M.A. Oquendo, D. Currier, S.M. Liu [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71(7). – P. 902-909.
611. Oscar-Berman, M. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain / M. Oscar-Berman, K. Marinković // *Neuropsychology Review.* – 2007. – Vol. 17(3). – P. 239-257.
612. Oslin, D. W. A functional polymorphism of the μ -opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients / D. W. Oslin, W. Berrettini, H.R. Kranzler [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28(8). – P. 1546–1552.

613. Oulis, P. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence / P. Oulis // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2012. – Vol. 21(7). – P. 1019-1029.
614. Oulis, P. Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence / P. Oulis // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2010. – Vol. 16(1). – P. 45-50.
615. Paljärvi, T. Binge drinking and depressive symptoms: a 5-year population-based cohort study / T. Paljärvi // *Addiction*. – 2009. – Vol. 104(7). – P. 1168-1178.
616. Palmisano, M. Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders / M. Palmisano, S.C. Pandey // *Alcohol*. – 2017. – Vol. 60. – P. 7-18.
617. Palpacuer, C. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate / C. Palpacuer, R. Duprez, A. Huneau [et al.] // *Addiction*. – 2018. – Vol. 113(2). – P. 220-237.
618. Palpacuer, C. Risks and benefits of nalmefene in the treatment of adult alcohol dependence: a systematic literature review and meta-analysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials / C. Palpacuer, B. Laviolle, R. Boussageon [et al.] // *PLoS Med*. – 2015. – Vol. 12(12). – P. e1001924.
619. Panagaria, N. Quality of life and nutritional status in alcohol addicts and patients with chronic liver disease / N. Panagaria, K. Varma, S. Nijhawan [et al.] // *Trop. Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 28. – P. 171-175.
620. Pani, P.P. Anticonvulsants for alcohol dependence / P.P. Pani, E. Trogu, M. Pacini, I. Maremmanni // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2014. – Vol. (2). – Article CD008544.
621. Pani, P.P. Delineating the psychic structure of substance abuse and addictions: should anxiety, mood and impulse-control dysregulation be included? / P.P. Pani, I. Maremmanni, E. Trogu [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 122(3). – P. 185-197.
622. Papazisis, G. Pregabalin's abuse potential: a mini review focusing on the pharmacological profile / G. Papazisis, D. Tzachanis // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2014. – Vol. 52(8). – P. 709-716.
623. Pastoor, D. Clinical pharmacology review of escitalopram for the treatment of depression / D. Pastoor, J. Gobburu // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2014. – Vol. 10(1). – P. 121-128.
624. Patience, D. The SECCATT Survey: II. The alcohol related problems scale as a proxy for resource costs and quality of life in alcoholism treatment / D.

- Patience, M. Buxton, J. Chick, H. Howlett // *Alcohol Alcohol.* – 1997. – Vol. 32. – P. 79-84.
625. Pelc, I. The European NEAT program: an integrated approach using acamprosate and psychosocial support for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients with a statistical modeling of therapy success prediction / I. Pelc, C. Ansoms, P. Leheret [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2002. – Vol. 26. – P. 1529-1538.
626. Pelissolo, A. Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: a review / A. Pelissolo // *L'Encephale.* – 2008. – Vol. 34(4). – P. 400-408.
627. Penick, E. C. Do premorbid predictors of alcohol dependence also predict the failure to recover from alcoholism? / E. C. Penick, J. Knop. E.J. Nickel [et al.] // *Journal of Studies on Alcohol and Drugs.* – 2010. – Vol. 71(5). – P. 685-694.
628. Pereira, R. B. A comprehensive view of the neurotoxicity mechanisms of cocaine and ethanol / R. B. Pereira, P. B. Andrade, P. Valentão // *Neurotoxicity research.* – 2015. – Vol. 28(3). – P. 253-267.
629. Perona, M. T. G. Animal models of depression in dopamine, serotonin and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions / M. T. G. Perona, S. Waters, F.S. Hall [et al.] // *Behavioural Pharmacology.* – 2008. – Vol. 19(5-6). – P. 566-574.
630. Perry, C. J. Addiction, cognitive decline and therapy: seeking ways to escape a vicious cycle / C. J. Perry, A. J. Lawrence // *Genes, Brain and Behavior.* – 2017. – Vol. 16(1). – P. 205-218.
631. Peters, R. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review / R. Peters, J. Peters, J. Warner [et al.] // *Age Ageing.* – 2008. – Vol. 37. – P. 505-512.
632. Petit, G. Binge drinking in adolescents: a review of neurophysiological and neuroimaging research / G. Petit, P. Maurage, C. Kornreich [et al.] // *Alcohol and Alcoholism.* – 2013. – Vol. 49(2). – P. 198-206.
633. Petit, G. Gender Differences in Affects and Craving in Alcohol-Dependence: A Study During Alcohol Detoxification / G. Petit, O. Luminet, M. Cordovil de Sousa Uva [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2017. – Vol. 41(2). – P. 421-431.
634. Petrakis, I. Effect of depression on outcomes in a clinical trial evaluating antidepressants +/- naltrexone for treatment of alcohol dependence and PTSD / I. Petrakis, J.S. Jane, E. O'Brien [et al.] // *Alcoholism, Clinical and Experimental Research.* – 2013. – Vol. 37. – P. 19A.
635. Pettinati, H.M. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence /

- H.M. Pettinati, D.W. Oslin, K.M. Kampman [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167(6). – P. 668-675.
636. Pettinati, H.M. Current status of co-occurring mood and substance use disorders "new therapeutic target" / H.M. Pettinati, C.P. O'Brien, W.D. Dundon // *American Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170(1). – P. 23-30.
637. Pettinati, H.M. Effect of extended-release naltrexone (XR-NTX) on quality of life in alcohol-dependent patients / H.M. Pettinati, D.R. Gastfriend, Q. Dong [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2009. – Vol. 33(2). – P. 350-356.
638. Pettinati, H.M. Medical Management Treatment Manual: A Clinical Research Guide for Medically Trained Clinicians Providing Pharmacotherapy as Part of the Treatment for Alcohol Dependence / H.M. Pettinati, R.D. Weiss, W.R. Miller, W. Dundon. – Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, 2004. (Monograph Series, V. 2.).
639. Pettinati, H.M. Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype / H.M. Pettinati, J.R. Volpicelli, H.R. Kranzler [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2000. – Vol. 24. – P. 1041-1049.
640. Pettinati, H.M. The status of serotonin-selective pharmacotherapy in the treatment of alcohol dependence / H.M. Pettinati, H.R. Kranzler, J. Madaras // *Recent. Dev. Alcohol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 247-262.
641. Pilowsky, D. J. Stressful life events and relapse among formerly alcohol dependent adults / D. J. Pilowsky, K.M. Keyes, T.J. Geier [et al.] // *Social Work in Mental Health*. – 2013. – Vol. 11(2). – P. 184-197.
642. Ponizovsky, A. M. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up / A. M. Ponizovsky // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2015. – Vol. 52. – P. 24-30.
643. Preuss, U.W. Personality disorders in alcohol-dependent individuals: relationship with alcohol dependence severity / U.W. Preuss, M. Johann, C. Fehr, G. Koller [et al.] // *Eur. Addict. Res.* – 2009. – Vol. 15(4). – P. 188-195.
644. Pringuey, D. Comorbidity of affective disorders and alcohol use disorder / D. Pringuey, F. Cherikh, S. Lunacek [et al.] // *L'Encephale*. – 2014. – Vol. 40(suppl.3). – P. S3-S7.
645. Qin, L. Focal thalamic degeneration from ethanol and thiamine deficiency is associated with neuroimmune gene induction, microglial activation, and lack of monocarboxylic acid transporters / L. Qin, F. T. Crews // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2014. – Vol. 38(3). – P. 657-671.
646. Quertemont, E. The role of acetaldehyde in the central effects of ethanol / E. Quertemont, K. A Grant, M. Correa [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2005. – Vol. 29(2). – P. 221-234.

647. Quertemont, E. The role of acetaldehyde in the neurobehavioral effects of ethanol: a comprehensive review of animal studies / E. Quertemont, S. Tambour, E. Tirelli // *Progress in Neurobiology*. – 2005. – Vol. 75(4). – P. 247-274.
648. Ragia, G. Personalized Medicine of Alcohol Addiction: Pharmacogenomics and Beyond / G. Ragia, V.G. Manolopoulos // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 18(3). – P. 221-230.
649. Rando, K. Association of frontal and posterior cortical gray matter volume with time to alcohol relapse: a prospective study / K. Rando, K.-I. Hong, Z. Bhagwagar [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168(2). – P. 183-192.
650. Rao, P.S. Targeting glutamate uptake to treat alcohol use disorders / P.S. Rao, R.L. Bell, E.A. Engleman, Y. Sary // *Frontier of Neuroscience*. – 2015. – Vol. 9. – P. 144. doi: 10.3389/fnins.2015.00144
651. Ray, L.A. Naltrexone for the treatment of alcoholism: clinical findings, mechanisms of action, and pharmacogenetics / L.A. Ray, P.F. Chin, K. Miotto // *CNS Neurol. Dis. Drug Targets*. – 2010. – Vol. 9. – P. 13-22.
652. Rehm, J. Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union / J. Rehm, K.D. Shield [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 89-97.
653. Rehm, J. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease – an update / J. Rehm, G.E. Gmel, G. Gmel [et al.] // *Addiction*. – 2017. – Vol. 112. – P. 968-1001.
654. Results From the 2007 National Survey on Drug Use and Health: National Findings / U.S. Department of health and human services; Substance Abuse and Mental Health Services Administration Office of Applied Studies, 2008. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3886/ICPSR23782.v5>
655. Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings / Substance Abuse and Mental Health Services Administration // NSDUH Series H-41, HHS Publication. – 2011. – No. (SMA) 11-4658. – Rockville, MD, 2011. – 144 p.
656. Reus, V.I. The American Psychiatric Association Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder / V.I. Reus, L.J. Fochtmann, O. Bukstein [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175(1). – P. 86-90.
657. Reynaud, M. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients – the ALPADIR study / M. Reynaud, H.J. Aubin, F. Trinquet [et al.] // *Alcohol and Alcoholism*. – 2017. – Vol. 52(4). – P. 439-446.

658. Rhee, S.H. The validity of the Neale and Kendler model-fitting approach in examining the etiology of comorbidity / S.H. Rhee, J.K. Hewitt, J.M. Lessem [et. al.] // *Behavior Genetics*. – 2004. – Vol. 34(3). – P. 251-265.
659. Richter, D. High rates of inpatient readmissions of alcohol addicted patients – heavy users or chronically ill patients? / D. Richter, A. Venzke, J. Settelmayer, T. Reker // *Psychiatrische Praxis*. – 2002. – Vol. 29(7). – P. 364-368.
660. Rigal, L. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers / L. Rigal, C. Alexandre-Dubroeucq, R. de Beaurepaire [et al.] // *Alcohol. Alcohol.* – 2012. – Vol. 47(4). – P. 439-442.
661. Roberts, R.E. Comorbidity of substance use disorders and other psychiatric disorders among adolescents: evidence from an epidemiologic survey / R.E. Roberts, C.R. Roberts, Y. Xing // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 88(1). – P. S4-S13.
662. Roerecke, M. Alcohol use disorders and mortality – a systematic review and meta-analysis / M. Roerecke, J. Rehm // *Addiction*. – 2013. – Vol. 108. – P. 1562-1578.
663. Romeis, J.C. The impact of sociodemographics, comorbidity and symptom recency on health-related quality of life in alcoholics / J.C. Romeis, B. Waterman, J.F. Scherrer [et al.] // *J. Stud. Alcohol*. – 1999. – Vol. 60. – P. 653-662.
664. Rosen, C. S. Substance abuse – related mortality among middle-aged male VA psychiatric patients / C. S. Rosen, E. Kuhn, M. A. Greenbaum, K. D. Drescher // *Psychiatric Services*. – 2008. – Vol. 59(3). – P. 290-296.
665. Rosenberg, S.D. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness / S.D. Rosenberg, L.A. Osher F.C. Goodman [et al.] // *American Journal of Public Health*. – 2001. – Vol. 91(1). – P. 31-37.
666. Rosenström, T. Prediction of alcohol use disorder using personality disorder traits: a twin study / T. Rosenström, F. A. Torvik, E. Ystrom [et al.] // *Addiction*. – 2018. – Vol. 113(1). – P. 15-24.
667. Rösner, S. Acamprosate for alcohol dependence / S. Rösner, A. Hackl-Herrwerth, S. Leucht [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – Sept. 2010. – Article CD004332. – DOI: 10.1002/14651858.cd004332.pub2
668. Rösner, S. Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes / S. Rösner, S. Leucht, Ph. Leher, M. Soyka // *J. Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 11-23.
669. Rösner, S. Opioid antagonists for alcohol dependence / S. Rösner, A. Hackl-Herrwerth, S. Leucht [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 12. – Article CD001867.

670. Ross, S. The neurobiology of addictive disorders / S. Ross, E. Peselow // *Clinical Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 32(5). – P. 269-276.
671. Rubio, J.M. Quality of life following remission of mental disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / J.M. Rubio, M. Olfson, L. Villegas [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74(5). – P. e445-450.
672. Rudolf, H. Subjective quality of life and depressive symptoms in women with alcoholism during detoxification treatment / H. Rudolf, S. Priebe // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2002. – Vol. 66(1). – P. 71-76.
673. Rumpf, H. J. Stability of remission from alcohol dependence without formal help / H. J. Rumpf // *Alcohol and Alcoholism*. – 2006. – Vol. 41(3). – P. 311-314.
674. Saatcioglu, O. Quality of life, depression and anxiety in alcohol dependence / O. Saatcioglu, A. Yapici, D. Cakmak // *Drug Alcohol Rev*. – 2008. – Vol. 27. – P. 83-90.
675. Saba, L.M. A systems genetic analysis of alcohol drinking by mice, rats and men: influence of brain GABAergic transmission / L.M. Saba, B. Bennett, P.L. Hoffmanet [et al.] // *Neuropharmacol*. – 2011. – Vol. 60. – P. 1269-1280.
676. Sacks, J.J. National and state costs of excessive alcohol consumption / J.J. Sacks, K.R. Gonzales, E.E. Bouchery [et al.] // *Am. J. Prev. Med*. – 2015. – Vol. 49(5). – P. 73-79.
677. Samet, S. Effects of independent and substance-induced major depressive disorder on remission and relapse of alcohol, cocaine and heroin dependence / S. Samet, M. Fenton, E. Nunes [et al.] // *Addiction*. – 2013. – Vol. 108(1). – P. 115-123.
678. Sanchez-Pena, J.F. Psychiatric disorders associated with alcoholism: 2 year follow-up of treatment / J.F. Sanchez-Pena, P. Alvarez-Cotoli, J.J. Rodriguez-Solano // *Actas Esp. Psiquiatr*. – 2012. – Vol. 40(3). – P. 129-135.
679. Sari, Y. Role of the serotonergic system in alcohol dependence: from animal models to clinics / Y. Sari, V.R. Johnson, J.M. Weedman // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. – 2011. – Vol. 98. – P. 401-443.
680. Sarsour, K. Factors predicting change in frequency of heavy drinking days among alcohol-dependent participants in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) / K. Sarsour // *Alcohol and Alcoholism*. – 2012. – Vol. 47(4). – P. 443-450.
681. Schank, J.R. Substance P and the Neurokinin-1 Receptor: The New CRF / J.R. Schank, M. Heilig // *International Review of Neurobiology*. – 2017. – Vol. 136. – P. 151-175.

682. Schank, J.R. The neurokinin-1 receptor in addictive processes / J.R. Schank // *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*. – 2014. – Vol. 351(1). – P. 2-8.
683. Schellekens, A.F. Co-morbid anxiety disorders predict early relapse after inpatient alcohol treatment / A.F. Schellekens, C.A. de Jong, J.K. Buitelaar, R.J. Verkes // *European Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30. – P. 128-136.
684. Schellekens, A.F. Frequent visitors to psychiatric emergency service: Demographical and clinical analysis / A.F. Schellekens, C.A. de Jong, J.K. Buitelaar, R.J. Verkes // *L'Encephale*. – 2015. – Vol. 41(2). – P. 123-129.
685. Schilaty, N. D. Acute ethanol inhibits dopamine release in the nucleus accumbens via $\alpha 6$ nicotinic acetylcholine receptors / N. D. Schilaty, D. M. Hedges, E. Y. Jang [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2014. – Vol. 349(3). – P. 559-567.
686. Schnell, T. Prevalence of psychosis/ substance abuse comorbidity. Clinical-epidemiological findings from different treatment settings in a large German city / T. Schnell, K., Neisius J. Daumann, E. Gouzoulis-Mayfrank // *Der Nervenarzt*. – 2010. – Vol. 81(3). – P. 323-328.
687. Schuckit, M.A. Relationships among independent major depressions, alcohol use, and other substance use and related problems over 30 years in 397 families / M.A. Schuckit, T.L. Smith, J. Kalmijn // *J. Stud. Alcohol Drugs*. – 2013. – Vol. 74. – P. 271-279.
688. Schutte, K.K. A ten-year follow-up of older former problem drinkers: risk of relapse and implications of successfully sustained remission / K. K. Schutte, K.A. Nichols, P.L. Brennan, R.H. Moos // *Journal of Studies on Alcohol*. – 2003. – Vol. 64(3). – P. 367-374.
689. Schwarzing, M. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study / M. Schwarzing, B.G. Pollock, O.S.M. Hasan [et al.] // *Lancet Public Health*. – 2018. – Vol. 3(3). – P. e124-e132.
690. Seigneurie, A.S. Cognitive vulnerability to alcohol dependence: related neuroanatomic endophenotypes / A.S. Seigneurie, C. Guérin Langlois, F. Limosin // *L'Encephale*. – 2013. – Vol. 39(5). – P. 320-325.
691. Senbanjo, R. Excessive alcohol consumption is associated with reduced quality of life among methadone patients / R. Senbanjo, K. Wolff, J Marshall. // *Addiction*. – 2007. – Vol. 102. – P. 257-263.
692. Seneviratne, C. Advances in medications and tailoring treatment for alcohol use disorder / C. Seneviratne, B. Johnson // *Alcohol Research: Current Reviews*. – 2015. – Vol. 37(1). – P. 15-28.

693. Shahriyarmolki, K. Needs assessment of dual diagnosis: A cross-sectional survey using routine clinical data / K. Shahriyarmolki, T. Meynen // *Drugs: Education, Prevention & Policy*. – 2014. – Vol. 21(1). – P. 43-49.
694. Sher, K.J. Alcohol and affect regulation / K.J. Sher, E.R. Grekin // *Handbook of Emotion Regulation* / ed. by J.J. Gross. – New York: Guilford Press, 2007. – P. 560-580.
695. Sher, L. Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview / L. Sher // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2006. – Vol. 113(1). – P. 13-22.
696. Sher, L. Positron emission tomography study of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge in major depressive disorder with and without comorbid lifetime alcohol dependence / L. Sher, M.S. Milak, R.V. Parsey [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17(9). – P. 608-615.
697. Sher, L. The relationship of aggression to suicidal behavior in depressed patients with a history of alcoholism / L. Sher, M.A. Oquendo, H.C. Galfalvy [et al.] // *Addict. Behav.* – 2005. – Vol. 30(6). – P. 1144-1153.
698. Shivani, R.G. Alcoholism and psychiatric disorders: Diagnostic challenges / R.G. Shivani, R.J. Goldsmith, R.M. Anthenelli // *Alcohol Res. Health.* – 2002. – Vol. 26. – P. 90-98.
699. Shokri-Kojori, E. Alcohol affects brain functional connectivity and its coupling with behavior: greater effects in male heavy drinkers / E. Shokri-Kojori, D. Tomasi, C.E. Wiers [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2017. – Vol. 22(8). – P. 1185-1195.
700. Skinner, M. D. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis / M. D. Skinner, P. Lahmek, H. Pham, H. Aubin // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, Vol. 2. – P. e87366.
701. Slutske, W.S. Personality and genetic risk for alcohol dependence / W.S. Slutske, A.C. Heath, P.A.F. Madden [et al.] // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2002. – Vol. 111. – P. 124-133.
702. Smith, J.P. Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations / J.P. Smith, C.L. Randall // *Alcohol Research: Current Reviews*. – 2012. – Vol. 34(4). – P. 414-431.
703. Smith, K.W. Quality of life assessments by adult substance abusers receiving publicly funded treatment in Massachusetts / K.W. Smith, M. J. Larson // *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2003. – Vol. 29(2). – P. 323-335.
704. Sobell, L.C. The reliability of a timeline method for assessing normal drinker college students' recent drinking history: utility for alcohol research / L.C. Sobell, M.B. Sobell [et al.] // *Addictive Behaviors*. – 1986. – Vol. 11(2). – P. 149-161.

705. Sobell, L.C. Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported alcohol consumption / L.C. Sobell, M.B. Sobell // *Measuring alcohol consumption: Psychosocial and biochemical methods* / ed. by J. Allen, R.Z. Litten. – Totowa, NJ: Humana Press, 1992. – P. 41-72.
706. Sobell, M. B. The reliability of a timeline method for assessing normal drinker college students' recent drinking history: Utility for alcohol research / M. B. Sobell // *Addictive behaviors*. – 1986. – Vol. 11(2). – P. 149-161.
707. Soyka, M. Alcoholism and schizophrenia / M. Soyka // *Addiction*. – 2000. – Vol. 11. – P. 1613-1618.
708. Soyka, M. Emerging drugs to treat alcoholism / M. Soyka, S. Rösner // *Expert Opin Emerg Drugs*. – 2010. – Vol. 15. – P. 695-711.
709. Soyka, M. Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behavior // M. Soyka // *British Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 176. – P. 345-350.
710. Soyka, M. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part I: alcoholism / M. Soyka, H.R. Kranzler, M. Berglund [et al] // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 9. – P. 6-23.
711. Spanagel, R. Alcoholism: A systems approach from molecular physiology to addictive behavior / Spanagel R. // *Physiol. Rev.* – 2009. – Vol. 89. – P. 649-705.
712. Spear, L.P. Adolescent alcohol exposure: Are there separable vulnerable periods within adolescence? / L.P. Spear // *Physiol. Behav.* – 2015. – Vol. 148. – P. 122-130.
713. Spielberger, C. D. Manual for the state-trait anxiety inventory / C. D. Spielberger, R. L. Gorsuch, R. E. Lushene. – Palo Alto, CA: Consulting Press, 1970.
714. Squeglia, L. M. Brain volume reductions in adolescent heavy drinkers / L. M. Squeglia, D.A. Rinker; H. Bartsch [et al.] // *Developmental Cognitive Neuroscience*. – 2014. – Vol. 9. – P. 117-125.
715. Srisurapanont, M. Opioid antagonists for alcohol dependence / M. Srisurapanont, N. Jarusuraisin // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 1. – Article CD001867.
716. Srivastava, S. Quality of life as an outcome measure in the treatment of alcohol dependence / S. Srivastava, M.S. Bhatia // *Ind. Psychiatry J.* – 2013. – Vol. 22(1). – P. 41-46.
717. Stahl, S.M. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? / S.M. Stahl, F. Porreca, C.P. Taylor [et al.] // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2013. – Vol. 33(6). – P. 332-339.

718. Stahler, G.J. The influence of neighborhood environment on treatment continuity and rehospitalization in dually diagnosed patients discharged from acute inpatient care / G.J. Stahler, J. Mennis, R. Cotlar, D.A. Baron // *American Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166(11). – P. 1258-1268.
719. Stannard, C. Misuse of gabapentin and pregabalin: a marker for a more serious malaise? / Stannard C. // *Addiction*. – 2016. – Vol. 111(10). – P. 1699-1700.
720. Steingrímsson, S. Total population-based study of the impact of substance use disorders on the overall survival of psychiatric inpatients / S. Steingrímsson, M. Sigurdsson, T. Aspelund [et al.] // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 70(3). – P. 161-166.
721. Stephens, D. N. GABAA receptor subtype involvement in addictive behaviour / D.N. Stephens, S.L. King, J.J. Lambert [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. – 2017. – Vol. 16(1). – P. 149-184.
722. Stinson, F.S. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV narcissistic personality disorder: results from the wave 2 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions / F.S. Stinson, D.A. Dawson, R.B. Goldstein [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69(7). – P. 1033-1045.
723. Sudhir, P. M. Quality of life in anxiety disorders: Its relation to work and social functioning and dysfunctional cognitions: An exploratory study from India / P. M. Sudhir, M.P. Sharma, P. Mariamma, D.K. Subbakrishna // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 5(4). – P. 309-314.
724. Suh, J.J. The status of disulfiram: a half of a century later / J.J. Suh, H.M. Pettinati, K.M. Kampman, C.P. O'Brien // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 26(3). – P. 290-302.
725. Swanson, J.M. The SNAP rating scale / J.M. Swanson, W. Nolan, W.E. Pelham. – London: Educational Resources Information Center (ERIC), 1982.
726. Szerman, N. Dual diagnosis and suicide risk in a Spanish outpatient sample / N. Szerman, J. Lopez-Castroman, R. Arias [et al.] // *Substance Use & Misuse*. – 2012. – Vol. 47(4). – P. 383-389.
727. Szerman, N. Dual diagnosis resource needs in Spain: a national survey of professionals / N. Szerman, P. Vega, L. Grau-Lopez [et al.] // *Journal of Dual Diagnosis*. – 2014. – Vol. 10(2). – P. 84-90.
728. Tapert, S.F. The human adolescent brain and alcohol use disorders / S. F. Tapert, A. D. Schweinsburg // *Recent Developments in Alcoholism: Alcohol Problems in Adolescents and Young Adults* / ed. by Marc Galanter [et al.]. – Boston MA: Springer, 2005. – P. 177-197.

729. Theakston, J.A. Big-Five personality domains predict drinking motives / J.A. Theakston, S.H. Stewart M.Y. Dawson [et al.] // *Personality and Individual Differences*. – 2004. – Vol. 37. – P. 971-984.
730. Thoma, P. Empathy and social problem solving in alcohol dependence, mood disorders and selected personality disorders / P. Thoma, C. Friedmann, B. Suchan // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2013. Vol. 37(3). – P. 448-470.
731. Thomas, K.A. Symptoms, functioning and quality of life after treatment in a residential sub-acute mental health service in Australia / K.A. Thomas, D. J. Rickwood, P. M. Brown // *Health & Social Care in the Community*. – 2017. – Vol. 25(1). – P. 243-254.
732. Thomas, S.E. A complex relationship between co-occurring social anxiety and alcohol use disorders: what effect does treating social anxiety have on drinking? / S.E. Thomas, P.K. Randall, S.W. Book, C.L. Randall // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2008. – Vol. 32(1). – P. 77-84.
733. Tomkins, D.M. An investigation of the role of 5-HT(2C) receptors in modifying ethanol self-administration behavior / D.M. Tomkins, N. Joharchi, M. Tampakeras [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2002. – Vol. 71. – P. 735-744.
734. Torrens, M. Dual diagnosis: Focusing on depression and recommendations for treatment / M. Torrens, D. Martinez-Sanvisens, R. Martínez-Riera [et al.] // *Addictive Disorders & Their Treatment*. – 2011. – Vol. 10(2). – P. 50-59.
735. Torrens, M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression: A systematic review and meta-analysis / M. Torrens, F. Fonseca, G. Mateu. M. Farré // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2005. – Vol. 78(1). – P. 1-22.
736. Toteva, S. The comorbidity situation in Bulgaria: epidemiological, clinical and therapeutic aspects / S. Toteva, A. Rizov, V. Tenev [et al.] // *Co-morbidity: Perspectives Across Europe*. Monograph No 4 / ed. by A. Baldacchino, J. Corkery – London: European Collaborating Centres on Addiction Studies (ECCAS), 2006. – P. 133-144.
737. Tragesser, S.L. Drinking motives as mediators in the relation between personality disorder symptoms and alcohol use disorder / S.L. Tragesser, T.J. Trull, K.J. Sher, A. Park // *J. Pers. Disord.* – 2008. – 22(5). – P. 525-537.
738. Tragesser, S.L. Personality disorder symptoms, drinking motives, and alcohol use and consequences: Cross-sectional and prospective mediation / S.L. Tragesser, K.J. Sher [et al.] // *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 15. – P. 282-292.
739. Trompenaars, F. J. Relationships between social functioning and quality of life in a population of Dutch adult psychiatric outpatients / F. J. Trompenaars,

- E.D. Masthoff, G.L. Van Heck [et al.] // *International Journal of Social Psychiatry*. – 2007. – Vol. 53(1). – P. 36-47.
740. Tuithof, M. Alcohol consumption and symptoms as predictors for relapse of DSM-5 alcohol use disorder / M. Tuithof, M. Ten Have, W. van den Brink [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2014. – Vol. 140. – P. 85-91.
741. Ugochukwu, C. The importance of quality of life in patients with alcohol abuse and dependence / C. Ugochukwu, K.S. Bagot, S. Delaloye [et al.] // *Harv. Rev. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 21(1). – P. 1-17.
742. Uhl, G.R. Molecular genetics of addiction and related heritable phenotypes: genome-wide association approaches identify “connectivity constellation” and drug target genes with pleiotropic effects / G.R. Uhl, T. Drgon, C. Johnson [et al.] // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1141. – P. 318-381
743. Uzbay, I. T. Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain / I. T. Uzbay, S. E. Usanmaz, E. S. Akarsu // *Neurochemical Research*. – 2000. – Vol. 25(2). – P. 257-262.
744. Van den Bosch, L.M. Patients with addiction and personality disorder: Treatment outcomes and clinical implications / L.M. Van den Bosch, R. Verheul // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2007. – Vol. 20(1). – P. 67-71.
745. Van den Brink, W. Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinkingrisk level / W. van den Brink, G. Addolorato, H.J. Aubin [et al.] // *Addiction Biology*. – 2018. – Vol. 23(4). – P. 969-986.
746. Van Nimwegen, L. Adolescence, schizophrenia and drug abuse: a window of vulnerability / L. van Nimwegen, L. de Haan, N. van Beveren, [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2005. – Vol. 111(427). – P. 35-42.
747. Vazquez, F.L. Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-IVaxis I mental disorders among female university students / F.L. Vazquez, A. Torres, P. Otero, O. Díaz // *Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2011. – Vol. 199(6). – P. 379-383.
748. Vazquez, F.L. Psychoactive substance use and dependence among Spanish university students: Prevalence, correlates, polyconsumption, and comorbidity with depression / F.L. Vazquez // *Psychol. Reports*. – 2010. – Vol. 106. – P. 297-313.
749. Vitali, M. Interdisciplinary Study Group CRARL – SITAC – SIPaD – SITD – SIPDip. Pharmacological treatment for dual diagnosis: a literature update and a proposal of intervention / M. Vitali, M. Mistretta [et al.] // *Riv. Psichiatri*. – 2018. – Vol. 53(3). – P. 160-169.

750. Vöhma, Ü. Association between personality traits and escitalopram treatment efficacy in panic disorder / Ü. Vöhma, M. Raag, I. Tõru [et al.] // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 71(6). – P. 433-440.
751. Volk, R.J. Alcohol use disorders, consumption patterns, and health-related quality of life of primary care patients / R.J. Volk, S.B. Cantor, J.R. Steinbauer, A.R. Cass // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1997. – Vol. 21. – P. 899-905.
752. Volkow, N.D. Acute alcohol intoxication decreases glucose metabolism but increases acetate uptake in the human brain / N.D. Volkow, S. W. Kim [et al.] // *Neuroimage*. – 2013. – Vol. 64. – P. 277-283.
753. Volkow, N.D. Alcohol decreases baseline brain glucose metabolism more in heavy drinkers than controls but has no effect on stimulation-induced metabolic increases / N.D. Volkow, J.S. Fowler, G.-J.Wang [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2015. – Vol. 35(7). – P. 3248-3255.
754. Volkow, N.D. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics / N.D. Volkow, R. Hitzemann, A.P. Wolf [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149(8). – P. 1016-1022.
755. Volkow, N.D. Drugs and alcohol: Treating and preventing abuse, addiction and their medical consequences / N.D. Volkow, T-K. Li // *Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 108. – P. 3-17.
756. Volkow, N.D. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement / N.D. Volkow, G.-J. Wang, F. Telang [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27. – P. 12700–12706.
757. Volkow, N.D. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics / N.D. Volkow // *Am. J. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151. – P. 178-183.
758. Walters, D. The cost effectiveness of naltrexone added to cognitive-behavioral therapy in the treatment of alcohol dependence / D. Walters, J.P. Connor, G.F.X. Feeney, R.McD. Young // *J. Addict Dis.* – 2009. – Vol. 28. – P. 137–144.
759. Wang, G.-J. Regional brain metabolism during alcohol intoxication / G.-J. Wang, N.D. Volkow, D. Franceschi [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2000. – Vol. 24(6). – P. 822-829.
760. Wang, S.J. Short of complete abstinence: an analysis exploration of multiple drinking episodes in alcoholism treatment trials / S.J. Wang, C.J. Winchell, C.G. McCormick [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2002. – Vol. 26(12). – P. 1803-1809.
761. Wardell, J.D. Drinking motives predict subjective effects of alcohol and alcohol wanting and liking during laboratory alcohol administration: a mediated pathway analysis / J.D. Wardell, V.A. Ramchandani, C.S. Hendershot //

- Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2016. – Vol. 40(10). – P. 2190-2198.
762. Weaver, T. Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services / T. Weaver, P. Madden [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 183(4). – P. 304-313.
 763. Webb, R.T. Suicide, hospital-presenting suicide attempts, and criminality in bipolar disorder: examination of risk for multiple adverse outcomes / R.T. Webb, P. Lichtenstein, H. Larsson [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75(8). – P. e809-816.
 764. Weber, A. M. A preliminary study on the effects of acute ethanol ingestion on default mode network and temporal fractal properties of the brain / A.M. Weber, N. Soreni, M.D. Noseworthy // *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 27(4). – P. 291-301.
 765. Weil, Z.M. Alcohol abuse after traumatic brain injury: Experimental and clinical evidence / Z.M. Weil, J.D. Corrigan, K. Karelina // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2016. – Vol. 62. – P. 89-99.
 766. Weinstock, L.M. Differences in depression symptom endorsement between bipolar disorder and major depressive disorder: lessons learned from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / L. M. Weinstock. D. Strong, L.A. Uebelacker. I.W. Miller // *Bipolar Disorders*. – 2013. – Vol. 15(1). – P. 110-111.
 767. Weiss, R.D. A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence / R.D. Weiss, M.L. Griffin, M.E. Kolodziej [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 164(1). – P. 100-107.
 768. West R. Models of addiction / Robert West; EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) Insights Series No 14. – Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2013 – 161 p.
 769. Westermeyer, J. Comorbid dysthymia and substance disorder: treatment history and cost / J. Westermeyer, S. L. Eames, S. Nugent [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155(11). – P. 1556-1560.
 770. Wetterborg, D. Borderline personality disorder: Prevalence and psychiatric comorbidity among male offenders on probation in Sweden / D. Wetterborg, N. Långström, G. Andersson, P. Enebrink // *Comprehensive Psychiatry*. – 2015. – Vol. 62. – P. 63-70.
 771. WHO. Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization [Электронный ресурс] 2010. – Режим доступа: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en

772. Wilcox, H.C. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies / H.C. Wilcox, K.R. Conner, E.D. Caine // *Drug Alcohol Depend.* – 2004. – Vol. 76. – P. S11-S19.
773. Wilens, T.E. Alcohol, drugs, and attention-deficit/ hyperactivity disorder: a model for the study of addictions in youth / T.E. Wilens, J. Biederman // *Journal of Psychopharmacology.* – 2006. – Vol. 20(4). – P. 580-588.
774. Wilens, T.E. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents / T.E. Wilens, J. Adamson, M.C. Monuteaux [et al.] // *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* – 2008. – Vol. 162(10). – P. 916-921.
775. Wilson, S. Adolescent drinking and brain morphometry: a co-twin control analysis / S. Wilson, S.M. Malone, K.M. Thomas, W.G. Iacono // *Developmental Cognitive Neuroscience.* – 2015. – Vol. 16. – P. 130-138.
776. Wobrock, T. Pharmacotherapy of patients with schizophrenia and substance abuse / T. Wobrock, M. Soyka // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2009. – Vol. 10(3). – P. 353-367.
777. Wong, W.M. Citalopram neuropharmacological challenge in alcohol-dependent patients and controls: pharmacogenetic, endocrine and psychobehavioral results / W.M. Wong, S. Hasemann, M. Schwarz [et al.] // *Pharmacopsychiatry.* – 2008. – Vol. 41(2). – P. 72-78.
778. Wusthoff, L.E. A cross-sectional study of patients with and without substance use disorders in community mental health centers / L.E. Wusthoff, H. Waal, T. Ruud, R.W. Gråwe // *BMC Psychiatry.* – 2011. – Vol. 11. – P. 93. doi: 10.1186/1471-244X-11-93.
779. Wusthoff, L.E. The effectiveness of integrated treatment in patients with substance use disorders co-occurring with anxiety and/or depression-a group randomized trial / L.E. Wusthoff, H. Waal, R.W. Gråwe // *BMC Psychiatry.* – 2014. – Vol. 14(1). – P. 67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-14-67>
780. Yang, G.M. Effect of a spiritual care training program for staff on patient outcomes / G.M. Yang, Y.Y. Tan, Y.B. Cheung [et al.] // *Palliative & Supportive Care.* – 2017. – Vol. 15(4). – P. 434-443.
781. Yardley, M.M. Medications development for the treatment of alcohol use disorder: insights into the predictive value of animal and human laboratory models / M.M. Yardley, L.A. Ray // *Addict Biol.* – 2017. – Vol. 22(3). – P. 581-615.
782. Yildiz, O. Effects of dexfenfluramine on glucose drinking and glucose-conditioned flavour preferences in rats: Taste versus post-ingestive conditioning /

- O. Yildiz, E. Bolu, G. Deniz [et al.] // Pharmacological Research. – 1996. – Vol. 33(1). – P. 41-46.
783. Zhu, X. Model-free functional connectivity and impulsivity correlates of alcohol dependence: a resting-state study / X. Zhu, C.R. Cortes, K. Mathur [et al.] // Addiction Biology. – 2017. – Vol. 22(1). – P. 206-217.
784. Ziedonis, D.M. Integrated treatment of co-occurring mental illness and addiction: clinical intervention, program, and system perspectives / D.M. Ziedonis // CNS Spectr. – 2004. – Vol. 9(12). – P. 892-904.
785. Zimmerman, M. Major depressive disorder and axis I diagnostic comorbidity / M. Zimmerman, I. Chelminski, W. McDermet // Journal of Clinical Psychiatry. – 2002. – Vol. 63. – P. 187-193.
786. Zindel, L.R. Pharmacotherapy of alcohol use disorders: seventy-five years of progress / L.R. Zindel, H.R. Kranzler // Journal of Studies on Alcohol and Drugs, Supplement. – 2014. – Vol. 75(suppl.17). – P. 79-88.
787. Zung, W.W.K. Zung Self-rating Depression Scale / W.W.K. Zung, / Archives of General Psychiatry. – 1965. – Vol. 12(1). – P. 63-70.

Приложение А

Шкала показателей социального функционирования у больных с синдромом зависимости

Показатели /баллы
1. Агрессивное/аутоагрессивное поведение
0 – отсутствие симптоматики 1 балл – держится грубовато, замкнуто, но не наносит физический ущерб себе или окружающим. 2 балла – держится агрессивно (грубо, фамильярно разговаривает, публично оскорбляет других), ломает или портит вещи. Совершает аутоагрессивные поступки (самопорезы, частые аварии и др.). Без намерения нанести физический ущерб себе или окружающим. Расстройства поведения эпизодические. 3 балла – расстройства поведения частые: вербальные угрозы, физическое насилие (драчливость). Агрессивные (аутоагрессивные) поступки без намерения или возможности нанести серьезный физический ущерб себе или окружающим. 4 балла – частые агрессивные (аутоагрессивные) поступки с целью нанести физический ущерб себе или окружающим.
2. Аффективные расстройства

0 – отсутствие симптоматики 1 балл – слабо выраженные снижение настроения, аморфная тревога или раздражительность. Самостоятельно жалоб не предъявляет, диагностируется только при тщательном расспросе. 2 балла – средняя выраженность аффективных расстройств, пациент самостоятельно предъявляет жалобы 3 балла – выраженные аффективные расстройства, пациент самостоятельно предъявляет жалобы, выражение лица, мимика, жесты, поза свидетельствуют о переносимых страданиях 4 балла – глубокие аффективные расстройства с возможной витализацией аффекта, усложнение симптоматики
3. Психоорганические нарушения
0 – отсутствие симптоматики 1 балл – слабо выраженное снижение интеллектуально-мнестических функций 2 балла – средняя выраженность интеллектуально-мнестических функций, Обстоятельность мышления, нарушение отдельных видов памяти: на текущие события, оперативной и репродуктивной памяти. 3 балла – сильная выраженность интеллектуально-мнестических функций. Ригидность мышления, нарушения понимания, примитивность суждений, неспособность разобраться в сложных ситуациях с растерянностью 4 балла – стойкое выраженное снижение интеллектуально-мнестических функций, достигающее до уровня деменции
4. Критические способности

0 – критика к состоянию и своему заболеванию полная 1 балл – критика к своему состоянию и заболеванию частичная 2 балла – критика к состоянию и заболеванию формальная 3 балла – критика к состоянию и заболеванию снижена в значительной степени 4 балла – стойкая утрата критического отношения к своему состоянию и заболеванию
5. Способности к самообслуживанию
0 – содержит себя, свою одежду в чистоте и порядке, поддерживает свое жилище в чистоте и порядке 1 балл – существуют некоторые кратковременные затруднения в самообслуживании, о которых известно только очень близким людям. 2 балла – способен к самообслуживанию, но делает это на минимальном уровне. Затруднения умеренные, очевидны любому человеку из окружения больного, но они не оказывают существенного отрицательного влияния на способности пациента выполнять свои функции в этой области. 3 балла – эпизодически возникающие трудности в самообслуживании. Имеющиеся затруднения сильно препятствуют функционированию в выделенной области, но больной способен функционировать без профессиональной помощи. 4 балла – не соблюдает правил гигиены и не поддерживает порядок в жилище. Имеющиеся затруднения делают невозможным функционирование больного без профессиональной помощи.
6. Трудовая (профессиональная) деятельность

0 – наличие постоянной работы, понимание необходимости работы. Профессиональные качества больного высоко оцениваются коллегами.

1 балл – наличие постоянной работы, понимание необходимости работы. О некоторых затруднениях в профессиональной сфере известно только очень близким людям. Если затруднения в работе присутствуют, то они кратковременны.

2 балла – конфликты с коллегами по работе, не приводящие к потере работы, периодические прогулы на работе. Затруднения умеренные, очевидны любому человеку из окружения больного, но они не оказывают существенного отрицательного влияния на способности пациента выполнять свои функции в этой области.

3 балла – выбор работы, провоцирующей к употреблению ПАВ; неспособность сохранения рабочего места, Имеющиеся затруднения сильно препятствуют функционированию в выделенной области, но больной способен функционировать без профессиональной помощи.

4 балла – не имеет работу, не способен самостоятельно найти работу и/или ее выполнять. Имеющиеся затруднения делают невозможным функционирование больного без профессиональной помощи.

7. Контакты с друзьями, знакомыми

0 – сохранность социальных связей, контакты с друзьями/знакомыми определяются эмоциональной привязанностью

1 балл – сохранность социальных связей, контакты с друзьями/знакомыми определяются эмоциональной привязанностью.

Наличие лишь таких затруднений, с которыми сталкиваются все люди

2 балла – сужение социальных контактов, как правило, ограничивающееся общением с людьми, имеющими сходные проблемы с ПАВ. Проблемы очевидны любому человеку из окружения больного, но они не оказывают существенного отрицательного влияния на способности пациента выполнять свои функции в этой области.

3 балла – частые конфликты с друзьями/знакомыми; значительное сужение круга общения до уровня необходимого (чаще потребительского). Имеющиеся затруднения сильно препятствуют функционированию в выделенной области, но больной способен функционировать без профессиональной помощи.

4 балла – неспособность поддерживать контакты с друзьями, знакомыми; отсутствие социальных связей. Имеющиеся затруднения делают невозможным функционирование больного без профессиональной помощи.

8. Семейные отношения

0 – наличие семьи, потребность в семейном образе жизни, установка на сохранность семьи

1 балл – наличие семьи, установка на сохранность семьи. Существуют некоторые трудности в семейных отношениях, но они кратковременны. Затруднения отмечают только близкие люди.

2 балла – конфликты с родственниками, членами семьи, не приводящие к ее потере. Затруднения умеренные, очевидны любому человеку из окружения больного, но они не оказывают существенного отрицательного влияния на способности пациента выполнять свои функции в этой области.

3 балла – частые конфликты с членами семьи и/или близкими. Имеющиеся затруднения сильно препятствуют функционированию в выделенной области, но больной способен функционировать без профессиональной помощи.

4 балла – не имеет семьи, отсутствует потребность в семейном образе жизни, либо отсутствует установка на сохранность семьи. Имеющиеся затруднения делают невозможным функционирование больного без профессиональной помощи.

9. Забота о родителях/ детях

0 – проявляет психологическую, финансовую заботу о родителях/детях 1 балл – кратковременные затруднения в отношениях с родителями/детьми, о которых известно только очень близким людям. 2 балла – отношение к родителям/ детям противоречивое. Изменения очевидны любому человеку из окружения больного, но они не оказывают существенного отрицательного влияния на способности пациента выполнять свои функции в этой области. 3 балла – формальное отношение к родителям/детям. Отсутствие эмоциональных привязанностей. Больной имеет возможности восстановить функционирование в этой области без профессиональной помощи. 4 балла – не заботится о членах семьи, детях. Имеющиеся затруднения делают невозможным функционирование больного без профессиональной помощи.
10. структурирование свободного времени
0 – способен структурировать свое свободное время; интересы и деятельность разнообразны 1 балл – способен структурировать свое свободное время, имеет интересы. Наличие лишь таких проблем, с которыми сталкиваются все люди 2 балла – умеренные затруднения в структурировании свободного времени. Изменения очевидны любому человеку из окружения больного, но они не оказывают существенного отрицательного влияния на способности пациента выполнять свои функции в этой области. 3 балла – выраженные трудности в структурировании свободного времени. Интересы и увлечения однобокие. Имеющиеся затруднения сильно препятствуют функционированию в выделенной области, но больной способен функционировать без профессиональной помощи. 4 балла – свободное время посвящено поиску и употреблению ПАВ. Отсутствие других интересов и увлечений. Имеющиеся затруднения делают невозможным функционирование больного без профессиональной помощи.

В разработанной шкале была применена 5-балльная градация тяжести выделенных признаков: от 0 до 4 баллов, где 0 баллов – отсутствие признака, 1 балл – мало выражено, 2 балла – средне выражено, 3 балла – сильно выражено, 4 балла – очень сильно выражено

Общая оценка социального функционирования:

0-10 – нормализация клинических и социальных показателей, стабильное социальное функционирование;

11-20 – частичная нормализация клинических и социальных показателей, средний уровень социального функционирования;

21-30 – частичное улучшение клинических и социальных показателей, низкий уровень социального функционирования;

31-40 – без изменений клинических и социальных показателей, крайне низкий уровень социального функционирования.