

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

Главный внештатный  
специалист психиатр-нарколог  
Департамента  
здравоохранения города Москвы



Е.А. Брюн

2019 г.

**РЕКОМЕНДОВАНО**

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы №



«10» 2019 г.

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ (КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ)  
ПОДХОД К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ  
ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ.**

Методические рекомендации № 10

Москва 2019

УДК

ББК

Методические рекомендации подготовлены сотрудниками ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»: Агибалова Т.В., Поплевченков К.Н., Бузик О.Ж., Застрожин М.С., Есакова А.П., Сорокин А.С.

**Рецензенты:**

Новиков Е.М. - профессор кафедры наркологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, д.м.н., профессор;

Кошкина Е.А. - руководитель научно-клинического отдела ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», д.м.н., профессор.

Методические рекомендации утверждены на заседании Ученого совета \_\_\_\_\_, протокол №\_\_.

**Персонализированный (клинико-генетический) подход к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов. с. 28**

Настоящие методические рекомендации подготовлены на основании результатов проведенного научного исследования. Определены преморбидные факторы, оказывающие влияние на формирование зависимости от психостимуляторов. Выделены варианты сочетанного употребления других ПАВ у пациентов с зависимостью от психостимуляторов. Описаны клинико-генетическая преморбидной патологии у пациентов с зависимостью от психостимуляторов. Рассмотрены особенности психопатологии и варианты ее купирования у пациентов с зависимостью от психостимуляторов в период ремиссий при стационарной терапии. На основании анализа литературы и рекомендаций по персонализированной терапии психостимуляторной зависимости от психостимуляторов.

Сборник рекомендаций для руководителей отделов наркологических стационаров, специалистов, занимающихся лечением пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

*все есть  
негативная  
рецензия*

## СОДЕРЖАНИЕ

Нормативные ссылки.....	4
Определения.....	5
Обозначения и сокращения.....	6
Введение.....	7
Основная часть.....	9
Заключение.....	22
Литература.....	24
Приложение 1 Визуально-аналоговая шкала патологического влечения к наркотику.....	26
Приложение 2 Шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии..	26
Приложение 3 Шкала депрессии Бека.....	26
Приложение 4 Опросник черт характера и темперамента.....	27
Приложение 5 Индекс тяжести зависимости.....	27

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативно правовые акты:

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.12.2015 №1034н (в редакции от 30.07.2019) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и (или) расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу 17.09.2019),
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 "Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины".

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Психоактивное вещество (ПАВ)** – вещество, способное при однократном приеме изменять психическое состояние человека (настроение, самоощущение, восприятие окружающего), физическое состояние, поведение и другие психофизические эффекты, при систематическом приеме способное вызывать психическую или физическую зависимость.

**Психостимуляторы** – это психоактивные вещества, оказывающие стимулирующее действие на ЦНС. Прием стимуляторов устраняет чувство усталости, вызывает прилив сил и бодрости, стремление к деятельности, уверенность в собственной силе и способностях.

**Реабилитация пациента с зависимостью от ПАВ** - совокупность медицинских (лечебных), психологических, социальных, образовательных и трудовых мер, направленных на восстановление физического и психического состояния больного, коррекцию, восстановление или формирование его социально приемлемых поведенческих, личностных и социальных качеств, способности приспособления к окружающей среде, полноценного функционирования в обществе без употребления ПАВ.

**Персонализированная медицина** – это медицина, в основе которой лежит анализ характеристик, которые можно объективно измерить и которые могут служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на проводимое лечение, называемых биомаркерами, а также применение персонализированных методов и способов лечения заболеваний и коррекции состояний.

**Персонализированный подход** – индивидуальный прогноз развития заболевания и (или) выборов методов и способов их лечения, при их наступлении, подобранных в соответствии с индивидуальными особенностями пациента, отражаемых состоянием биомаркеров.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

**ПАВ** – психоактивное вещество

**ПВН** – патологическое влечение к наркотику

**ОАС** – опиный абстинентный синдром

**СУР Р-450** – цитохром Р-450

**HTR2A и HTR2C** – гены, кодирующие рецепторы серотонина

**5-HTTLPR** – ген переносчика серотонина

**BDNF** – нейротрофический фактор головного мозга

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность данных рекомендаций продиктована угрожающими показателями, характеризующими зависимость от психостимуляторов в мире, России и в Москве в частности. За период с 2009 по 2019 годы, объем изъятого во всем мире кокаина вырос на 74% (1275 тонн), при этом рост производства за тот же период составил 50%. В 2017 году объем производства кокаина в мире достиг самого высокого уровня за всю историю наблюдений, составив, по оценкам, 1 976 тонн. Этот показатель вырос по сравнению с 2016г. на 25%. Количество изъятого кокаина в Европе увеличилось с 65 тонн в 2013г. до 141 тонны в 2017г.. В 2017г. было зафиксировано 18 млн. потребителей кокаина во всем мире. Увеличилось количество изъятого из незаконного оборота метамфетамина в 2017г. по сравнению с 2016г. на 16%. В 2017г. Россия заняла первое место по изъятию метамфетамина (1131кг.), опередив Францию, находящуюся на втором месте, в 10 раз. Россия вошла в десятку стран, где было изъято более 100 кг амфетамина (393 кг) [1]. По данным мониторинга Референс-центра, в Москве, выявляемость кокаина возросла с 0,5% в 2014 году до 0,8% в 2018 году. За последние 5 лет наблюдается рост потребления и выявления таких психостимуляторов как синтетические катиноны, доля которых в общем количестве положительных проб на ПАВ увеличилась в 10 раз, с 0,5% в 2014г. до 5,1% в 2018г [2].

В России и Москве, в последние годы отмечается снижение показателя общей заболеваемости наркоманией, однако меняется структура наркологических заболеваний. В 2018г. в структуре общей заболеваемости наркоманией, пациенты с зависимостью от психостимуляторов заняли третье ранговое место, а пациенты с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и других ПАВ – второе. Показатель общей заболеваемости зависимостью от психостимуляторов по России увеличился с 11,4 на 100 тыс.нас. в 2017г. до 12,1 на 100 тыс.нас. в 2018г.. В Москве этот показатель не увеличился, но и не снизился по сравнению с 2017г. и составил 7,7 на 100 тыс.нас.. В 2017г. отмечен рост числа госпитализированных пациентов с зависимостью от психостимуляторов с 3,4 до 4,0 на 100 тыс.нас. [3].

В современных условиях, специфической патогенетической психотерапии зависимости, вызванной приемом психостимуляторов не разработано [4,5,6,7,8,]. Традиционно лечение зависимости от психостимуляторов состоит из нескольких этапов, оно комплексное, индивидуальное и длительное. Лечение проводится в стационарных условиях и в амбулаторном режиме согласно утвержденным стандартам оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» (Приказ МЗ РФ от 30 декабря 2015 года №1034 (зарегистрировано в Минюсте России 22.03.2016 г. №41495). При этом уровень преждевременного отказа от начатого лечения нередко превышает

50% среди всех обратившихся с зависимостью от психостимуляторов.

Персонализированная медицина – новый подход не только к лечению больных, но и к диагностике и профилактике заболеваний [9,10] на основе которого происходит развитие всей медицины и современной наркологии в частности. Одной из предпосылок развития данного направления медицины является развитие фармакогенетики, а также Приказ МЗ РФ от 24 апреля 2018г. №186 "Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины". В основе новой концепции лежит индивидуальный прогноз развития заболевания и (или) выбор метода лечения при наступлении его. Методы диагностики, лечения и профилактики должны быть подобраны индивидуально каждому пациенту в зависимости от состояния его биомаркеров.

На основании вышеизложенного, целью данных методических рекомендаций являлась разработка персонализированного подхода к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом личностных и клинико-психопатологических факторов, вариантов сочетанного употребления ПАВ, а также фармакогенетических особенностей ответа на терапию.

Данные методические рекомендации позволяют максимально эффективно и дифференцированно подойти к лечению и реабилитации больных с зависимостью от психостимуляторов и различными вариантами сочетанного употребления ПАВ, используя для этого разработанные персонализированные профили пациентов.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В методических рекомендациях решен ряд задач: 1) изучены клинико-психопатологические особенности формирования и течения зависимости от психостимуляторов у пациентов с различными вариантами сочетанного употребления ПАВ; 2) исследованы преморбидные особенности личности у пациентов с зависимостью от психостимуляторов и различными вариантами сочетанного употребления ПАВ; 3) выявлена взаимосвязь полиморфизма в генах, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга с эффективностью проводимой терапии; 4) проведен анализ взаимного влияния наследственной отягощенности и личностных особенностей на варианты сочетанного употребления ПАВ, у пациентов с зависимостью от психостимуляторов; 5) изучена структура и тяжесть коморбидной патологии у пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

Для решения поставленных задач было обследовано 305 пациентов с установленным диагнозом зависимости от психостимуляторов, определенным по критериям МКБ-10, соответствующих критериям включения в исследование и подписавших информированное согласие.

Критерии включения в исследование: 1) установленный диагноз «психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением кокаина» (F 14.2 по МКБ-10), «психические и поведенческие расстройства вызванные употреблением других психостимуляторов» (F 15.2 по МКБ-10), «психические и поведенческие расстройства, вызванные одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других ПАВ» (F 19.2 по МКБ-10, но при условии наличия зависимости от кокаина или других психостимуляторов); 2) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет, этнически русские; 3) подписание информированного согласия.

Критерии исключения из исследования: 1) пациенты с психическим расстройством и/или эндогенной психической патологией (шизофрения, шизоаффективные психозы, биполярное расстройство, деменция, эпилепсия); 2) пациенты с обострением неврологических, сердечно-сосудистых, почечных или печеночных болезней, открытой формой туберкулеза; 3) пациенты с ВИЧ – инфекцией.

Методы, используемые в исследовании: 1) клинико-психопатологический; 2) молекулярно-генетический; 3) анамнестические сведения от больных и их родственников; 4) данные катамнестического наблюдения; 5) статистический. Используемая документация: 1) истории болезни больных; 2) индивидуальная карта и протокол исследования; 3) данные генотипирования.

Шкалы и опросники: 1) Визуально-аналоговая шкала патологического влечения к наркотику (приложение 1); 2) Шкала оценки депрессии Монтгомери – Асберг (приложение 2); 3) Шкала самооценки тяжести депрессии Бека (приложение 3); 4) Опросник черт характера и темперамента (приложение 4); 5) Индекс тяжести зависимости (приложение 5).

#### *Дизайн исследования.*

На первом этапе, при поступлении в стационар на пациентов, отвечающих критериям включения в исследование и подписавших информированное согласие, заводилась индивидуальная карта исследования. В эту карту входят данные о наследственной отягощенности по наркологическим и психическим заболеваниям, данные анамнеза жизни, характерологических особенностях больных, данные о начале, развитии и течении заболевания, о сопутствующем употреблении ПАВ, о преморбидных личностных особенностях, расстройствах настроения и невротических расстройствах, о количестве амбулаторных обращений и госпитализаций, длительности терапевтических и спонтанных ремиссий. Данные карт исследования являются первичным материалом для дальнейшего изучения. На первом этапе на основе собранного первичного материала все больные с зависимостью от психостимуляторов были разделены на группы в зависимости от вариантов употребления ПАВ.

На втором этапе пациенты в каждой группе исследовались при помощи шкал и опросников. Исследовался их психический статус, клиничко-психопатологические особенности зависимости, преморбидные, личностные и характерологические особенности. Исследовались аффективные и невротические расстройства. На основании полученных данных был проведен анализ взаимного влияния клиничко-психопатологических, личностных и генетических факторов на употребление ПАВ.

На третьем этапе у пациентов производился забор крови на генотипирование, что позволяло выделить полиморфные варианты генов, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга.

На четвертом этапе исследования проводилось катamnестическое наблюдение за пациентами в течение года после выписки из стационара. На основании данных, полученных на этом этапе, была оценена эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов и различными вариантами сочетанного употребления ПАВ, с использованием выявленных персонализированных профилей.

*Варианты сочетанного употребления ПАВ у пациентов с зависимостью от психостимуляторов.*

Больше всего оказалось больных с зависимостью от психостимуляторов, не употребляющие другие ПАВ (1-я группа, 74 человека – 24,2%). Количество больных с зависимостью от психостимуляторов и со сформированной зависимостью от каннабиноидов составило 67 человек – 22%, 2-я группа. В 3-ю группу (44 человека – 14,4%) вошли больные с зависимостью от психостимуляторов и сформированной зависимостью от опиоидов (метадон, героин). 4-ю группу составили 48 пациентов (15,7%) употребляющие психостимуляторы сочетано с алкоголем. Пятую группу составили 45 пациентов (14,7%) которые наряду с систематическим употреблением психостимуляторов употребляли несколько ПАВ и у них была сформирована зависимость от нескольких ПАВ сразу. В 6 группу было включено 27 пациентов, которые наряду с зависимостью от психостимуляторов имели сопутствующую коморбидную патологию (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение больных по группам

	1 группа n=74	2 группа n=67	3 группа n=44	4 группа n=48	5 группа n=45	6 группа n=27
Вид ПАВ	Психостим уляторы	Психостим уляторы + ТКК	Психостим уляторы + Опиаты	Психостим уляторы + Алкоголь	Психостим уляторы + Несколько ПАВ	Психостим уляторы + Коморбидная патология (F25;F32; F41.1)
Наследственная отягощенность	44 человека (59,4%)	50 человек (74,6%)	35 человек (79,5%)	37 человек (77%)	39 человек (86%)	22 человека (81,4%)

Для выявления клинических закономерностей и статистической обработки, были объединены пациенты 2-6 групп. Уровень наследственной отягощенности у пациентов 1-й группы достоверно ниже в среднем на 20% по сравнению с остальными группами (таблица 2).

Таблица 2 - Сравнение группы пациентов, зависимых только от психостимуляторов с пациентами полинаркоманией по параметру наследственной отягощенности при помощи дисперсионного анализа (критерий Фишера)

	1 группа N=74	2-6 группы N=231	Достоверность Различия (критерий Фишера)
Вид ПАВ	Психостимуляторы	Психостимуляторы+ Другие ПАВ	
Наследственная отягощенность	44 человека (59,4%)	183 человека (79,2%)	p<0,003

*Психопатологические особенности сочетанного употребления психостимуляторов и других ПАВ.*

Выраженная психопатизация больных является одним из основных факторов, определяющих поиск новых ощущений и «заставляет» больных употреблять сочетания различных ПАВ. У таких больных быстрее формируется зависимость не только к психостимуляторам, но и к другим ПАВ, употребляемым параллельно. Употребление психостимуляторов усиливает эйфоризирующее действие опиатов, а так же придает чувство прилива сил, энергии во второй фазе опиоидной интоксикации. Изменяется и клиническая картина синдрома отмены. Сочетанное употребление психостимуляторов и опиоидов практически полностью устраняет алгический компонент опиоидного абстинентного синдрома (ОАС), остаются достаточно выражены сомато-вегетативные проявления ОАС. В первые несколько дней большинство больных сонливы, малоактивны. Затем наоборот наблюдаются диссомнические расстройства. Характерны выраженные аффективные колебания, у больных отмечаются вспышки агрессии, раздражительности, немотивированной жестокости в течение суток, которые сменяются периодами истощения и выраженной слабости. После купирования основных проявлений синдрома отмены психостимуляторов и опиоидов, длительное время сохраняются аффективные нарушения в виде сниженного фона настроения, эмоциональной неустойчивости. Употребление алкоголя и каннабиноидов вместе с психостимуляторами «тормозит» излишне стимулирующее действие психостимуляторов. Седативное действие алкоголя и каннабиноидов используется большинством обследованных больных из 2 и 4 групп в конце интоксикации от психостимуляторов с целью улучшения засыпания. В структуре синдрома отмены от употребления психостимуляторов и алкоголя преобладает выраженный аффективный компонент патологического влечения (дисфорическая депрессия), а также нейро-вегетативные проявления. При сочетанном употреблении

психостимуляторов и каннабиноидов на первое место выходят аффективные и диссомнические нарушения.

*Коморбидная патология у больных с зависимостью от психостимуляторов.*

Коморбидная патология в группах больных с зависимостью от психостимуляторов и сопутствующим употреблением других ПАВ, была представлена различными расстройствами личности (от 74,6 до 93% обследованных больных), а также психическими расстройствами аффективного спектра из других рубрик МКБ-10. У пациентов 6 группы психические расстройства, были выявлены до формирования зависимости от психостимуляторов. Чаще других встречались: шизоаффективное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, депрессивный эпизод (таблица 3).

Таблица 3 – Коморбидная патология у больных по группам

	1 группа n=74	2 группа n=67	3 группа n=44	4 группа n=48	5 группа n=45	6 группа n=27
Расстройства Личности (F 60.30; F 60.31)	28 человек (37%)	50 человек (74,6%)	41 человек (93%)	39 человек (81,2%)	34 человека (75,5%)	-
Шизоаффективное расстройство (F 25.)	-	-	-	-	-	20 человек (74%)
Депрессивный Эпизод (F32.)	-	-	-	-	-	5 человек (18,5%)
Генерализованное тревожное расстройство (F41.1)	-	-	-	-	-	2 человека (7,4%)

Расстройства личности у пациентов 1-й группы встречаются достоверно реже, чем в других группах. Чаще других встречаются пациенты с эмоционально неустойчивым расстройством личности – F.60.3 (импульсивный – F.60.30 и пограничный типы – F.60.31) (таблица 4).

Таблица 4 - Сравнение группы пациентов, зависимых только от психостимуляторов с пациентами полинаркоманией по параметру расстройства личности при помощи дисперсионного анализа (критерий Фишера)

	1 группа N=74	2-6 группы N=231	Достоверность Различия (критерий Фишера)
Вид ПАВ	Психостимуляторы	Психостимуляторы+ Другие ПАВ	
Расстройства личности	28 человек (37%)	192 человека (83%)	p<0,05

У пациентов с коморбидной патологией, помимо высокого уровня наследственной отягощенности наркологическими заболеваниями по линии отца, наблюдался высокий уровень наследственной отягощенности эндогенной психической патологией по линии отца (29,6%) и матери (37%) (таблица 5).

Таблица 5 – Наследственная отягощенность у больных с зависимостью от психостимуляторов и коморбидной патологией

	алкоголизм		наркомания		эндогенные заболевания		
	абс	число%	абс	число%	абс	число	%
Отец	10	37	0	0	8		29,6
Мать	0	0	0	0	10		37
Брат/сестра	0	0	0	0	0		0
Дедушка по отцу	0	0	0	0	3		11,1
Бабушка по отцу	0	0	0	0	3		11,1
Дедушка по матери	2	7,4	0	0	0		0
Бабушка по матери	0	0	0	0	0		0
Дядя/тетя по отцу	0	0	0	0	0		0
Дядя/тетя по матери	0	0	0	0	0		0

В рамках всех психических расстройств из установленных рубрик МКБ-10, у больных выявлялся депрессивный и астенический синдромы разной степени выраженности. У большинства обследованных больных психическая патология являлась первичной по отношению к зависимости. Во время обострения депрессивной и астенической симптоматики, больные прибегали к использованию психостимуляторов. У таких пациентов очень быстро формировалась зависимость от психостимуляторов. В структуре синдрома отмены аффективные

нарушения отличались своей интенсивностью с дисфорическими вспышками и нередкими суицидальными мыслями. Это, как правило, и являлось причиной госпитализации таких пациентов в стационар. Коморбидная патология утяжеляла течение и лечение зависимости от психостимуляторов. Данные пациенты труднее шли на контакт с врачом и психологом, их было тяжелее убедить принимать поддерживающую терапию, работать по программе реабилитации, регулярно посещать лечащего врача. Длительных ремиссий удалось достичь тем больным, кто находился под постоянным наблюдением специалистов и прошел программу реабилитации в стационарных условиях.

*Психофармакотерапия пациентов с зависимостью от психостимуляторов.*

У большинства пациентов с зависимостью от психостимуляторов, независимо от вида ПАВ, употребляемого вместе с психостимулятором, в структуре патологического влечения к наркотику (ПВН) преобладал аффективный компонент. Аффективный компонент был представлен астено-депрессивной симптоматикой. У пациентов наблюдалось сниженное настроение без выраженной моторной и идеаторной заторможенности, была характерна раздражительная слабость (одновременно присутствовали раздражение и утомляемость). Нередко на фоне повышенной раздражительности отмечались дисфорические вспышки, когда в поведении начинали преобладать приступы тоскливо-гневливого отчаяния, страх за свое будущее, суицидальные мысли.

Имеются отдельные исследования по эффективности психофармакотерапии у пациентов с зависимостью от ПАВ [11], однако, специфической психофармакотерапии зависимости от психостимуляторов не разработано. Согласно протоколу исследования всем пациентам в случае обострения патологического влечения к наркотику назначалась психофармакотерапия. Психофармакотерапия назначалась согласно утвержденным стандартам оказания помощи по профилю «психиатрия-наркология» и клиническим рекомендациям (таблица 6).

Таблица 6 – Психофармакотерапия пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

Компоненты ПВН	Психофармакотерапия
Аффективный	Антидепрессант
Аффективный+ Поведенческий	Антидепрессант+Антипсихотик+Нормотимик
Аффективный+ Идеаторный	Антидепрессант+Антипсихотик

В качестве антидепрессанта использовался Эсциталопрам 10-20 мг/сутки. В качестве антипсихотика при наличии поведенческого компонента применялся Галоперидол в дозе 5-10 мг/сутки или Зуклопентиксол в дозе 75-100 мг/сутки. При наличии идеаторного компонента ПВН в качестве антипсихотика использовался Хлорпротиксен в дозе 50-100 мг/сутки. Из нормотимиков применялся Карбамазепин 200-400 мг/сутки.

*Длительность ремиссий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов.*

Количество срывов после выписки у пациентов в 1-й группе, употребляющих одни психостимуляторы, составило 40% (29 человек). При этом у 18 пациентов, после срыва, рецидива заболевания (возобновления систематического употребления ПАВ) не произошло. Они обратились за помощью и прошли курс реабилитации сроком от 6 до 12 месяцев, более у данных больных срывов не было. В этой же группе достоверно больше всего пациентов с ремиссией от 6 до 12 месяцев – 60 человек (81%). Надо отметить, что срывы после лечения, а так же последующее систематическое употребление ПАВ наблюдалось лишь у тех больных, которые не прошли программу реабилитации, находились на амбулаторном наблюдении или самостоятельно прервали курс реабилитации. По-видимому, это связано с тем, что больные, вовлеченные в реабилитационный процесс, находятся в более стабильном психоэмоциональном состоянии и изменения психического статуса в виде обострения влечения к ПАВ купируется различными вариантами психотерапевтического воздействия. Несмотря на большое количество срывов у больных 1-й группы (40%), вместе с этим к систематическому употреблению наркотика в ближайшее время после выписки из стационара вернулись только 11 человек (15%). Возможно, это связано с тем, что у большинства больных из этой группы наблюдалось заострение личностных черт, не достигающих до уровня расстройства личности и с ними было легче установить психотерапевтический контакт, и удерживать в лечебной программе [12].

У пациентов с зависимостью от психостимуляторов и сопутствующим употреблением других ПАВ, достоверно чаще срывы ведут к рецидиву заболевания. Те пациенты, которые употребляли психостимуляторы с опиатами и психостимуляторы с алкоголем, дали наименьшее количество длительных ремиссий (таблица 7).

Таблица 7 – Длительность ремиссий.

	1 группа n=74	2 группа n=67	3 группа n=44	4 группа n=48	5 группа n=45	6 группа n=27
Срывы	29 (40%)	42 (63%)	33 (75%)	39 (81%)	32 (71%)	14 (51,8%)
Ренцидивы	11 (15%)	39 (59%)	30 (68%)	34 (71%)	29 (64%)	18 (66%)
Ремиссия 1-3 мес.	10 (13,5%)	7 (10,4%)	9 (20,4%)	17 (35,4%)	9 (20%)	6 (22%)
Ремиссия 3-6 мес.	1 (1,3%)	0 (0%)	5 (11,3%)	5 (10,4%)	2 (4,4%)	3 (11%)
Ремиссия 6-12 мес.	60 (81%)	48 (71,6%)	18 (40%)	18 (37,5%)	23 (51%)	17 (62%)

В целом, у пациентов 1-й группы продолжительность ремиссии достоверно больше по сравнению с пациентами из остальных групп (таблица 8). У большинства пациентов из групп, употребляющих вместе с психостимуляторами другие ПАВ, срывы после стационарного лечения практически сразу привели к систематическому употреблению ПАВ. Практически все больные из этих групп имели импульсивный или пограничный тип эмоционально неустойчивого расстройства личности или имели коморбидную патологию, больные тяжело шли на контакт с врачом и психологом, у больных наблюдалось выраженное патологическое влечение к ПАВ с преобладанием аффективного и поведенческого компонентов, наблюдалось резкое снижение критики к своему состоянию и заболеванию. Видимо, выраженная психопатизация данных больных, наличие коморбидной патологии во многом определили вариант сочетанного систематического употребления другого ПАВ или сразу нескольких ПАВ.

Таблица 8 - Сравнение группы пациентов, зависимых только от психостимуляторов с пациентами с полинаркоманией по продолжительности ремиссии при помощи дисперсионного анализа (критерий Фишера).

	1 группа n=74	2-6 группы N=231	Достоверность Различия (критерий Фишера)
Срывы	29(40%)	160 (69%)	p<0,03
Рецидивы	11(15%)	150 (65%)	p<0,001
Ремиссия 1-3 мес.	10(13,5%)	48 (21%)	p<0,001
Ремиссия 3-6 мес.	1(1,3%)	15 (6,4%)	p<0,001
Ремиссия 6-12 мес.	60 (81%)	124 (54%)	p<0,001

### Катамнестическое наблюдение.

Пациенты, вошедшие в исследование, находились под наблюдением в течение года. Состояние ремиссии, после выписки из стационара и продолжении прохождения программы реабилитации в амбулаторных условиях или при изначальном прохождении программы в условиях амбулаторной реабилитации, контролировалось во время посещений пациентами врача и психолога. Врач оценивал состояние во время беседы и визуального осмотра клинически, всем больным не реже 1 раза в месяц выполнялся иммунохроматографический анализ с использованием тест-полосок на содержание ПАВ в моче. В сложных диагностических случаях, при подозрении на употребление ПАВ и при отрицательном иммунохроматографическом тесте (при употреблении синтетических катинонов), для выявления ПАВ, моча пациента направлялась в лабораторию для проведения газовой или жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием.

Все пациенты, включенные в исследование, после купирования острой симптоматики в рамках синдрома отмены, продолжали лечение в условиях стационарной или амбулаторной реабилитации. Больше всего пациентов, прошедших стационарную реабилитацию, было в 1-й группе 71%. В остальных группах таких больных было достоверно меньше (от 54 до 67%) (таблица 9).

Таблица 9 - Количество больных, прошедших реабилитацию, по группам (критерий  $\chi^2$  Пирсона).

	1 группа n=74	2 группа n=67	3 группа n=44	4 группа n=48	5 группа n=45	6 группа n=27	Достоверность различия (критерий $\chi^2$ Пирсона)
Стационарная реабилитация	53 (71%)	45 (67%)	24 (54%)	29 (60,4%)	25 (56%)	17 (62%)	$p < 0,01$
Амбулаторная реабилитация	11 (15%)	20 (30%)	12 (27%)	16 (33%)	7 (16%)	8 (30%)	$p < 0,01$
Отказ от дальнейшей реабилитации	10 (13,5)	2 (3%)	8 (18%)	3 (6,2%)	13 (29%)	2 (7,4%)	$p < 0,0006$

На основании корреляционного анализа по общей выборке видно, что имеется высокая, отрицательная, линейная зависимость между пациентами, которые выбрали стационарную реабилитацию и пациентами, которые предпочли амбулаторный режим посещений. В меньшей степени

корреляция выражена в случае отказов от прохождения реабилитации. Из этого можно сделать вывод, что большая часть пациентов прошли курс лечения в условиях реабилитации. Видно, что в случае отказов, отрицательная корреляция более выражена в случае со стационарной реабилитацией (-0.47172), чем амбулаторной (-0.20523). Вероятнее всего, пациенты охотнее выбирали амбулаторный способ лечения.

При анализе по отдельным группам выявлены некоторые расхождения. Группы 1, 3 и 6 повторяют тенденцию по общей выборке. В группах 2 и 4 видна более выраженная отрицательная тенденция между стационарной и амбулаторной реабилитациями. То есть, пациенты данных групп были более комплаентны в отношении реабилитации и меньше отказывались от ее прохождения.

В группе 5 напротив, выраженная отрицательная корреляция между стационарной реабилитацией и отказами (в сравнении с корреляцией между амбулаторной реабилитацией и отказами) указывает на большее число пациентов, которые досрочно прерывали лечение, или больший их настрой на лечение в амбулаторном режиме.

При анализе пациентов из всех групп с наиболее длительными ремиссиями от 6 до 12 месяцев оказалось, что большинство этих пациентов получали монотерапию Эсциталопрамом в течении не менее 3 месяцев. У этих пациентов более выражен аффективный компонент ПВН. Это подтверждается высокой корреляционной связью между длительными ремиссиями и монотерапией Эсциталопрамом у пациентов 1,2 и 3 групп (таблица 10).

Таблица 10 – Анализ эффективности проводимой терапии (критерий  $\chi^2$  Пирсона).

	1 группа n=74	2 группа n=67	3 группа n=44	4 группа n=48	5 группа n=45	6 группа n=27	Достоверность различий (критерий $\chi^2$ Пирсона)
Ремиссия 6-12 мес.	60	48	18	18	23	17	$p < 0,001$
Монотерапия СИОЗС	47 * (78%)	29** (60%)	13*** (72%)	16 (89%)	14 (60%)	4 (24%)	$p^* < 0,002$ $p^{**} < 0,03$ $p^{***} < 0,005$

### *Генетическая часть исследования.*

*(проводилась совместно с Отделением исследования молекулярных и генетических факторов болезней зависимости, под руководством к.м.н. Застрожина М.С.)*

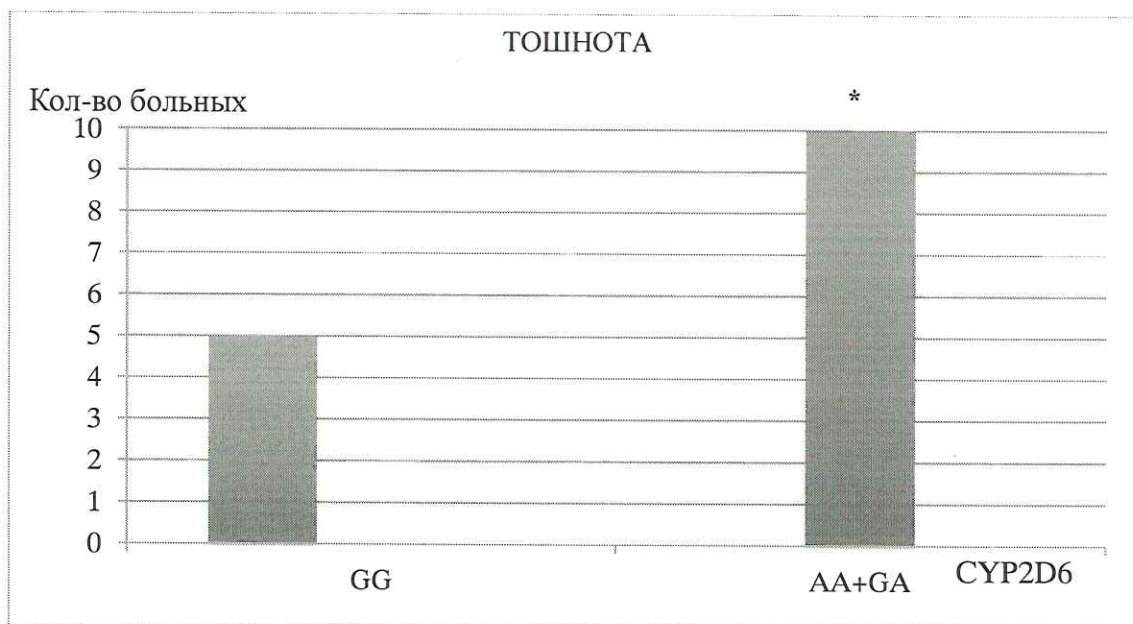
Одной из задач методических рекомендаций, было выявление взаимосвязи полиморфизма в генах, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга, с эффективностью проводимой терапии. У большинства пациентов в структуре ПВН преобладали аффективные нарушения и в качестве антидепрессивного препарата назначался Эсциталопрам. При поступлении в организм Эсциталопрам проходит фармакокинетический этап (всасывание, распределение, биотрансформация и выведение) и фармакодинамический этап (непосредственное воздействие на патогенетические пути заболевания).

На фармакокинетическом уровне нами изучались полиморфные варианты генов, кодирующие работу изоферментной системы цитохромов в печени CYP (P-450), метаболизирующих Эсциталопрам, с целью установления пациентов с ускоренным (CYP2C19\*17), промежуточным или замедленным метаболизмом (CYP2C19\*3; CYP2C19\*2; CYP2D6\*4).

На фармакодинамическом уровне нами изучались полиморфные варианты генов, кодирующих работу рецепторов к серотонину на постсинаптической мембране (HTR2A и HTR2C), транспортера серотонина (5-HTTLPR), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), тесно связанного с работой серотониновой системы головного мозга [13].

В результате анализа полученных данных в результате генотипирования было установлено, что эффективность и безопасность терапии пациентов Эсциталопрамом зависит от полиморфизма гена CYP2D6. По результатам статистического анализа было показано, что частота развития тошноты, как дозозависимой реакции на лечение эсциталопрамом, статистически значимо выше у носителей промежуточного генотипа GA. У тех пациентов 1 группы, у кого замедлена активность CYP2D6, как альтернативного пути метаболизма эсциталопрама, замедлена скорость его биотрансформации и элиминации, что приводит к его накоплению в плазме крови и повышает риск развития нежелательной лекарственной реакции (рисунок 1).

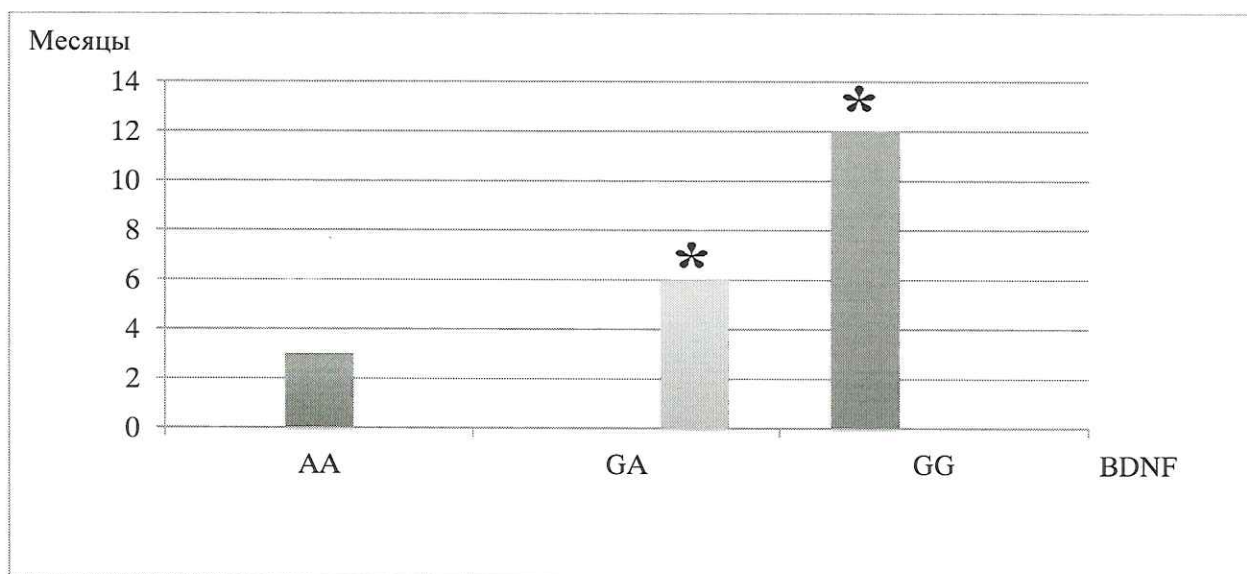
Рисунок 1 – Тошнота как дозозависимая реакция на лечение Эсциталопрамом у пациентов 1 группы.



\*p-value = 0,009 (Chi2 Пирсона)

В результате анализа данных генотипирования было установлено, что на длительность нахождения пациентов с зависимостью от психостимуляторов в программе реабилитации влияет полиморфизма гена, кодирующего нейротрофический фактор головного мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Нейротрофический фактор головного мозга стимулирует рост и дифференцировку новых нейронов, рост аксонов и дендритов, образование новых синаптических связей, участвует в процессах долговременной памяти и способности к обучению и других процессах нейропластичности головного мозга [13,14]. Следовательно, нейротрофический фактор головного мозга через процессы нейропластичности, может влиять на способность и скорость восприятия и усвоения новой информации пациентами, в том числе при психотерапевтическом воздействии. Это предположение подтвердилось при статистической обработке полученных данных. Среди пациентов 1 группы с гомозиготным генотипом (GG) гена BDNF длительность нахождения в программе реабилитации была статистически больше (рисунок 2).

Рисунок 2 - Длительность лечения и реабилитации в зависимости от полиморфизма гена BDNF у пациентов 1 группы.



\*p-value = 0,009 (Chi2 Пирсона)

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема эффективного лечения зависимости от психостимуляторов сложная и актуальная задача современной наркологии. К зависимости от психостимуляторов и сочетанному употреблению других ПАВ приводят несколько факторов. С одной стороны, у больных имеются преморбидные личностные особенности в виде заострения отдельных характерологических черт или расстройств личности, оказывающих влияние на формирование зависимости от психостимуляторов, а также на вариант сочетанного употребления другого ПАВ вместе с психостимуляторами. С другой стороны, у пациентов имеется определенный груз наследственной отягощенности, как проявление биологического фактора развития не только зависимости от психостимуляторов, но и фактора, определяющего в целом развитие зависимости от ПАВ. Такой фактор как коморбидность, так же играет немаловажную роль в процессе формирования зависимости от психостимуляторов и сочетанном употреблении других ПАВ [15].

На основе выделенных преморбидных личностных особенностей больных, уровня их наследственной отягощенности и коморбидной патологии, ранее нами были выделены клинко-психопатологические профили пациентов с зависимостью от психостимуляторов, позволяющие более дифференцированно подходить к лечению таких пациентов [16]. Особенности психопатологической симптоматики в постабстинентном периоде, ряд генетических особенностей ответа на терапию, позволяют выделить три персонализированных (клинко-генетических) профиля пациентов с зависимостью от психостимуляторов:

1-й профиль: больные с низким уровнем наследственной отягощенности, не имеющие расстройства личности, употребляющие только психостимуляторы, в структуре ПВН у них преобладают аффективные нарушения. Пациентам с гетерозиготным (GA) вариантом полиморфизма гена CYP2D6, необходимо назначать Эсцитопрам в минимальных терапевтических дозировках. Для максимально эффективного лечения рекомендована монотерапия СИОЗС и стационарная (амбулаторная) реабилитация.

2-й профиль: больные с высокой наследственной отягощенностью, имеющие расстройство личности, употребляющие психостимуляторы и другие ПАВ, в структуре ПВН наряду с аффективными нарушениями выражены поведенческий и идеаторный компоненты, для максимально эффективного лечения рекомендована комбинированная психофармакотерапия (антидепрессивная терапия СИОЗС вместе с антипсихотиками и нормотимиками) и стационарная реабилитация.

3-й профиль: больные с высокой наследственной отягощенностью, имеющие коморбидную патологию (расстройства настроения или различные невротические и связанные со стрессом расстройства), употребляющие психостимуляторы, с выраженными аффективными и поведенческими расстройствами, для максимально эффективного лечения рекомендована комбинированная психофармакотерапия (антидепрессивная терапия СИОЗС вместе с антипсихотиками и нормотимиками) и стационарная реабилитация.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирный доклад о наркотиках. 2019. URL: [https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019\\_B1\\_R.pdf](https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019_B1_R.pdf) (дата обращения: 26.11.2019).
2. Мониторинг потребления психоактивных веществ в Москве: аналитический обзор / О.Ж. Бузик [и др]. – Москва. – 2019. - 37с.
3. Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ в Москве в 2017-2018 годах: статистический сборник (аналитический обзор) / С.Г. Копоров [и др]. – Москва. – 2019. - 42с.
4. Hassan, Z. Novel Psychoactive Substances-Recent Progress on Neuropharmacological Mechanisms of Action for Selected / Z. Hassan [et al.] // *Drugs. Front Psychiatry*. – 2017. – № 18. – P. 8–152.
5. Karila L. Synthetic cathinones: a new public health problem / L. Karila, B. Megarbane, O. Cottencin, M. Lejoyeux // *Curr. Neuropharmacol.* – 2015. – Vol. 13(1). – P. 12–20.
6. Miliano, C. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine Like Stimulants / C. Miliano [et al.] // *Front Neurosci.* – 2016. – Vol. 19(10). – P. 153.
7. Paillet-Loilier, M. Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones / M. Paillet-Loilier [et al.] // *Subst. Abuse Rehabil.* – 2014. – Vol. 26(5). – P. 37–52.
8. Rosenbaum, C. D. Here today, gone tomorrow... and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines / C. D. Rosenbaum, S. P. Carreiro, K. M. Babu // *J. Med. Toxicol.* – 2012. – Vol. 8(1). – P. 15–32.).
9. Кукес, В.Г. Персонализированная медицина в клинической фармакологии / В.Г. Кукес // *Биомедицина*. – 2010. - №3. – С. 22 – 25.
10. Пальцев, М.А. Персоналицированная медицина / М.А. Пальцев // *Наука в России*. – 2011. - №1. – С. 12 – 17.
11. Поплевченков К.Н. Оценка эффективности включения атипичных антипсихотиков в комплексную терапию опиоидной зависимости: автореф. дис. ... кнд.мед.наук: 14.01.27 / Поплевченков Константин Николаевич ; ФГУ «ННЦ наркологии». – Москва., 2012. – 22с.
12. Поплевченков К.Н. Профилактика рецидивов у пациентов с зависимостью от психостимуляторов на этапе реабилитации / К.Н. Поплевченков // *Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества: материалы научно-практической конференции*. - Москва, 2019. – С. 316 – 320.

13. Попова Н.К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинэргическая система мозга / Н.К. Попова, Т.В. Ильчибаева, В.С. Науменко // Биохимия. – 2017. – Том 82. – вып. 3. – С. 449 – 450.
14. Гудашева Т.А. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики / Т.А. Гудашева [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. - №3. – С. 3 – 5.
15. Агибалова Т.В. Клинические и личностные особенности больных, употребляющих психостимуляторы и другие психоактивные вещества / Т.В. Агибалова, К.Н. Поплевченков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т118. - №.1 – 2. – С. 10 – 15.
16. Агибалова Т.В. Клинические профили пациентов с зависимостью от психостимуляторов / Т.В. Агибалова, К.Н. Поплевченков // Наркология. – 2017. - №.6. – С. 36 – 41.

## Приложение 1.

### Визуально-аналоговая шкала патологического влечения к наркотику.

Визуальная аналоговая шкала (Visual Analogue Scale, VAS) была разработана для оценки субъективных болевых ощущений при хроническом панкреатите (Е.С. Huskisson, 1974). В наркологии стала использоваться для измерения субъективной оценки степени интенсивности патологического влечения к ПАВ. Пациенту предлагается самостоятельно отметить на 10 сантиметровой шкале степень выраженности патологического влечения: 0 мм – отсутствие влечения, 100 мм – максимальное влечение.

## Приложение 2.

### Шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии.

Шкала (Montgomery-Asberg Depression rating, MADRS) используется для оценки тяжести депрессии и изменения тяжести депрессии в процессе терапии. Шкала состоит из 10 вопросов, каждый из которых оценивается в баллах от 0 до 6. Чем тяжелее состояние больного, тем больший балл ему присваивается. Общий балл по шкале варьируется от 0 до 60 и снижается в процессе облегчения состояния. Оценка осуществляется следующим образом: 0 – 15 баллов – отсутствие депрессивного эпизода; 16 – 25 баллов – малый депрессивный эпизод; 26 – 30 баллов – умеренный депрессивный эпизод; более 30 баллов – большой депрессивный эпизод. Баллы снижаются при улучшении состояния пациента. Терапия считается эффективной, когда суммарный балл снижается не менее чем на 50% от исходного уровня.

## Приложение 3.

### Шкала депрессии Бека.

Методика Шкала депрессии Бека используется для диагностики уровня депрессии. Тест-опросник (Beck Depression Inventory) был предложен на основе клинических наблюдений, установивших перечень симптомов депрессии. Включает в себя 21 вопрос-утверждение наиболее часто встречаемых симптомов и жалоб. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного веса симптома в общей степени тяжести депрессии. Результаты оцениваются следующим образом: менее 9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов; 10-18 баллов – легкая депрессия, астено-субдепрессивная симптоматика, может быть у соматических больных или соответствовать невротическому уровню; 19-29 баллов –

умеренная депрессия, критический уровень; 30-63 балла – явно выраженная депрессивная симптоматика, не исключена эндогенность.

#### Приложение 4.

##### Опросник черт характера и темперамента.

Опросник темперамента и характера (Temperament and Character Inventory, TCI) - личностная психодиагностическая методика, разработанная Робертом Клонингером (Robert Cloninger) в рамках его собственной психобиологической модели личности. Опросник основан на теории Роберта Клонингера, согласно которой существуют четыре основные личностные характеристики (шкалы опросника): поиск новизны (Novelty Seeking), избегание вреда (Harm Avoidance), зависимость от вознаграждения (Reward Dependence), настойчивость (Persistence). Эти характеристики, по мнению Р. Клонингера, имеют преимущественно наследственно-биологическую детерминацию, обусловлены особенностями дофаминэргической системой ЦНС и определяют темперамент индивидуума. Характер обусловлен тремя другими шкалами: самонаправленность, сотрудничество, самосовершенствование. В методике содержится 125 вопросов с ответами «верно» или «не верно». Степень выраженности каждой шкалы (черт характера и темперамента) соответствует определенному количеству верных и неверных ответов на вопросы, относящиеся к каждой шкале.

#### Приложение 5.

##### Индекс тяжести зависимости.

Индекс тяжести зависимости (Addiction Severity Index, ASI) предназначен для комплексной оценки медицинского, психологического, социального статуса зависимого, а также для оценки реабилитационного потенциала обследуемого. Может заполняться в стационаре, в амбулаторных условиях, в условиях реабилитационного отделения. Заполняется врачом, психологом или специально обученным сотрудником в процессе работы с пациентом. Состоит из 9 разделов: 1 – общая информация; 2 – медицинский статус; 3 – работа/средства к существованию; 4 – употребление алкоголя; 5 – употребление наркотиков; 6 – юридические аспекты; 7 – семейный анамнез; 8 – семья и социальные связи; 9 – психиатрический статус. По результатам обследования составляется план лечения пациента, решается вопрос о его переводе в другое отделение или другой этап реабилитации. Оценка основана на количестве, продолжительности и выраженности симптомов заболевания и строится на следующем принципе: 0–1 балл – заболевание отсутствует, лечение не

показано; 2–3 балла – заболевание легкой формы, возможно, лечения не потребуется; 4–5 баллов – заболевание средней тяжести, показано какое-либо лечение; 6–7 баллов – заболевание значительной тяжести, требуется лечение; 8–9 баллов – крайне тяжелое заболевание, лечение совершенно необходимо.