

На правах рукописи

РЫБАКОВА
Ксения Валерьевна

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

Специальность 14.01.27 – наркология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: Крупницкий Евгений Михайлович

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Егоров Алексей Юрьевич доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук,

Гречаний Северин Вячеславович доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Сиволап Юрий Павлович доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации

Защита состоится 19 декабря 2019 г. в 12.00 на заседании совета Д 208.093.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, на соискание степени кандидата наук на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (адрес 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3) и на сайте института: <https://bekhterev.ru>

Автореферат разослан 19 ноября 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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; Семке В.Я., Бохан Н.А., 2009; Ерышев О.Ф., 2010; Бохан Н.А., 2010; Сиволап Ю.П., 2012; Понизовский П.А., Гофман А.Г., 2015; Петрова Н.Н., Чумаков Е.М., 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.H. 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. и др., 2005; Сиволап Ю.П., 2012, 2017; Гречаный С.В., 2015; 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 раза, 3,3 раза для шизофрении и 7,1 раза 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; Schuckit 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 аддитивных и психических расстройств влияет на такие важные аспекты, как тяжесть и курбельность состояния, степень нарушения функционирования и инвалидизация пациента. По сравнению с пациентами, которые имеют только психические или только аддитивные 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. и др., 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. и др., 1986, 1989; Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г. 1996; Даренский И.Д., 1997; Prochaska J., Norcross J., DiClemente C., 1994) и определённой 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, акампрокат, 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 (Hughes J.C., Cook C.C., 1997; Garbutt J.C. et al., 1999; 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 функциональная недостаточность серотонинергической нейротрансмиссии 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; Aston-Jones G. et al., 2009; Volkow N. D. et al., 2009, 2010; Waraczynski M. et al., 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 исследовании В.И. Mason с соавт. (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 работы: определить закономерности формирования и течения синдрома зависимости от алкоголя, осложненного и неосложненного коморбидными психическими расстройствами, и, также разработать подходы к 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 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 эсциталопрама (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) и тразодона (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-Б 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.

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

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-Б 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. 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.

Результаты исследования были доложены на V междисциплинарном российском конгрессе «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), XVI World Congress of Psychiatry (Madrid, 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 (Barselona, 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).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 33 печатные работы, из них 22 статьи в журналах перечня ВАК, 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.

Объем и структура работы. Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования, обсуждение, полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список использованных сокращений, список использованной литературы и 1 приложение. Работа изложена на 317 страницах компьютерного текста, содержит 46 таблиц и 21 рисунок. Список литературы включает 787 источников (отечественных авторов 163, иностранных 624).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования. В диссертационном исследовании отражены результаты изучения 713 больных, проходивших лечение в отделении лечения алкоголизма ФГБУ НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева МЗ РФ. Протоколы исследований и формы добровольного информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева МЗ РФ. Исследование проводилось в 9 группах обследуемых, подписавших добровольное информированное согласие.

Группа 1. Сравнительное кросс-секционное исследование влияния на формирование и течение СЗА (F10.2x) устойчивых (хронических) расстройств настроения (F34.xx). Исследование проводилось однократно после купирования синдрома отмены алкоголя при отсутствии текущего приема пациентом психотропных средств. Обследовано 102 пациента обоего пола последовательно поступивших в наркологический стационар, из которых было сформированы две группы. Основная группа состояла из пациентов с двумя диагнозами: СЗА (F10.2x) и устойчивые расстройства настроения (F34.xx) – 72 человека – (ОГ). Контрольная группа (КГ) состояла из пациентов с одним диагнозом СЗА (F10.2x) – 30 человек.

Критериями включения являлись: 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 27 баллов по шкале депрессии Гамильтона (легкая и средняя степень выраженности депрессии), сохраняющихся после купирования СОА – для ОГ и отсутствие депрессивных расстройств после купирования СОА (менее 7 баллов по шкале депрессии Гамильтона) – для КГ. 6. Соответствие депрессивных расстройств критериям циклотимии (F34.0) или дистимии (F34.1) МКБ-10 давностью не менее 1 года (для ОГ). 7. Отсутствие данных о наличии острой психотравмирующей ситуации в течение 3-х месяцев до госпитализации для ОГ и КГ.

В исследование не включались пациенты: 1. С выраженным органическим поражением головного мозга, шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами. 2. Наличием депрессивных расстройств, выраженностью более 27 баллов по шкале Гамильтона. 3. С текущим приемом антидепрессантов и/или другие психотропных препаратов на момент обследования. 4. При наличии синдрома зависимости от другого ПАВ, кроме алкоголя и никотина. 5. При наличии соматической патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы в стадии декомпенсации.

Группа 2. Сравнительное кросс-секционное исследование влияния на формирование и течение СЗА расстройств зрелой личности. Исследование проводилось однократно после купирования СОА при отсутствии текущего приема пациентом психотропных средств. Обследовано 111 пациентов обоего пола, последовательно поступивших в наркологический стационар, из которых было сформированы две группы: основная (68 пациентов с двумя диагнозами: расстройство зрелой личности (F60.x) и СЗА (F10.2x) - ОГ) и контрольная (43 пациента с одним диагнозом: СЗА (F10.2x) – КГ).

Критерии включения в ОГ: 1. Соответствие критериям СЗА 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 КГ: 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.

Группа 3. 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. 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: 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. Для ОГ – соответствие критериям по МКБ-10: псевдоневротической (неврозоподобной) шизофрении (F21.3), псевдопсихопатической (психопатоподобной) шизофрении (F21.4), «бедной симптомами» шизофрении (F21.5).

В исследование не включались пациенты: 1. С синдромом зависимости от другого ПАВ, кроме алкоголя и никотина. 2. С формами шизофрении, кодирующимися в рубрике F20, хроническими бредовыми синдромами (F22), острыми и преходящими психотическими расстройствами (F23), индуцированным бредовым расстройством (F24), шизоаффективными расстройствами (F 25). 3. С выраженным органическим поражением головного мозга. 4. С

соматической патологией сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы в стадии декомпенсации. 5. При наличии текущего приема психотропных средств.

Группа 4. Сравнительное кросс-секционное исследование влияния на формирование и течение СЗА органического поражения головного мозга (перинатального и посттравматического генеза). Исследование проводилось однократно после купирования СОА при отсутствии текущего приема пациентами психотропных средств. Было исследовано 88 больных мужского пола, из которых было сформированы две группы: основная (48 пациентов диагнозом: синдром зависимости от алкоголя F10.25 и F10.26, течение которого было расценено как злокачественное – ОГ) и контрольная (40 пациентов с диагнозом: синдром зависимости от алкоголя F10.25 и F10.26, течение которого было расценено как умеренно-прогредиентное - КГ). Критерием злокачественности являлась скорость формирования 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.

Критериями невключения в исследование были: 1. Наличие синдрома 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.

Группа 5. Комплексное проспективное когортное исследование на этапах становления ремиссии для оценки качества ремиссии больных СЗА с выявлением предикторов длительности ремиссии СЗА у больных с различным качеством ремиссии. В исследование было включено 88 мужчин и женщин, прошедших стационарную детоксикацию в наркологическом отделении. Период наблюдения составил 1 год с оценкой 1 раз в 3 месяца уровня психопатологических расстройств, показателей социального функционирования и субъективной оценки восприятия качества жизни (КЖ). По интегральной оценке всех трех диагностических блоков делалось заключение о качестве ремиссии (компенсированная, субкомпенсированная, некомпенсированная). Ремиссия оценивалась как компенсированная: 1) при отсутствии нарушений по шкале комплексной оценки психопатологических расстройств (0-5 баллов); 2) показателе шкалы общего клинического впечатления (ШОКВ) тяжесть заболевания – 1-2 балла; 3) стабильном социальном функционировании (0-10 баллов); 4) свыше 210 баллов по шкале ВОЗ КЖ-100. Ремиссия характеризовалась как субкомпенсированная: 1) при сохранении психопатологических расстройств легкой степени выраженности (6-11 баллов по квантифицированной шкале); 2) 3 балла по шкале ШОКВ тяжесть заболевания; 3) среднем уровне социального функционирования (11-20 баллов); 4) 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 балла по шкале ШОКВ тяжесть заболевания; 3) низком уровне социального функционирования (21 и более балла); 4) КЖ меньше 133 баллов по шкале ВОЗ КЖ-100.

Критерии включения: 1. Возраст от 18 до 70 лет. 2. Соответствие критериям СЗА по МКБ-10 давностью не менее 1 года. 3. Купированный СОА (отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе). 4. 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.

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 стандартам NIAAA «тяжелое пьянство» – 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин и 4 и более – для женщин).

Группы 6 и 7. Для изучения эффективности антидепрессантов у больных СЗА с легкими и умеренными депрессивными расстройствами в исследование был включен 91 пациент, которые рандомизировались в 3 группы. В исследование эффективности применения эсциталопрама для стабилизации ремиссии при алкогольной зависимости у больных с депрессивными нарушениями, в активную группу было включено 29 человек, дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое. Пациенты основной группы получали эсциталопрам в дозировке 10 мг однократно ежедневно (утром), пациенты контрольной группы – идентично выглядящее плацебо. В исследование эффективности тразодона для стабилизации ремиссии при алкогольной зависимости у больных с депрессивными расстройствами, в основную группу был включено 30 больных, дизайн исследования – простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое, пациенты не знали о своей принадлежности к группе лечения. Пациенты основной группы получали тразодон в дозировке 150 мг однократно ежедневно (на ночь), пациенты контрольной группы – плацебо. Группа плацебо-контроля состояла из 31 пациента.

Исследование проводилось после проведения дезинтоксикационной терапии, на этапе амбулаторного лечения в отделении лечения больных алкоголизмом ФГБУ НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева МЗ РФ. Длительность исследований составила 13 недель, с еженедельными визитами пациентов в исследовательский центр, в ходе которых проводился контроль ремиссии, оценка психометрических показателей, контроль приема препарата, и проведения стандартизированного наркологического консультирования (Pettinati H.M., 2004).

Критерии включения в исследования: 1. Пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет. 2. Отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе. 3. Соответствие критериям СЗА 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 8 до 27 баллов. 6. Купированный СОА. 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 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. Выраженное органическое поражение головного мозга. 4. Наличие соматической патологии. 5. Текущая иная фармакотерапия или психотерапия алкогольной зависимости (включая «плацебо-терапию»). 6. Беременность для женщин.

Пациенты исключались из исследований в случае отказа от участия в исследовании, рецидива алкогольной зависимости, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного (запойного) пьянства – 3-х и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно стандартам NIAAA «тяжелое пьянство» – 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин и 4 и более – для женщин), а также пропуска 3 и более визитов подряд.

Группы 8. Эффективность и безопасность применения баклофена для стабилизации ремиссии у больных с неосложненным психическими расстройствами СЗА исследовалась у 32 пациентов.

Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое. Исследования проводились после проведения дезинтоксикационной терапии, на этапе амбулаторного лечения в отделении лечения больных алкоголизмом ФГБУ НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева МЗ РФ.

Критерии включения: 1. Пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет. 2. Отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе и купированный синдром отмены алкоголя. 3. Период трезвости от 7 до 28 дней. 4. Наличие контактного телефона для осуществления качественного динамического и катamnестического наблюдения. 5. Согласие на использование адекватных способов контрацепции в период участия в исследовании. 6. Отрицательный тест на беременность для женщин.

Критерии невключения являлись: 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.

Пациенты исключались из исследования в случае отказа от участия в исследовании, рецидива алкогольной зависимости, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного (запойного) пьянства – 3-х и более дней «тяжелого пьянства» подряд

(согласно стандартам NIAAA «тяжелое пьянство» – 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин и 4 и более – для женщин), а также пропуска 3 и более визитов подряд.

Длительность исследования составила 13 недель, с еженедельными визитами пациентов в исследовательский центр, в ходе которых проводился контроль ремиссии, оценка психометрических показателей, контроль приема препарата и проведение стандартизированного наркологического консультирования (Pettinati Н.М., 2004).

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 баклофен в дозировке 50 мг/сутки (25 мг утром и 25 мг вечером), пациенты контрольной группы – идентично выглядящее плацебо.

Группа 9. Эффективность и безопасность применение прегабалина для стабилизации ремиссии при алкогольной зависимости, неосложненной психическими расстройствами была изучена на выборке из 100 пациентов.

Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое. Исследования проводились после проведения дезинтоксикационной терапии, на этапе амбулаторного лечения в отделении лечения больных алкоголизмом ФГБУ НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева МЗ РФ.

Критерии включения: 1. Пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет. 2. Отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе и купированный СОА. 3. Период трезвости от 7 до 28 дней. 4. Наличие контактного телефона для осуществления качественного динамического и катamnестического наблюдения. 5. Согласие на использование адекватных способов контрацепции в период участия в исследовании. 6. Отрицательный тест на беременность для женщин.

Критерии невключения являлись: 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.

Пациенты исключались из исследования в случае отказа от участия в исследовании, рецидива алкогольной зависимости, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного (запойного) пьянства – 3-х и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно стандартам NIAAA «тяжелое пьянство» – 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин и 4 и более – для женщин), а также пропуска 3 и более визитов подряд.

Длительность исследования составила 13 недель, с еженедельными визитами пациентов в исследовательский центр, в ходе которых проводился контроль ремиссии, оценка психометрических показателей, контроль приема препарата и проведение стандартизированного наркологического консультирования (Pettinati Н.М., 2004).

Пациенты случайным образом в соответствии с компьютерной программой рандомизации (генератор случайных чисел) были распределены в две группы: основную (50 человек) и

контрольную (50 человек). Пациенты основной группы получали прегабалин в дозировке 150 мг\сутки (однократно на ночь), пациенты контрольной группы – идентично выглядящее плацебо.

Методы исследования. В работе были использованы клинико-anamнестический, клинико-психологический, биохимический и статистический методы.

Психометрические инструменты. Шкала общего клинического впечатления (ШОКВ) (Guy Н., 1975) применялась для общей интегральной оценки клинического статуса и динамики состояния.

Краткая психиатрическая оценочная шкала (КПШ) (Overall J.F., Gorham D., 1962) использовалась для количественной и структурной оценки психопродуктивной симптоматики, а также как показатель прогресса лечения.

Шкала оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS) (Kay S., Opler L., Fiszbein A., 1987), применялась для стандартизованной количественной и структурной оценки позитивных и негативных симптомов у больных с шизотипическим расстройством.

Шкала SNAP-IV (Swanson J. et al., 1992) предназначалась для оценки признаков наличия в детстве синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

Уровень депрессии и ее динамика оценивались с помощью двух объективных шкал (шкала депрессии Гамильтона (ШДГ) (Hamilton M., 1960) и шкала депрессии Монтгомери-Ашберга (ШДМА) (Montgomery S.A., Asberg J.F., 1979)) и двух самооценочных шкал (шкала депрессии Зунга (ШДЗ) (Zung W.W.K, 1965) и шкала депрессии Бека (ШДБ) (Beck A.T. et al., 1961)), которые были применены в связи с тем, что при относительно невысоком уровне депрессии, самооценочные шкалы могут быть чувствительнее, чем объективные. Уровень и динамика тревоги оценивались объективной шкалой тревоги Гамильтона (ШТГ) (Hamilton M., 1967) и самооценочной шкалой личностной тревожности (ЛТС) и ситуативной тревоги (РТС) Спилбергера (Spielberger C.D. et al, 1970).

Для оценки влечения к алкоголю были использованы 4 шкалы. Клиническая шкала оценки влечения В.Б. Альтшулера (Альтшулер В.Б., 1996), которая использовалась для комплексного анализа эмоционального, идеаторного, поведенческого и вегетативного компонентов влечения к алкоголю. Кроме того, использовались обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю (ОКШВА) (Anton R.F. et al, 1996), Пенсильванская шкала оценки влечения к алкоголю (ПШВА) (Flannery B.A., 1999) и визуально-аналоговая шкала влечения к алкоголю (ВАША), предназначенные для самооценки пациентами влечения к алкоголю за последнюю неделю.

Мотивы потребления алкоголя изучались с помощью шкалы Завьялова (Завьялов В.Ю., 1986), которая позволяет количественно оценить выраженность групп мотивов употребления алкоголя и мотивационное напряжение в целом.

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

Для оценки тяжести алкогольной зависимости была использована общая оценка тяжести алкогольной зависимости по А.Г. Гофману (Гофман А.Г. с соавт., 1991), учитывающая степень

прогредиентности заболевания, наличие личностных изменений и тяжесть алкогольного синдрома отмены.

Успешность социального функционирования у больных СЗА в ремиссии является важной характеристикой их реадaptации в условиях трезвого образа жизни. Оценка социального функционирования производилась с помощью шкалы оценки общего функционирования (ШООФ) (дополнительная шкала DSM-IV, 1994) и шкалы показателей социального функционирования у больных с синдромом зависимости Е.О. Бойко (Бойко Е.О., 2009).

Шкала ВОЗ КЖ-100 (ВОЗ, 2005) использовалась для оценки КЖ у больных АЗ в ремиссии. Шкала позволяет оценить структуру восприятия индивидом своего физического и психологического состояния, уровня независимости, межличностных отношений. Прямая оценка КЖ проводилась по ответам пациентов на 4 «глобальных вопроса», касающихся удовлетворенности КЖ (прямая оценка КЖ).

Личностные особенности пациентов исследовались с помощью следующих шкал. 16-факторный тест Кеттелла (Cattell R.B., 1970) – опросник, предназначенный для измерения личностных свойств, отражающих относительно устойчивые способы взаимодействия человека с окружающим миром и самим собой. Выявляет эмоциональные, коммуникативные, интеллектуальные свойства, а также свойства саморегуляции. Личностный опросник Леонгарда (Леонгард К., 1981) для определения акцентуаций характера. Методика определения копинг-стратегий Е.Найм в адаптации Л.И Вассермана (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. Уровень субъективного контроля (УСК) (Бажин Е.Ф., 1984) – методика, предназначенная для диагностики уровня интернальности – экстернальности. Тест Плутчика (Клубова Е.Б., 1995) использовался для определения основных типов психологических защит. Тест Басса-Дарки в адаптации А.В. Батаршева (2005) – для характеристики агрессивности пациентов с АЗ.

Помимо психометрической оценки в исследованиях эффективности фармакологических средств проводился анализ количества дней пьянства и количества потребленного алкоголя за последние три месяца с использованием методики ретроспективного анализа (Sobell M.B. et al., 1986). Для оценки наличия побочных эффектов проводимой терапии на всех больных при каждом из визитов заполнялась специальная форма.

Лабораторные методы. Для оценки состояния здоровья больных перед включением в фармакологические исследования 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). Контроль комплаенса производился методом простого подсчета оставшихся капсул и по наличию рибофлавинового маркера в моче (капсулы с

исследуемым препаратом и плацебо содержали 50 мг рибофлавина, который выводится с мочой и светится при облучении ультрафиолетом длиной волны 444 нм).

Статистическая обработка выполнена с помощью программного обеспечения JBM SPSS. 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.

В феноменологических исследованиях 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. В исследовании влияния органического поражения головного мозга на формирование и течение СЗА рассчитывались парные коэффициенты корреляции Спирмена и проводился факторный анализ (варимакс-вращение, метод главных компонент) психодиагностических данных. Число факторов определяли с помощью критерия Кайзера и критерия «каменистой осыпи» («scree-test»).

При проведении анализа данных, полученных при проведении комплексного проспективного когортного исследования качества ремиссии у больных с СЗА, в качестве зависимых переменных были использованы следующие показатели: частота возникновения влечения к алкоголю, клиническая оценка тревоги, клиническая оценка депрессии, установка на трезвость, качество жизни по 4 «глобальным вопросам», общее качество жизни, обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю, выраженность влечения к алкоголю 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. Сравнение результатов для количественных показателей в динамике проводили с помощью дисперсионного анализа с повторениями (ANOVA repeated measures). Для выявления однородных групп пациентов был проведен двухэтапный кластерный анализ. Для анализа влияния различных показателей на длительность ремиссии расстройств при СЗА были построены модели линейной регрессии и логистической регрессии.

В фармакологических исследованиях проводился анализ анамнестических данных, анализ показателей, измеренных в динамике, и анализ побочных эффектов.

Анализ анамнестических данных необходим, поскольку выявление действия препарата может быть проведено только при отсутствии значимых различий между исследуемыми группами. Были проведены сравнения групп по клинико-анамнестическим показателям. Группа анамнестических показателей состояла из 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 Колмогорова-Смирнова, Т-тест.

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 двухфакторного дисперсионного анализа в качестве независимых переменных выступали вид терапии (исследуемый препарат 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 первого 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Влияние коморбидных психических расстройств на формирование и течение синдрома алкогольной зависимости.

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

ОГ и КГ не различались по основным социо-демографическим характеристикам. ОГ состояла из 52 мужчин (72,3%) и 20 женщин (27,7%), КГ – из 21 мужчины (70%) и 9 женщин (30%). Средний возраст больных ОГ – $45,5 \pm 1,8$ года, средний возраст больных КГ – $43,2 \pm 2,3$ года. По таким характеристикам, как уровень образования и семейный статус, различий между ОГ и КГ также не выявлено.

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. 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%; $p < 0,05$).

При наличии первичных устойчивых расстройств настроения инициальная мотивация употребления алкоголя (по самоотчетам больных) носила атактический характер: в 86,4% случаев (62 пациента) употребление алкоголя являлось следствием стремления устранить психическое неблагополучие, повысить активность и/или настроение, избавиться от тревоги.

Больные ОГ и КГ не отличались по возрасту начала эпизодической ($15,4 \pm 1,7$ vs. $15,1 \pm 1,4$ года) и систематической алкоголизации ($26,8 \pm 1,57$ vs. $26,9 \pm 3,0$ года), но они значительно различались по возрасту, когда у них появлялись признаки СОА. Средний возраст формирования СОА у больных ОГ составлял $38,2 \pm 2,3$ года vs. $30,7 \pm 2,8$ года у больных КГ ($p < 0,05$), то есть для ОГ больных была характерна значительная (8-12 лет) продолжительность систематической алкоголизации до формирования СЗА. Особенностью сформировавшегося СЗА было сохранение ситуационного контроля при употреблении алкогольных напитков почти у половины (33 человека, 45,8%) больных ОГ, в то время как в КГ таких случаев зафиксировано не было ($p = 0,01$).

Для больных ОГ были специфичными более низкие дозы алкоголя, чем в КГ. Высокая толерантность (более 1000 мл крепкого алкоголя) была характерна для 19 (26,5%) пациентов ОГ и 15 (50%) пациентов КГ ($p = 0,03$). Низкая толерантность (до 500 мл крепкого алкоголя) была свойственна 20 (27,7%) больных ОГ и 3 (10%) больным КГ ($p = 0,04$). Значимых различий в частоте встречаемости средней толерантности (от 500 до 1000 мл крепкого алкоголя) получено не было (33 (45,8%) пациента в ОГ vs. 12 (40%) пациентов КГ; $p = 0,34$).

У 20,8% (15 человек) больных в ОГ отмечались длительные (продолжительностью до года и более) спонтанные ремиссии, в то время как в КГ больных спонтанных ремиссий не было ($p < 0,01$). 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. $0,5 \pm 0,2$ года 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), $p < 0,001$.

У больных ОГ в структуре СОА с самого начала отмечалось доминирование психического компонента с превалированием эмоциональных расстройств (24 человека, 33,4%; $p < 0,05$ по сравнению с КГ), при отсутствии или слабой выраженности соматоневрологических нарушений, у больных КГ такого варианта СОА не наблюдалось. У части больных КГ психический компонент СОА сочетался с психоорганическими расстройствами (4 человека, 13,3%) и осложнялся судорожным синдромом (2 человека, 6,7%), в ОГ данная симптоматика отсутствовала ($p < 0,01$). В раннем постабстинентном периоде согласно оценке ШТГ выраженность симптомов тревоги у больных ОГ в этом периоде достигала уровня $17,6 \pm 1,2$ балла, показатели тревоги по шкале Гамильтона у больных КГ были значительно ниже, чем у больных ОГ и составили $9,2 \pm 0,9$ балла ($p = 0,03$). 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 ($36,8 \pm 2,6$ балла) ($p = 0,045$).

Для определения принадлежности пациента к группе пациентов с первичными депрессивными расстройствами был использован метод логистической регрессии (таблица 1).

Таблица 1 – 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

Исправленный R^2 модели = 0,789

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.

1.2. Расстройства зрелой личности (F60.XX): влияние на формирование и течение синдрома алкогольной зависимости.

В ОГ вошли 68 больных (47 мужчин и 21 женщина; средний возраст $33,8 \pm 1,9$), страдающих расстройствами личности (F60.xx): шизоидное (F60.1), эмоционально-неустойчивое (F60.3), истерическое (F60.4) ананкастное (F60.5), тревожное (уклоняющееся) (F60.6), зависимое (F60.7) и СЗА (F10.xx). Длительность существования СЗА в среднем $7,6 \pm 2,7$ года. КГ состояла из 43 пациента (34 мужчины и 9 женщин), страдающих СЗА, средний возраст которых был равен $42,1 \pm 0,8$ года, давность формирования СЗА $8,0 \pm 1,1$ года, что значимо не отличалось от аналогичных показателей ОГ.

Проведенные ранее предварительные исследования (Kienast T., Foerster J., 2008 Тульская Т.Ю., Ерышев О.Ф. и др., 2012) позволили выделить 3 варианта состояний декомпенсации расстройств личности (РЛ) по аффективному, когнитивному или поведенческому типу расстройств. На основании экспертного анализа клинических характеристик, больные ОГ были разделены на 3 подгруппы пациентов с преимущественным реагированием в состояниях декомпенсации: 1) по аффективному типу (23 пациента ОГ – 33,8%); 2) по когнитивному типу (15 пациентов ОГ – 22%); 3) по поведенческому типу (30 пациентов – 44,1%). Распределение пациентов ОГ по преимущественному характеру патологического реагирования продемонстрировало неспецифичность аффективной декомпенсации, то есть первая подгруппа была гетерогенна по вариантам РЛ и представлена эмоционально неустойчивым РЛ (F60.3) (n=8,

34,8%), шизоидным РЛ (F60.1) (n=6, 26%), ананкастным РЛ (F60.5) (n=3, 13,2%) и тревожным (уклоняющимся) РЛ (F60.6) (n=6, 26%). Две другие подгруппы (когнитивный и поведенческий тип декомпенсации) достаточно гомогенны: вторая подгруппа (когнитивный тип декомпенсации) представлена преимущественно шизоидным вариантом РЛ (F60.1) (n=12, 80%), третья подгруппа (поведенческий тип декомпенсации) – истерическим вариантом РЛ (F60.4) (n=24, 80%).

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%), $p < 0,05$.

Мотивы алкоголизации в ОГ и КГ были различными. В целом, в ОГ преобладали атарактические и гиперактивизирующие мотивы, однако в подгруппе больных с поведенческой декомпенсацией мотивы употребления алкоголя преимущественно диктовались окружением (субмиссивные) и желанием получить удовольствие (гедонистические). Больные КГ алкоголизировались в основном по псевдокультуральным мотивам, под влияния микросреды, а также по собственно аддиктивным (похмельным) мотивам (таблица 2).

Таблица 2 – Мотивы употребления алкоголя

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%

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

Общая оценка влечения к алкоголю по шкале ОКШВА в ОГ была ниже, чем в КГ ($9,64 \pm 1,1$ vs. $14,27 \pm 2,1$, $p < 0,03$). Уровень влечения к алкоголю по шкале ОКШВА между 1-й и 2-й подгруппами не различались ($7,4 \pm 1,26$ vs. $6,34 \pm 2,12$). Для больных 3-й подгруппы был характерен более высокий уровень влечения к алкоголю по самооценочной шкале ОКШВА по сравнению с больными 1-й и 2-й подгрупп ($16,1 \pm 1,31$; $p < 0,02$).

Алкогольные изменения личности чаще диагностировались у больных КГ по сравнению с ОГ (36 человек, 83,7% vs. 29 человек, 42,6%; $p < 0,05$). Сравнение по подгруппам показало, что алкогольные изменения личности были обнаружены в 1-й подгруппе у 21,7% больных (5 человек), во 2-й подгруппе у 13,3 % больных (2 человека) (межгрупповые различия отсутствуют). В 3 подгруппе подобные изменения отмечались значимо чаще, чем в 1 и 2 подгруппах (22 человека, 73,3%; $p < 0,05$), но не различались с аналогичным показателем в КГ.

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%; $p < 0,01$).

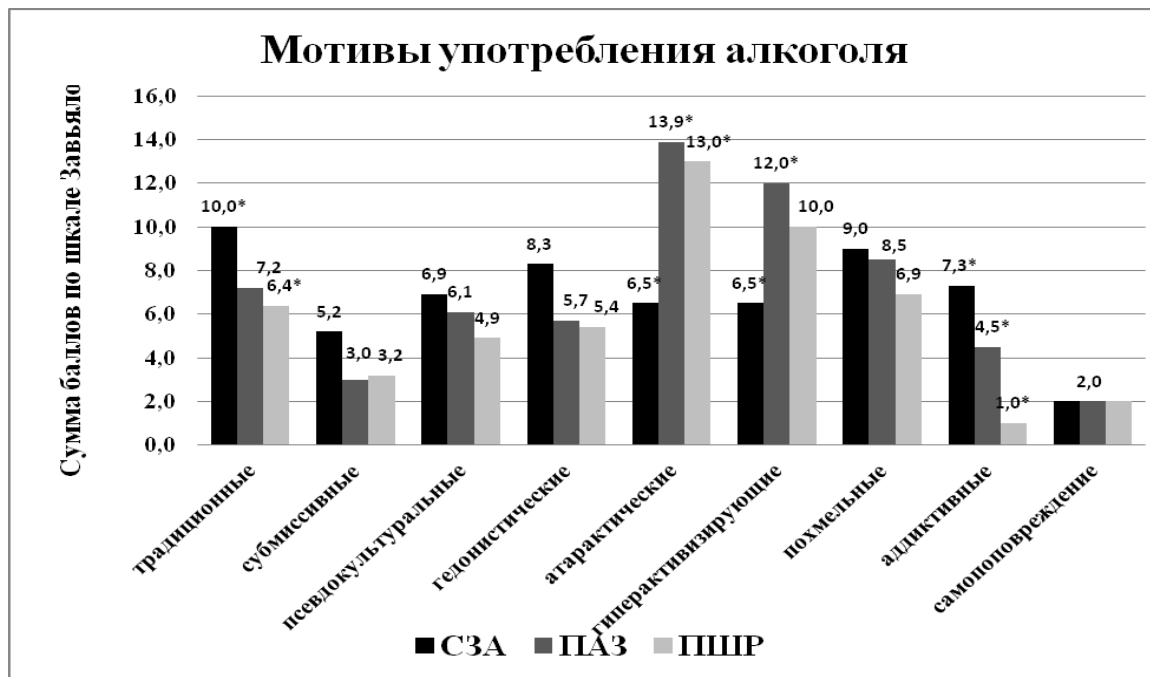
Длительность формирования СОА в ОГ и КГ значимо не различались ($4,9 \pm 1,2$ года vs. $5,7 \pm 1,1$ года). Межгрупповое сравнение показало, что длительность формирования СОА в первой и второй подгруппе больных с РЛ не различалась как внутри подгрупп, так и по сравнению с КГ ($6,1 \pm 1,2$ года, $6,4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

1.3. Шизотипическое расстройство (F21.3, F21.4, F21.5): влияние на формирование и течение синдрома алкогольной зависимости.

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

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

На рисунке 1 представлено сравнение мотивов употребления алкоголя пациентами подгрупп ОГ и КГ. 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.



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.

Рисунок 1 – Мотивы употребления алкоголя в трех группах больных

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; $p < 0,001$).

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%). 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.

Особенностью больных ОГ была высокая частота критического отношения к зависимости от алкоголя еще до начала психотерапевтической работы, направленной на преодоление алкогольной анозогнозии по сравнению с КГ (50 человек, 86,2% vs. 7 человек, 16,3%; $p < 0,05$).

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%; $p<0,01$).

Изучение типа опьянения у больных ОГ установило высокую частоту психотических форм, которые были выявлены при клинико-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). 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 ($4,3\pm 0,7$ года и $6,1\pm 0,8$ года 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 ($3,1\pm 0,6$ года; $p=0,003$).

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 3). Таким образом, сочетание высокого уровня тревоги, нарушений мышления в структуре синдрома отмены алкоголя, атарактических 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 первичного шизотипического расстройства.

Таблица 3 – 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 атарактический	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

Исправленный R^2 модели = 0,886

1.4. Органическое поражение головного мозга (F06.82, F06.7): влияние на формирование и течение синдрома алкогольной зависимости.

По нашим данным (Веретило Л.В. и др., 2011), по основным социальным и демографическим показателям (уровень образования, трудовая занятость на момент включения в исследование, уровень дохода, семейный статус) значимых различий между больными изучаемых групп выявило не было, 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 значимо чаще, чем у КГ встречались факторы раннего поражения головного мозга – токсикоз второй половины беременности матери, недоношенность, осложненные роды, асфиксия плода, черепно-мозговые травмы (ЧМТ) (таблица 4).

Таблица 4 – Причины, обуславливающие наличие органического поражения головного мозга

Этиологический фактор	Больные со злокачественным течением СЗА		Больные с умеренно-прогредиентным течением СЗА	
	N	%	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

Этиологический фактор	Больные со злокачественным течением СЗА		Больные с умеренно-прогредиентным течением СЗА	
	N	%	N	%
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
ЧМТ тяжелой степени в анамнезе	2	4,2**	0	0

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

Возраст, в котором больные ОГ и КГ впервые попробовали алкоголь, и начало эпизодической алкоголизации существенно не различались (таблица 5). 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 (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристики формирования алкогольной зависимости

Клинико-динамические характеристики	Больные со злокачественным течением СЗА		Больные с умеренно-прогредиентным течением СЗА	
	M	SE	M	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

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

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.

В структуре СОА у больных со злокачественным течением СЗА (ОГ) в ОГ преобладал психический компонент (27 человек, 57 % vs 7 человек, 18% в КГ; $p < 0,01$) преобладание соматовегетативного компонента встречалось реже, чем в КГ (14 пациентов, 28% vs. 25 пациентов, 62%; $p < 0,01$).

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 6). 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 6).

Таблица 6 – Характеристики течения алкогольной зависимости

Параметры	Больные со злокачественным течением СЗА		Больные с умеренно-прогредиентным течением СЗА	
	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

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

** – $p < 0,01$.

Общее представление о структуре личности больных изучаемых групп дает тест Кеттелла. С целью выделения скрытых факторов в массиве данных, полученных в ОГ, 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).

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

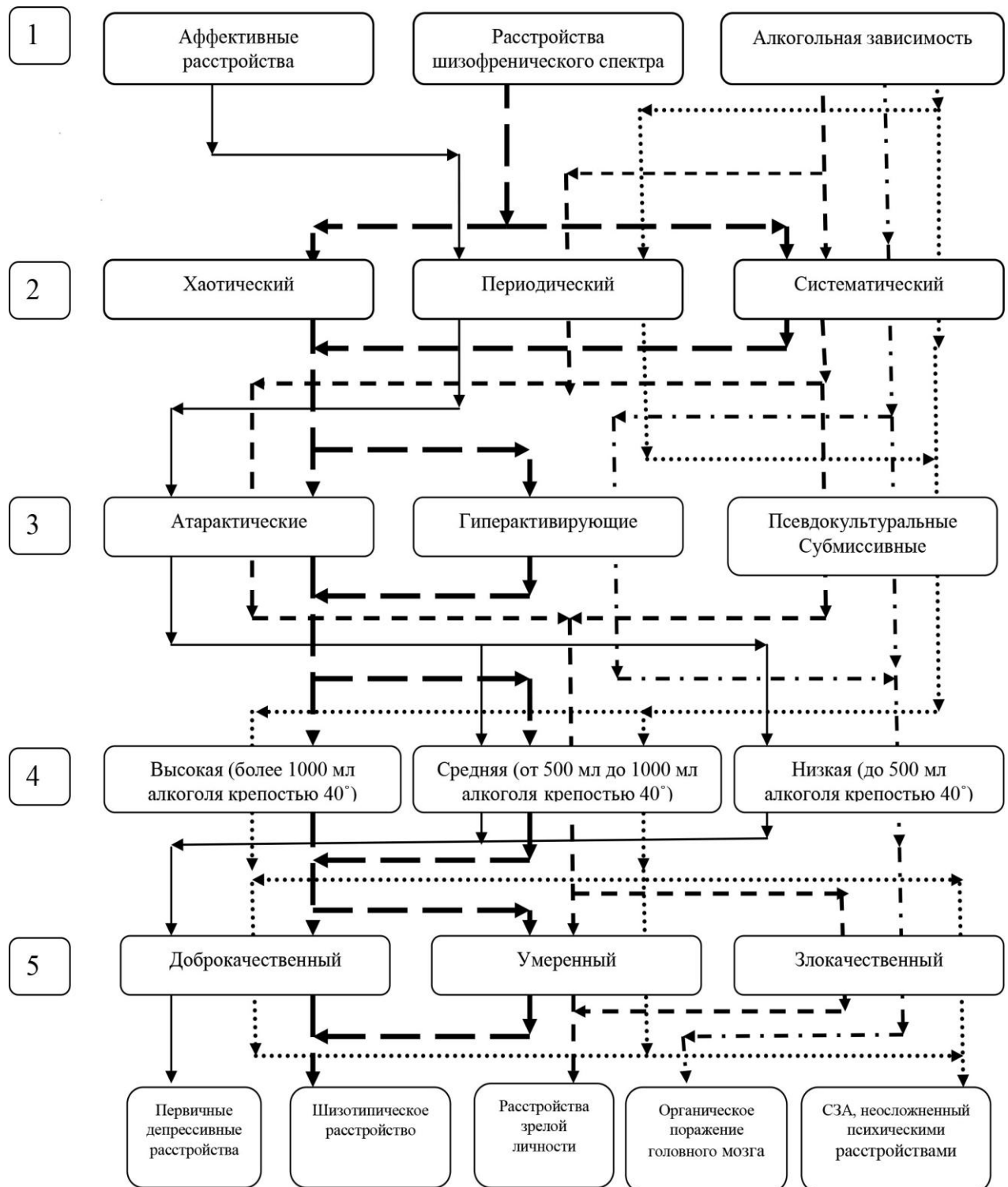
Спирмена $r = -0,89$, $p < 0,0001$) – для пациентов с высокими значениями ФЭ были характерны низкие значения ФА, и наоборот – пациенты с высокими значениями ФА имели низкие значения ФЭ.

Первая подгруппа (ФЭ) характеризовалась более 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 меньшей 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 $3,2 \pm 0,09$ балла и $1,8 \pm 0,2$ балла ($M \pm SE$) 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 ($p = 0,05$).

1.5. 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 2). 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.



1. Наследственная отягощенность. 2. Тип употребления алкоголя. 3. Инициальные мотивы алкоголизации. 4. Толерантность. 5. Тип течения алкогольной зависимости.

Рисунок 2 – Алгоритм дифференциальной диагностики

2. Качество ремиссии больных с синдромом алкогольной зависимости и предикторы длительности ремиссии алкогольной зависимости.

2.1. Оценка качества ремиссии у больных с СЗА, неосложненной психическими расстройствами.

Обследовано 88 больных. В статистическую обработку было включено 80 больных СЗА (3 человека переехали в другой город, 5 человек отказались от участия в исследовании), из них 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 АЗ у 31 больного СЗА (39%) был определен как умеренно-прогредиентный, у 49 человек (61%) был диагностирован выражено-прогредиентный тип течения СЗА. 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. Динамический анализ психометрических показателей на этапах становления ремиссии показал, что значимое улучшение психического состояния больных начиналось на 4–6 месяце поддержания ремиссии, однако, уровень ситуативной тревоги значимо не снижался на протяжении всего года сохранения ремиссии, оставаясь персистирующим симптомом (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика психометрических показателей в баллах в течение первого года ремиссии

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

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.

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 8).

Таблица 8 – Типологическая квалификация ремиссии на этапах ее становления

Тип ремиссии	Процент больных на различных сроках ремиссии (чел/%)		
	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%)*

Достоверность различий по сравнению с периодом 1-3 месяца (точный критерий Фишера):

* – $p < 0,001$.

2.2. Предикторы ремиссии у больных СЗА

Линейный регрессионный анализ показал, при сочетании быстрой редукции постабстинентных расстройств и высокой начальной установки на трезвость, общая длительность ремиссии больше (таблица 9).

Таблица 9 – 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

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 влиял комплекс факторов, определяющие меньшую тяжесть течения алкогольной зависимости (таблица 10).

Таблица 10 – 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 СЗА по анкете А.Г. Гофмана	-0,249
Изменение тяжести состояния (ШОКВ) на 3 месяца по сравнению с 1 месяцем ремиссии	-20,867
Динамика состояния (ШОКВ) на 3 месяца по сравнению с 1 месяцем ремиссии	-2,135

Исправленный R^2 модели = 0,761

Во втором полугодии наблюдения на сохранение ремиссии при СЗА также положительно влияли (логистический регрессионный анализ) такие индивидуальные факторы, как 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 11).

Таблица 11 – Логистическая регрессия, зависимая переменная: длительность ремиссии 12 и более месяцев

Предиктор длительности ремиссии	Коэффициент
Константа уравнения логистической регрессии	11,767
Общая клиническая оценка СЗА 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

Исправленный R^2 модели = 0,804

3. Фармакологическая стабилизация ремиссии у больных с синдромом алкогольной зависимости.

3.1. Стабилизация ремиссии у пациентов с СЗА, осложненным первичными депрессивными расстройствами.

3.1.1. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения эсциталопрама для стабилизации ремиссии у больных с СЗА, осложненным первичными депрессивными расстройствами.

Анализ основных социо-демографических и клиничко-анамнестических показателей (возраст, пол, занятость, давность формирования алкогольной зависимости, индекс тяжести зависимости) продемонстрировал отсутствие значимых различий исследуемых групп. В ОГ (группа больных, получавших эсциталопрам) мужчин было 22 (75,9%), женщин 7 (24,1%), средний возраст больных ОГ составил $43,9 \pm 1,1$ года, давность формирования СЗА $11,6 \pm 1,4$ года. В КГ (группа больных, получавших плацебо) мужчин было 25 человек (80,7%), женщин 6 (19,4%), средний возраст больных КГ составил $40,9 \pm 1,3$ года, давность формирования алкогольной зависимости $9,9 \pm 1,3$ года.

Различия между ОГ и КГ по показателям завершения программы лечения и рецидиву алкоголизма были статистически значимы. Программу лечения закончили в ремиссии в ОГ 34,4% (10 человек), у 34,5% (10 больных) наступил рецидив СЗА, 31% (9 больных) выбыли из исследования по другим (не связанным с основным заболеванием) обстоятельствам. В КГ закончили исследование в ремиссии всего 16,1% (5 человек), выбыло по рецидиву алкогольной зависимости – 64,5% (20 человек), 19,4% (6 больных) выбыли из исследования по другим

причинам ($p < 0,05$; ТКФ). Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера также продемонстрировали существенно лучшее удержание в программе лечения в группе больных, получавших эсциталопрам. Различия между основной группой и группой сравнения были статистически значимы (значимость различий по критерию хи-квадрат Мантеля-Кокса = 0,045).

Показатели ремиссии СЗА и употребления алкоголя. Суммарный процент дней употребления алкоголя, верифицированное методом ретроспективного анализа, в основной группе больных 36,9% от общей длительности исследования (31 день) был значимо меньше, чем в контрольной группе 54,8% от общей длительности исследования (46 дней) ($p < 0,05$; точный критерий Фишера). 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 статистически значимы. 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.

Динамика психометрических показателей. По данным дисперсионного анализа, достоверное снижение депрессии по шкале Монтгомери-Ашберг в ОГ произошло к 4-й неделе исследования, в то время как в группе сравнения (контрольной) – только к 7-й неделе. Достоверное снижение депрессии в ОГ по шкале депрессии Гамильтона произошло к 4-й 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. Данные, отражающие динамику уровня депрессии, представлены в таблице 12.

Уровень тревоги по шкале Гамильтона в ОГ статистически значимо отличался от исходных значений на 4-13 неделях исследования, в то время как в КГ – только на 12-13 неделях. Уровень тревоги по ШТГ в основной группе больных был достоверно ниже, чем в группе сравнения, на 5-11 неделях исследования (таблица 12). Достоверное снижение реактивной тревоги (РТС) и личностной тревожности (ЛТС) по шкале Спилбергера в ОГ больных происходило к 5-6 неделям лечения, и в последующие недели эти показатели оставались значимо ниже исходных. В КГ обе этих переменных снижались, однако в силу высокой межиндивидуальной вариабельности это снижение не достигало статистически достоверного уровня (таблица 12). Значимых различий между группами по данным показателям выявлено не было (таблица 12).

По данным ПШВА и ОКШВА в ОГ интенсивность влечения к алкоголю достоверно отличалась от исходных значений на 5-13 неделях исследования. В КГ, 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 по данным Пенсильванской шкалы влечения к алкоголю (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика психометрических показателей в процессе лечения

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

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): + – $p < 0,05$.

Общие показатели эффективности терапии. К концу курса лечения «очень значительное» или «значительное» улучшение по шкале ОКВ отмечалось у 34,5% (10 больных) у основной группы и у лишь у 9,8% (3 больных) контрольной группы ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). Исходно группы имели примерно одинаковые оценки по ШООФ (61,1±1,7 в ОГ; 61,4±1,1 в КГ). Через 1,5 месяцев (середина исследования) показатели общего функционирования в основной группе были значимо выше, чем в контрольной (74,3±2,7 против 62,2±4,3; $p < 0,05$, тест Манна-Уитни). Примерно такая же разница между основной и контрольной группой сохранялась к концу лечения (82,0±2,9 в основной группе; 71,7±6,5 в контрольной; $p = 0,1$), однако она не

достигала уровня статистической достоверности в связи с увеличением статистической ошибки средней, очевидно обусловленной снижением числа больных в группах к концу курса лечения.

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 (6,9%), а в контрольной – 1 (3,2%) (различия незначимы).

3.1.2. Простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения тразодона для стабилизации ремиссии у больных с СЗА, осложненной первичными депрессивными расстройствами.

Анализ анамнестических данных (демографических и клинических) продемонстрировал, что исследуемые группы больных (ОГ – больные, получавшие тразодон, КГ – больные, получавшие плацебо) значимо не различались по основным показателям (возраст, пол, давность формирования зависимости, индекс тяжести зависимости и др.). Из 30 больных ОГ мужчин было 21 человек (90%), женщин 9 (30%), средний возраст $41,3 \pm 1,56$ года, давность формирования СЗА $9,83 \pm 1,19$ года. В КГ было 25 (80,7%) мужчин и 6 (19,4%) женщин, средний возраст больных ОГ – $40,9 \pm 1,3$, давность формирования СЗА – $10,6 \pm 1,7$.

В основной группе больных программу лечения закончили в ремиссии 8 человек (26,7%), у 7 больных (23,3%) наступил рецидив СЗА, 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 человек (16,1%), 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. Значимость различий между основной группой и группой сравнения по критерию хи-квадрат Мантеля-Кокса $< 0,05$.

Показатели ремиссии СЗА и употребления алкоголя. Суммарная доля дней употребления алкоголя, верифицированное методом ретроспективного анализа, в ОГ больных (35,7%, 30 дней) было достоверно меньше, чем в КГ (54,8%, 46 дней) ($p < 0,05$; точный критерий Фишера). Средняя продолжительность ремиссии в ОГ ($5,3 \pm 0,84$ недель) была несколько выше, чем в КГ ($4,74 \pm 0,71$ 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.

Динамика психометрических показателей. 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-й неделе. Уровень депрессии по ШДМА в ОГ оставался достоверно ниже исходных значений с 3 по 12 неделю исследования, в то время как в КГ – только на 11 и 12 неделях исследования (таблица 13).

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.

Достоверное снижение депрессии в основной группе больных по шкале Гамильтона произошло к 3 неделе исследования, и в дальнейшем уровень депрессии оставался значимо ниже на протяжении всего периода исследования (таблица 13). 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 (таблица 13).

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

Уровень тревоги по шкале Гамильтона в ОГ снижался и статистически значимо отличался от исходных значений на 3 и 8-12 неделях исследования, в то время как в КГ – только на 12 неделе. Достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Уровень РТ в ОГ по шкале Спилбергера-Ханина снижался и достоверно отличался от исходных значений на 6-12 неделях лечения. В группе сравнения достоверных различий выявлено не было. Уровень тревоги в ОГ больных был достоверно ниже, чем в группе сравнения на 7 и 12 неделях исследования. Достоверное снижение ЛТ в основной группе больных по данному тесту выявлено на 7 и 9-12 неделях лечения. В КГ достоверных различий по отношению к исходному уровню не выявлено. Значимых различий между группами по данным показателям также выявлено не было (таблица 13).

Значимое снижение интенсивности влечения к алкоголю по ОКШВА в ОГ по сравнению с исходными значениями происходило на 3 и 6-12 неделях исследования. В КГ снижение интенсивности ПВА отмечалось на 2, 4, 6 и 12 неделях. Достоверных межгрупповых различий выявлено не было. По данным ПШВА в ОГ интенсивность влечения к алкоголю снижалась и достоверно отличалась от исходных значений на 6-12 неделях исследования. В КГ изменения не были статистически значимыми. Достоверных межгрупповых различий по этому показателю выявлено не было (таблица 13).

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% (5 больных), а в контрольной – 3,2% (1 больной) ($p = 0,1$, различия незначимы). Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Таблица 13 – 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
ШДМА	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
ШДГ	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
ШТГ	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
ШДЗ	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
ЛТС	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
РТС	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
ПШВА	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
ОКШВА	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
ВАШВА	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

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): + – $p < 0,05$.

3.2. Стабилизация ремиссии у пациентов СЗА, неосложненной психическими расстройствами.

3.2.1. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения баклофена для стабилизации ремиссии у больных с СЗА.

Исследуемые группы больных значимо не различались по основным анамнестическим и клиническим показателям таким, как возраст, половой состав, давность формирования зависимости, и др. В ОГ мужчин было 12 (75%), женщин 4 (25%), средний возраст $46,00 \pm 2,43$

года, давность СЗА $11,00 \pm 1,55$ года. В КГ было 14 мужчин (87,5%) и 2 женщины (12,5%), средний возраст больных КГ составил $44,00 \pm 2,12$ года, давность СЗА – $12,56 \pm 1,94$ года.

В ОГ больных программу лечения закончили в ремиссии 6 (37,5%) человек, у 8 больных (50%) наступил рецидив СЗА, и еще 2 (12,5%) больных выбыли из исследования по другим (не связанным с основным заболеванием) обстоятельствам. В КГ 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, хотя различия между основной группой и группой сравнения не были статистически достоверны (значимость различий по лог-ранк критерию Мантеля-Кокса для события «рецидив» – 0,651, а для события «выбывание по любой причине» – 0,656). Средняя продолжительность ремиссии в ОГ ($8,6 \pm 0,9$ недель) значимо не отличалась от таковой в КГ ($7,4 \pm 1,0$; $p=0,66$). 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.

Как видно из таблицы 14, 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 (таблица 14), следует отметить тенденцию к меньшему потреблению алкоголя в группе баклофена, приближающуюся на второй неделе исследования к уровню статистической значимости (достоверность различий в количестве дней тяжёлого пьянства за неделю $p=0,073$, а в количестве потреблённых грамм чистого этанола за неделю $p=0,085$). Кроме того, показатели количества потреблённых 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.

Таблица 14 – Динамика показателей потребления алкоголя

Визиты	Количество дней трезвости за неделю		Количество дней тяжёлого пьянства за неделю	
	Вид терапии		Вид терапии	
	плацебо	баклофен	плацебо	Баклофен
Неделя 0	$4,3 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,4$
Неделя 1	$6,9 \pm 0,1^+$	$6,9 \pm 0,1^+$	$0,1 \pm 0,1^+$	$0,0 \pm 0,0^+$
Неделя 2	$5,8 \pm 0,7^+$	$6,9 \pm 0,1^+$	$1,3 \pm 0,7^*$	$0,0 \pm 0,0^{*+}$
Неделя 3	$6,8 \pm 0,2^+$	$6,5 \pm 0,5^+$	$0,2 \pm 0,2^+$	$0,5 \pm 0,5^+$
Неделя 4	$6,0 \pm 0,7^+$	$6,5 \pm 0,5^+$	$0,9 \pm 0,6^+$	$0,8 \pm 0,6^+$
Неделя 5	$6,7 \pm 0,3^+$	$7,0 \pm 0,0^+$	$0,3 \pm 0,3^+$	$0,0 \pm 0,0^+$
Неделя 6	$6,3 \pm 0,6^+$	$6,8 \pm 0,2^+$	$1,3 \pm 0,8$	$0,2 \pm 0,2^+$
Неделя 7	$7,0 \pm 0,0^+$	$6,1 \pm 0,7^+$	$0,0 \pm 0,0^+$	$0,9 \pm 0,7^+$
Неделя 8	$5,9 \pm 0,7$	$5,7 \pm 0,9$	$1,1 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,9$
Неделя 9	$6,3 \pm 0,6$	$6,9 \pm 0,1^+$	$0,8 \pm 0,6$	$0,0 \pm 0,0^+$
Неделя 10	$7,0 \pm 0,0^+$	$6,6 \pm 0,4^+$	$0,0 \pm 0,0^+$	$0,3 \pm 0,3^+$
Неделя 11	$7,0 \pm 0,0^+$	$6,2 \pm 0,8^+$	$0,0 \pm 0,0^+$	$0,3 \pm 0,3^+$
Неделя 12	$7,0 \pm 0,0^+$	$7,0 \pm 0,0^+$	$0,0 \pm 0,0^+$	$0,0 \pm 0,0^+$

1. Значения показателей представлены в виде среднее \pm 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 ($p < 0,1$).

Динамика психометрических показателей. В процессе лечения интенсивность тревоги и депрессии по всем шкалам значимо снижалась в обеих группах относительно исходных значений (таблица 15). 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 15).

Таблица – 15 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*	36,4 ±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 ±,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 ± ,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*	
ШДМ А	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*	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*	

1. Значения показателей представлены в виде среднее \pm 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 «*».

В процессе лечения интенсивность влечения к алкоголю по всем шкалам значимо снижалась в обеих группах относительно исходного уровня. Статистически значимых различий в динамике влечения к алкоголю между группами больных, получавших баклофен и плацебо, ни по одной из трёх использованных в данном исследовании шкал выявлено не было (таблица 16).

Таблица 16 – 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

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. Статистически значимые различия по отношению к исходным значениям внутри группы ($p < 0,05$) отмечены «*».

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).

3.2.2. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения прегабалина для лечения СЗА.

По основным социо-демографическим и клиническим характеристикам различий между группами не выявлено. В ОГ мужчин – 38 человек (76%), женщин – 12 (24 %), средний возраст $43,00 \pm 1,27$ года, давность СЗА $14,26 \pm 1,1$ года. В КГ мужчин было 45 человек (90%) и женщин 5 человек (10%), средний возраст $45,92 \pm 1,4$ года, давность формирования СЗА $13,00 \pm 1,94$ года.

Первичные показатели эффективности – удержание в программе терапии. Доля больных, завершивших программу лечения, в группе прегабалина была значимо больше в группе прегабалина по сравнению с КГ: 50% vs. 24% ($p = 0,012$, ТКФ). Анализ выживаемости Каплана-Мейера показал значимо более высокие показатели удержания больных в программе лечения (более низкие уровни рецидива и выбывания из исследования) в группе прегабалина (медиана (ДИ) = 2 (10,4–13,6) недель в группе прегабалина vs. 6 (4,5–7,5) в группе плацебо, Log Rank Mantel-Cox тест = 0,005). Средняя продолжительность участия в программе терапии в группе прегабалина также была выше: $9,1 \pm 0,5$ недель vs. $7,1 \pm 0,5$ недели в группе плацебо ($p = 0,005$).

Вторичные показатели эффективности – потребление алкоголя. Дисперсионный анализ по методу общей линейной модели продемонстрировал значимый эффект группы на уровень потребления алкоголя (УПА) (граммы алкоголя в день) ($F = 0,2$; $p = 0,01$) с более низким УПА в группе прегабалина на 3, 4, 5 и 7 неделях. Кроме того, количество дней тяжёлого пьянства

(КДТП) было больше в группе плацебо на 3-7 и 9 неделях ($F=7,9$; $p=0,05$). Среднее КДТП на одного больного за период участия в исследовании в группе прегабалина было меньше ($3,6\pm0,7$ vs. $6,4\pm0,8$; $p=0,009$), а среднее количество дней трезвости – больше ($55,9\pm3,6$ vs. $40,0\pm3,3$; $p=0,001$).

Не было зарегистрировано значимых различий в уровне ГГТ, однако, отмечалась тенденция эффекта группы (плацебо vs. прегабалин), немного не достигавшая уровня статистической значимости ($F=3,1$; $p=0,079$). В динамике психометрических показателей значимых различий также установлено не было, они оставались на стабильно низком уровне в обеих группах в течение всего исследования, что, вероятно объясняется особенностью исследуемой выборки – в исследование включались пациенты алкогольной зависимостью, неосложненной психическими расстройствами.

Частота нежелательных явлений была выше в основной группе (20% vs. 8%; $p=0,09$), однако все нежелательные явления были умеренно выражены, проходили самостоятельно и не требовали какой-либо терапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями были сонливость, головная боль и астения.

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, 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, значимо 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, значимо 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. Рекомендуются использовать предложенные анамнестические и клинические дифференциально-диагностические признаки коморбидных первичных и вторичных психических расстройств для их своевременной диагностики и лечения.

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, для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива СЗА, а также для коррекции депрессивных и тревожных расстройств.

5. Рекомендуются использование прегабалина в комплексной терапии алкогольной зависимости, неосложненной психическими расстройствами, для профилактики рецидивов СЗА и снижения уровня потребления алкоголя.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи, опубликованные в журналах, определенных перечнем ВАК

1. Рыбакова К.В. Алкогольная зависимость и коморбидная аффективная патология / К.В. Рыбакова, Т.Г. Рыбакова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – №2 том I (39) – С.130-133
2. Рыбакова К.В. Клинические варианты злокачественного течения алкогольной зависимости / Л.В. Веретилло, А.В. Трусова, О.Ф.Ерышев, К.В. Рыбакова, С.П. Ерошин, Е.М. Крупицкий // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2011. – №4. – С.14-20.
3. 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 им. В.М. Бехтерева. – 2012. – №4. – С.63-72.
4. Рыбакова К.В. 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 им. С.С. Корсакова – 2011. – том III., Вып. 2. – С.14-20.
5. Рыбакова К.В. 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, А.С. Киселев, В.А. Бернцев, М.Н. Торбан, С.П. Ерошин, О.Ф. Ерышев // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2012. – №1. – С.29-37.
6. Рыбакова К.В. Клинические характеристики коморбидных состояний при сочетании малопрогредиентной шизофрении и алкогольной зависимости / О.Ф. Ерышев, Т.Ю. Тульская, К.В. Рыбакова, С.П. Ерошин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2012. – №4. – С.32-40.
7. Рыбакова К.В. Влияние коморбидных хронических депрессивных расстройств на формирование и течение алкогольной зависимости / К.В. Рыбакова, Т.Г. Рыбакова, Н.Г. Незнанов, О.Ф. Ерышев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – т.113, выпуск 2 Алкоголизм – №6. – 2013. – С.27-33.

8. Рыбакова К.В. Предикторы длительности ремиссий алкогольной зависимости у больных с различным качеством ремиссий / К.В. Рыбакова, Л.А. Дубинина, Т.Г. Рыбакова, А.С. Киселев, Н.Г. Незнанов, Е.Ю. Зубова, Е.М. Крупицкий // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2014. – №3. – С.31-37.

9. Рыбакова К.В. 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, Ю.В. Алексеева, В.А. Бернцев, Е.И. Чехлатый, Е.Ю. Зубова, Ю.В. Попов, Н.Г. Незнанов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2015. – №6. – С.53-62.

10. Рыбакова К.В. Особенности эмоциональных и невротоподобных расстройств при разных вариантах алкогольной анозогнозии / А.У. Тархан, С.П. Ерошин, Н.Г. Незнанов, Е.Ю. Зубова, Ю.В. Попов, Е.И. Чехлатый, Н.В. Семенова, К.В. Рыбакова // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2015. – №2. – С.78-85.

11. Рыбакова К.В. Функциональные асимметрии головного мозга и клинические особенности алкоголизма / А.У. Тархан, Г.А. Нежданов, Е.Ю. Зубова, Ю.В. Попов, Е.И. Чехлатый, Н.Г. Незнанов, К.В. Рыбакова, Е.М. Крупицкий // Неврологический вестник – 2016. – Т.XLVIII, вып. 1. – С.42-53.

12. Рыбакова К.В. Связь особенностей межполушарной асимметрии головного мозга с нарушением высших психических функций у больных алкоголизмом / А.У. Тархан, Г.А. Нежданов, Е.Ю. Зубова, Ю.В. Попов, Е.И. Чехлатый, Н.Г. Незнанов, К.В. Рыбакова, Е.М. Крупицкий // Неврологический вестник имени В.М. Бехтерева. – 2016. – Т.XLVIII, вып. 3. – С.44-55.

13. Рыбакова К.В. Влияние особенностей межполушарной асимметрии головного мозга и типа мозговой дефицитарности на эмоциональные расстройства и алекситимию при алкогольной зависимости / А.У. Тархан, Г.А. Нежданов, А.А. Дроздов, Е.Ю. Зубова, Н.В. Семенова, Е.И. Чехлатый, Н.Г. Незнанов, К.В. Рыбакова, Е.М. Крупицкий // Обзорение психиатрии и клинической психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – №4. – С.59-65.

14. Рыбакова К.В. Хронические расстройства настроения и алкогольная зависимость / К.В. Рыбакова // Вопросы наркологии. – 2017. – №6. – С.101-103.

15. Рыбакова К.В. Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для лечения синдрома зависимости от алкоголя / Е.М. Крупицкий, К.В. Рыбакова, Е.П. Скурат, А.Д. Михайлов, Н.Г. Незнанов // Вопросы наркологии. – 2017. – №8 – С.81-82.

16. Rybakova K. V. Efficacy and safety of the use of baclofen in the treatment of alcohol dependent (A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study) / Е.М. Krupitskii, K.V. Rybakova, A.S. Kiselev, Y.V. Alekseeva, V.A. Berntsev, E.I. Chekhlatyi, E.Y. Zubova, Y.V. Popov, N.G. Neznakov // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2017. – V.47. – № 2. – P.153-162.

17. Рыбакова К.В. Хронические расстройства настроения и алкогольная зависимость // Вопросы наркологии. – 2017. – №6(154). – С.101-103.

18. Рыбакова К.В. Модуляция систем ГАМК и глутамата как перспективная фармакологическая мишень патогенетической терапии алкогольной зависимости: возможности фармакогенетического анализа на основе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования / А.О. Кибитов, В.М. Бродянский, К.В. Рыбакова, Е.М. Крупицкий // Вопросы наркологии. – 2018. – №1 (161). – С.48-86.

19. Рыбакова К.В. Алгоритм диагностики коморбидных психических расстройств при алкогольной зависимости / К.В. Рыбакова // Вопросы наркологии. – 2018. – №1 (161). – С.18-28.

20. Рыбакова К.В. Диагностика коморбидных синдрому зависимости от алкоголя хронических депрессивных расстройств // Вопросы наркологии. – 2018. – №5(165). – С.92-94.

21. Рыбакова К.В. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином – модулятором систем ГАМК и глутамата / А.О. Кибитов, В.М. Бродянский, К.В. Рыбакова, М.Г. Соловьев, Е.П. Скурат, Н.А. Чупрова, А.Е. Николишин, Е.М. Крупицкий // Вопросы наркологии. – 2018. – №10-11(170). – С.101-150.

22. Рыбакова К.В. Фармакогенетический анализ эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином: анализ межгенного взаимодействия // Наркология. – 2019. – Том18. – №3. – С.33-52.

Методические пособия

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

24. Рыбакова К.В. Применение методов ранней диагностики и профилактики аффективных расстройств у пациентов общесоматической сети, злоупотребляющих алкоголем // НИПНИ им. В.М.Бехтерева; соавт.-сост. Попов А.П., Крупицкий Е.М. – СПб, 2012г. – 20с.

25. Рыбакова К.В. Клинические и социально-психологические критерии оценки реадaptации больных алкогольной зависимостью на этапах становления ремиссии // НИПНИ им. В.М.Бехтерева; соавт.-сост. Дубинина Л.А., Рыбакова Т.Г., Бакман И.Ю., Ерышев О.Ф., Крупицкий Е.М. – СПб, 2012г. – 40с.

Другие научные публикации

26. Рыбакова К.В. Простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения тразодона для коррекции аффективных расстройств у больных с алкогольной зависимостью в ремиссии / Ериш С.М., Рыбакова К.В., Крупицкий Е.М. // Тезисы междисциплинарной конференции с международным участием «Мир аддикций: химические и нехимические зависимости, ассоциированные психические расстройства» СПб: 2012. – С.46.

27. Рыбакова К.В. Многомерная оценка качества ремиссии у больных алкогольной зависимостью / Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Киселев А.С., Крупицкий Е.М. // Тезисы междисциплинарной конференции с международным участием «Мир аддикций: химические и нехимические зависимости, ассоциированные психические расстройства» СПб: 2012. – С.114.

28. Рыбакова К.В. Простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения тразодона для коррекции аффективных расстройств у

больных с алкогольной зависимостью / Е.М. Крупицкий, С.М. Ериш, К.В. Рыбакова, А.С. Киселев, В.А. Бернцев, М.Н. Торбан, С.П. Ерошин, О.Ф. Ерышев // Новости медицины и фармации – 2013. - №4 (469). – С.5-12.

29. Рыбакова К.В. Факторы, оказывающие влияние на длительность ремиссии у больных алкогольной зависимостью с различным качеством ремиссии / Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Рыбакова Т.Г., Киселев А.С., Крупицкий Е.М. // Тезисы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» 14-17 мая 2014, С.-Петербург, С.623-625.

30. Rybakova K.V. A double blind placebo controlled randomized pilot trial of pregabalin for alcohol dependence / Krupitsky E.M., Rybakova K.V., Kiselev A., Skurat E // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2014. – V. 38, Suppl 1. – P.213A.

31. Rybakova K.V. A double blind placebo controlled randomized trial of pregabalin for alcohol dependence: interim analysis / Krupitsky E.M., Rybakova K.V., Skurat E., Kiselev A. // Abstract Book, XVI World Congress of Psychiatry. – Madrid, 2014. - VOL. 1, TOPIC 2: Addiction. – P.257.

32. Rybakova K. A double blind placebo controlled randomised trial of pregabalin for alcohol dependence: Interim analysis. / Krupitsky E., Rybakova K., Skurat E., Kiselev A. // European Neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 24, Suppl. 2. – S.663-664.

33. Рыбакова К.В. Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности прегабалина для лечения зависимости от алкоголя: результаты промежуточного анализа. / Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Михайлов А.Д., Скурат Е.П., Киселев А.С. // Материалы XVI съезда психиатров России. – Казань, 2015. – С.400-401.

34. Рыбакова К.В. Оценка субъективного восприятия качества жизни у больных алкогольной зависимостью с различным качеством ремиссии / Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Киселев А.С., Крупицкий Е.М. // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Наука и практика российской психотерапии и психиатрии: достижения и перспективы развития» – СПб, 2016. – С.66.

35. Rybakova K. V. A single-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of trazodone for the treatment of affective disorders in alcohol-dependent patients in early remission / E. M. Krupitsky, S. M. Yerish, K. V. Rybakova, A. S. Kiselev, V. A. Berntsev, M. N. Torban, T. Galankin, O. F. Eryshev // Psychopathology and Addiction Medicine. – 2016. – 1.1. – P.11-18.

36. Рыбакова К.В. Влияние устойчивых (хронических) расстройств настроения на формирование и течение алкогольной зависимости / К.В. Рыбакова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. – 2017. – С.334-335.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШВА – визуально-аналоговая шкала влечения к алкоголю
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
КГ – контрольная группа
КДТП – количество дней тяжелого пьянства
КЖ – качество жизни
КПШ – краткая психиатрическая шкала
ЛТС – личностная тревожность по шкале Спилбергера
МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра
ОГ – основная группа
ОКШВА – обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю
ПАЗ – шизотипическое расстройство, дебютировавшие после формирования синдрома зависимости от алкоголя
ПШЗ – шизотипическое расстройство, дебютировавшее до формирования алкогольной зависимости
ПШВА – Пенсильванская шкала влечения к алкоголю
РЛ – расстройства зрелой личности
РТС – реактивная тревога по шкале Спилбергера
СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности
СЗА – синдром зависимости от алкоголя
СОА – синдром отмены алкоголя
ТКФ – точный критерий Фишера
УПА – уровень потребления алкоголя
ФА – фактор астеничности
ФЭ – фактор эксплозивности
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ШДГ – шкала депрессии Гамильтона
ШДМА – шкала депрессии Монгомери-Ашберга
ШОКВ – шкала общего клинического впечатления
ШООФ – шкала оценки общего функционирования
ШТГ – шкала тревоги Гамильтона
NIAAA – National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
PANSS – шкала оценки позитивных и негативных симптомов