

Обобщая полученные результаты с точки зрения системного подхода, мы можем сделать следующий вывод: ремиссия - это часть алкогольной системы, ремиссионные изменения личности являются следствием преморбидных и ситуационных факторов. При удлинении ремиссии роль ситуационных факторов снижается, преобладают личностные отклонения, которые имеют у больных алкоголизмом общие "ремиссионные" особенности, проявляющиеся в усилении тормозимых черт характера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкоголизм: Руководство для врачей./Под ред. Г.В. Морозова, Н.Н. Иванца. - М., 1983.
2. Волков П.П. и др. Системный подход и психиатрия. - Минск, 1976.
3. Иванец Н.Н., Нойман И. Алкоголизм. / Руководство по психиатрии. - М., 1988.
4. Лисицын Ю.П., Сидоров П.И. Алкоголизм. Медико-социальные аспекты.: Руководство для врачей. - М., 1990.
5. Ураков И. Г., Куликов В. В. Хронический алкоголизм. - М., 1977.

6. Шайдукова Л.К. Нервно-психические расстройства у больных алкоголизмом в период длительных ремиссий: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1988.

7. Шайдукова Л.К. Супружеский алкоголизм. / Метод. реком. - Казань, 1991.

8. Шайдукова Л.К. Особенности формирования и течения алкоголизма у женщин : Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - М., 1996.

Поступила 28.08.00.

REMISSION DISORDERS IN PATIENTS WITH ALCOHOLISM

L.K. Shaidukova

S u m m a r y

In examining patients with long-term (more than three years) remission by the massive statistical sample method (data for five years) the boundary psychic disorders, which were divided into hypochondrical, abessive - phobic, paranoiac and asthenic variants, are revealed in 150 patients. Thus remission is a part of alcohol system, remission changes of a person are the result of premorbid and situation factors. In prolonged remission the role of situation factors decreases, personal deviations prevail, which in patients with alcoholism have common "remission" peculiarities manifesting themselves in enhancing inhibitory character features.

УДК 616.89—008.441.13—085.009.624

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ АНАЛЬГЕТИКАМИ ПРИ КУПИРОВАНИИ АЛГИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ГЕРОИНОВОЙ НАРКОМАНИЕЙ

В.В. Яковлев

Республиканская психиатрическая больница (главврач — Ф.Ф. Гатин) МЗ РТ, кафедра клинической фармакологии (зав - проф. Л.Е. Зиганшина), кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии (зав. - проф. А.М. Карпов) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

Психопатологическая структура синдрома зависимости при героиневой наркомании включает в себя целый симптомокомплекс абстинентных явлений. Сложные переплетения и взаимное влияние друг на друга отдельных симптомов создают пеструю клиническую картину. В основе этой картины лежат сложные нарушения механизмов регуляции почти всех основных медиаторных систем, в частности катехоламиновой, дофаминовой и опиоидной, которые участвуют в механизме боли, эмоциональных, мотивационных процессах и поведенческих реакциях человека.

Болевой синдром является звеном в патологической цепи развития наркомании.

В формировании наркотического пристрастия, приводящего к разрушению личности, участвует, наравне с психотическими, соматовегетативными нарушениями, и болевой синдром. Поэтому поиск эффективных болеутоляющих средств, которые сами не вызывают привыкания, привлекает интерес к различным группам современных анальгетиков от преимущественно периферического действия (НПВС) до средств центрального действия (агонисты опиоидных рецепторов, опиоидные анальгетики со смешанным действием), включая препараты различных фармакологических групп с анальгетическим эффектом. Кеторолак - представитель

новых “селективных” НПВС с сильным анальгетическим потенциалом, занимает одно из ведущих мест в борьбе с болью. Он не обладает побочными эффектами, характерными для препаратов центрального действия, но по силе обезболивающего эффекта сопоставим с ними, широко применяется во многих отраслях медицины, включая хирургию, терапию, стоматологию и офтальмологию. Однако в доступной литературе сведений о сравнительной эффективности кеторолака и других анальгетиков для купирования болевого синдрома у больных наркоманией мы не встретили.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности применения частичного агониста опиоидных рецепторов трамадола и двух представителей НПВС — метамизола и кеторолака в комплексной лечебной программе при снятии абстиненции у больных героиновой наркоманией.

Были изучены результаты лечения 54 мужчин, страдающих героиновой наркоманией, по 61 истории болезней (несовпадение количества историй болезней числу больных объясняется повторным поступлением некоторых из них за время исследования). Все больные проходили курс лечения на базе стационарных отделений Республиканской психиатрической больницы МЗ РТ в 2000—2001 г. Средний возраст больных составил 27,37 0,70 года (от 18 до 42 лет). 32 (52,4%) пациента имели среднее образование, 23 (37,7%) — среднее специальное и 6 (9,8%) — высшее. Длительность употребления героина до полугода была у 2 больных, от 6 месяцев до года — у 14 (22,9%), от одного года до 3 лет — у 40 (65,6%), от 3 до 5 лет — у 4 (6,5%) и более 5 лет — у одного (1,8%). Из обследования исключали больных, у которых зависимость от героина сочеталась с зависимостью от других средств, а также больных с выраженной соматической патологией и какими-либо нарушениями деятельности почек. Средняя доза героина, используемого больными, составляла 0,51 0,046 г/сут (от 0,18 до 2,0 г/сут). Учитывали время от употребления последней дозы наркотика до госпитализации, так как от этого могли зависеть степень и выраженность болевых ощущений и характер развития абстиненции. Это время составило от 3 до 6 часов у 2 больных, от 6 до 12 часов — у 30 и от 12 часов до одних суток — у 29. Выраженность болевого синдрома и эф-

фективность его купирования в течение 7 дней оценивали по шкале регресса алгического синдрома [3], где 0 — отсутствие боли; 1 — слабая боль; 2 — умеренная; 3 — сильная. Исследовали как выраженность и длительность течения алгического синдрома в сутках, так и влияние на него изучаемых препаратов. Учитывали быстроту и полноту его редукции. В комплексной психофармакотерапии использовали стандартную схему: нейролептики (хлорпромазин в суточных дозах от 0,2 до 0,35 г в/м, галоперидол от 0,006 до 0,015 г внутрь или в/м), бензодиазепины (диазепам от 0,05 до 0,08 г в/м и в особых случаях феназепам от 0,008 до 0,012 г в/м). Дозы подбирали в соответствии с индивидуальной переносимостью данных препаратов.

Больные были рандомизированы на 3 группы. В 1-й группе у 15 больных на фоне комбинированного психофармакологического лечения применяли трамадол (трамал, “Grünenthal”) в дозах 150 — 300 мг в сутки в/м. Во 2-й группе 37 больных был назначен кеторолак (кетанов, “Ranbaxy”) в дозах 60-90 мг в сутки в/м. В 3-й (контрольной) группе у 9 больных использовали метамизол (анальгин, “ICN”) в дозе до 3 г в сутки в/м. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Analysis. В качестве статистических критериев использовали как параметрические (критерий t Стьюдента), так и непараметрические знаково-ранговый критерий Вилкоксона и U-критерий Манна—Уитни для уровня значимости $P \leq 0,05$.

При поступлении средняя выраженность болевого синдрома у больных составляла 2,9 0,050 (от одного балла у одного больного до 3 у 59 больных). По интенсивности болевого синдрома (далее ИБС) группы больных, получавших различные анальгетики, и без обезболивания были однородными ($P > 0,1$). У больных, леченных кеторолаком, доза героина при поступлении составляла 0,49 0,061 г/сут (от 0,18 до 1,8), у леченных трамадолом — 0,61 0,123 г/сут (от 0,18 до 2,0), метамизолом — 0,43 0,105 г/сут (от 0,25 до 1,0). ИБС при поступлении не зависела от дозы героина ($P > 0,1$), возраста ($P > 0,1$), времени введения последней дозы перед поступлением ($P > 0,1$), сроков употребления наркотиков ($P > 0,1$). Данные о ИБС по дням в различных группах больных представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Таблица 1

Интенсивность болевого синдрома в различных группах больных во время лечения (М ± m)												
Препараты	Дни лечения											
	1-й		2-й		3-й		4-й		5-й		6-й	
Кеторолак (n=37)	2,86	0,057	1,57	0,120**	0,98	0,119**	0,46	0,083**	0,14	0,057**	0,03	0,027**
Трамадол (n=15)	2,67	0,159	2,07	0,188*	1,47	0,171**	0,87	0,223**	0,20	0,111**	0,13	0,094**
Метамизол (n=9)	2,86	0,143	2,71	0,199	2,29	0,199	1,57	0,398	1,29	0,388	0,86	0,282

* $P < 0,05$, ** $P < 0,005$ в сравнении с контролем. То же в табл. 2.

Таблица 2

Динамика интенсивности болевого синдрома в различных группах больных во время лечения (М ± m)												
Препараты	Дни лечения											
	1—2-й		2—3-й		3—4-й		4—5-й		5—6-й			
Кеторолак (n=37)	0,45	0,041**	0,39	0,065	0,39	0,073	0,35	0,080	0,14	0,057		
Трамадол (n=15)	0,17	0,104*	0,24	0,121	0,33	0,130	0,50	0,124	0,13	0,094		
Метамизол (n=9)	0,05	0,051	0,14	0,072	0,31	0,190	0,19	0,154	0,21	0,109		

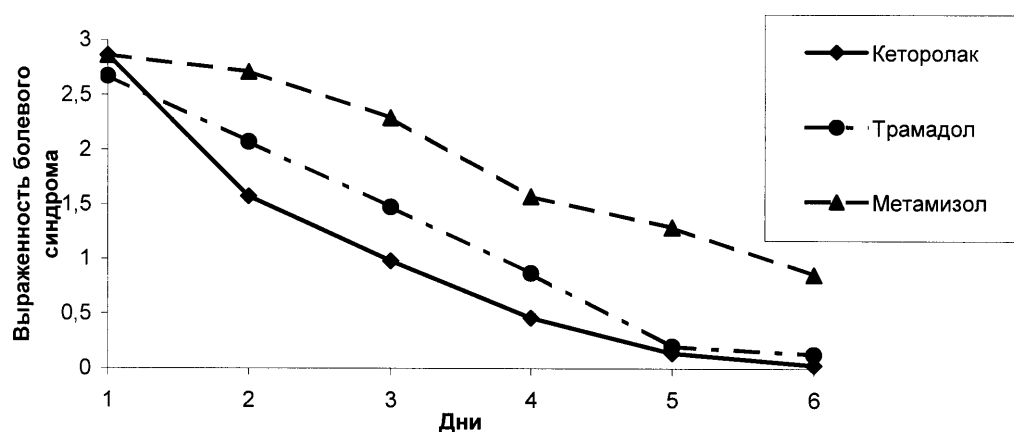


Рис. 1. Интенсивность болевого синдрома у больных на фоне приема различных анальгетиков.

С нашей точки зрения, интересен еще один показатель - динамика интенсивности болевого синдрома (далее ДИБС), который определяет угол наклона кривых болевого синдрома в процессе лечения (рис. 1). Показатели ДИБС представлены в табл. 2.

В 7 случаях проследили и сравнили действие изучаемых препаратов на одних и тех же больных при повторном их поступлении за период исследования путем помещения таких больных в разные группы. В одном случае удалось наблюдать больного при четырехкратном поступлении с помещением его в первые три госпитализации во 2-ю группу, а затем в контрольную (рис. 2В). У двух больных, не вошедших ни в одну из групп, в ходе лечения была произведена смена анальгетика. У одного больно-

го в процессе лечения метамизол был заменен на 3-й день кеторолаком, а у другого, получавшего кеторолак, последний по желанию больного (без объективных показаний) был отменен и в дальнейшем у него анальгетики не применялись (рис. 2 А, Б).

С учетом того, что ИБС во всех трех группах не зависела от дозы наркотика, времени его введения и других факторов, а базовая терапия нейролептиками и транквилизаторами была одинаковой, можно констатировать связь изменений ИБС с приемом анальгетиков. Результаты исследования показали, что кривые ИБС в группах, получавших трамадол и кеторолак, проходят при достоверно низких значениях выраженности болевого синдрома по сравнению с таковыми в контрольной группе, практически

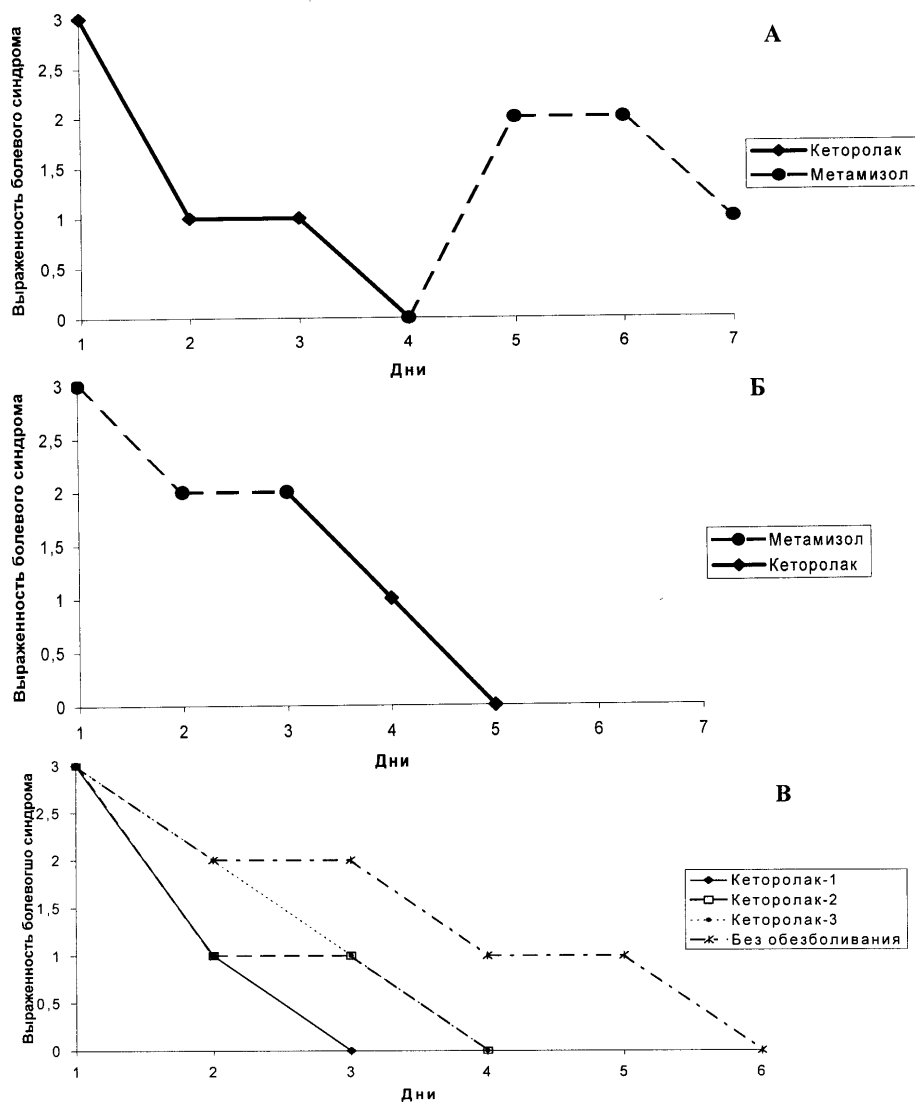


Рис. 2. Графическое представление эффективности действия анальгетиков: А — ИБС у больного, получавшего кеторолак в 1-3-й дни с последующим переходом на метамизол с 4-го дня; Б — ИБС у больного, получавшего метамизол, с переходом на кеторолак с 3-го дня лечения; В — ИБС у больного с четырехкратной госпитализацией на фоне приема анальгетиков и без обезболивания.

полностью редуцируя болевой синдром к 5—6-му дню. При анализе кривых ИБС сравниваемых групп было выявлено, что угол наклона кривых ИБС в группе больных, получавших кеторолак, в 1—2-й дни имел достоверно большие значения, нежели в остальных группах. Это указывает на быстроту изменений болевого синдрома. Однако ко 2—3-му дням угол наклона всех кривых выравнивался. Сама кривая группы, получавшей кеторолак, пролегает при более благоприятно низких значениях выраженности болевого синдрома до 4-го дня, а затем сливается с кривой группы, леченной трама-

дом. Характеризуя кривую ИБС группы, леченной метамизолом, мы должны отметить, что ее направленность (угол наклона) и значения ИБС (высота кривой) остаются достоверно значимыми и к 6-му дню. На 7-й день лечения слабый болевой синдром сохранялся лишь у одного больного в группе, получавшей трамадол, и у 2 — метамизол.

На наш взгляд, полученные результаты можно объяснить следующим. Известно, что болевые ощущения воспринимаются специальными болевыми рецепторами-ноцицепторами, расположенными в коже, мышцах, внутренних

органах и т. д. Существуют ряд эндогенных веществ — медиаторов боли (тканевых, плазменных, выделяющихся из нервных окончаний), а также “центральная часть”, воспринимающая болевые ощущения, - антиноцептивная система. Последняя представлена сегментарным и центральным уровнями контроля, в которых задействованы как опиоидная, симпато-адреналовая, серотониновая, так и дофаминовая и ГАМК-эргическая системы [1, 2]. От их состояния, четкого взаимодействия и паритета зависит болевая чувствительность организма. Описание больными характера болевых ощущений, их локализаций дает основание предположить, что при героиновой наркомании затронуты все уровни образования боли. Больные испытывали характерные боли в мышцах, пояснице, крупных суставах, где расположены ноцицепторы; в то же время характер их описания носил вычурный, сенестопатический характер (затруднялись в описании четкой локализации и характера боли).

Действие нейролептиков и транквилизаторов, используемых в комплексной терапии, направлено на нейромедиаторные системы, участвующие в формировании боли. Известна так называемая психофармакотерапия боли, когда высокоэффективное обезболивание достигается назначением одних лишь психотропных препаратов [5]. Отсюда, возможно, станет понятным почти параллельность всех кривых ИБС. Действие мощного анальгетика трамадола имеет центральный характер, реализуясь на уровне опиатных μ -, κ - и δ -рецепторов в ЦНС. При совместном назначении этих препаратов учитывается их синергизм, что и обуславливает, по нашему мнению, разницу в выраженности боли (высота пролегания кривых) в 1-й группе и в контроле. Объяснить крутой угол наклона и низкие значения ИБС, особенно в 1—2-й день, у больных 2-й группы можно тем, что действие кеторолака периферическое, и его совместное назначение с нейролептиками оказывает комбинированное воздействие, то есть действие на различные уровни ноцицепции. Отсюда более быстрый, эффектив-

ный анальгетический потенциал данной терапевтической схемы.

В ряде последних работ по анальгезии авторы приходят к мнению, что в настоящее время эффективна так называемая сбалансированная анальгезия/анестезия с принципом селективного воздействия на все механизмы боли: трансдукции, трансмиссии и модуляции, достигаемой комбинацией препаратов центрального и периферического действия (морфин/кеторолак; трамадол/кеторолак) [4]. Выравнивание кривых ИБС впоследствии можно объяснить включением мощного центрального действия нейролептиков, применявшихся в данной лечебной схеме, терапевтический эффект которых наступает несколько позже, чем НПВС.

Другая возможная причина более качественного обезболивания у больных, получавших кеторолак, нам представляется следующей. При хронической героиновой интоксикации происходят оскудение и опустошение опиоидной системы с параллельным истощением и других нейромедиаторных систем. Запускается порочный круг, когда постоянный выброс нейромедиаторов усиливает их синтез и накопление в крови, что приводит к возбуждению, повышению тревожности, эмоциональным и вегетосоматическим реакциям, формируя в итоге синдром зависимости. В связи с этим центральное воздействие трамадола на перегруженные нейрогуморальные системы не столь значительно, и привлечение к обезболиванию других механизмов (периферических компонентов) оказывается более эффективным. Недостаточная эффективность метамизола объясняется, на наш взгляд, механизмом его действия как типичного НПВС со слабым обезболивающим компонентом. Поэтому нельзя ожидать успешной анальгезии при выраженной боли. В связи с этим действие метамизола, скорее, психотерапевтическое. Нами было замечено, что при проведении комплексной терапии назначение кеторолака больные переносят легче. Возможно, это связано с тем, что трамадол имеет седативный эффект и его применение в сложной комбинированной терапии параллельно с нейролептиками и транквилизатора-

ми значительно потенцирует их действие и побочные эффекты. В значительной степени это касается вызываемой глубокой седации, что создает возможность реальной передозировки психотропными средствами, а значит, частой дезинтоксикационной терапии и повышает риск осложнений. Кроме того, трамадол вызывает привыкание, что также является нежелательным эффектом при терапии больных героиновой наркоманией.

Анализ ИБС в индивидуальных случаях, при повторном поступлении больных, помещенных в разные группы, отчетливо доказывает, что при применении кеторолака значительно снижается как интенсивность болевого синдрома, так и его продолжительность. Особенно это наглядно видно на примере двух случаев (рис. 2А, Б), где у больного на фоне терапии кеторолаком после его отмены отмечены рост и удлинение во времени показателей болевого синдрома, а в другом случае, наоборот, замена метамизола кеторолаком привела к значительному снижению показателей ИБС. Более того, на рис. 2В показано, что действие кеторолака остается практически стабильно эффективным и мало различается по действию на болевой синдром при разных госпитализациях больного и помещении его в одну и ту же группу. Применяя указанные выше препараты у больных в нашем исследовании, мы не встретили каких-либо серьезных осложнений и аллергических реакций, требующих коррекции схем или отмены препаратов.

Фармако-экономическая эффективность, наряду с клинической, является одним из ведущих критериев оценки проводимого лечения [6]. Применение нами кеторолака в лечебной программе оказалось в 4 раза дешевле лечебной программы с трамадолом. Полученные нами результаты однозначно указывают на необходимость включения кеторолака в комплексное лечение абстинентного синдрома у больных героиновой наркоманией.

ВЫВОДЫ

1. Установлена высокая эффективность трамадола и кеторолака как важ-

ной части комбинированной фармакотерапии больных героиновой наркоманией при купировании алгической симптоматики в рамках абстинентного синдрома. Применение этих анальгетиков снижает выраженность болевого синдрома (с 2,67 0,159 до 0,13 0,094 к 6-му дню лечения трамадолом и с 2,86 0,057 до 0,03 0,027 к 6-му дню лечения кеторолаком) и сокращает его продолжительность во времени по сравнению с таковой у больных, леченных метамизолом.

2. По обезболивающей эффективности у больных героиновой наркоманией кеторолак превосходил трамадол в начальном периоде лечения алгического синдрома.

3. Метамизол мало эффективен для купирования алгического синдрома у больных героиновой наркоманией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов А.Ю. // Аптека. — 2000. - № 47. - С. 4.
2. Долгих В.Т. Клиническая патофизиология. - М., 2000.
3. Иванец Н.Н. Героиновая наркомания. - М., 2000.
4. Пузиенко В. А. Дудко Т. Н. Глушко А. А. // VIII национальный конгресс "Человек и лекарство": Сборник резюме. — М., 2001.
5. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. — М., 1988.
6. Burke J.P., Pestotnik S.L. et al. // Clin. Ther. 1996. - Vol. 18. - P.197—211.

Поступила 19.09.01.

COMPARATIVE EFFICIENCY OF ANESTHESIA BY ANALGETICS IN TREATING ALGETIC COMPONENT OF ABSTINENT SYNDROME IN PATIENTS WITH HEROIN ABUSE

V.V. Yakovlev

S u m m a r y

The efficiency of various analgetics (tramadol, ketorolac, metamizol) in combined treatment of patients with heroin abuse is studied. It is shown that anesthetic effect of ketorolac compares well with tramadol and in the first days it even exceeds tramadol reducing the time and decreasing algetic syndrome intensity. The results obtained show the necessity of including ketorolac into the combined therapy of abstinant syndrome in patients with heroin abuse.