

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ НАРКОМАНИИ**

**Н.Б. Ережепов, А.А. Кусаинов, М.В. Прилуцкая, А.Н. Рамм**

**СИНДРОМ ОТМЕНЫ ОПИОИДОВ  
(патогенез, клиника, лечение)**

*Методические рекомендации*

**Павлодар, 2010**

УДК 616  
ББК 54.10  
К 94

**Ережепов Н.Б., Кусаинов А. А., Прилуцкая М. В., Рамм А. Н.**  
**Синдром отмены опиоидов (патогенез, клиника, лечение): Методические ре-**  
**комендации.** – Павлодар, 2010. – 42 с.

**ISBN 9965 – 08 – 386 – X**

Методические рекомендации разработаны Н.Б. Ережеповым, А.А. Кусаиновым, М.В. Прилуцкой, А.Н. Раммом.

Предлагаемые методические рекомендации предназначены для практикующих врачей психиатров, наркологов, токсикологов, реаниматологов.

Данное пособие направлено на устранение пробелов в системе знаний в области патогенеза, клиники и подходов к лечению синдрома отмены, развивающегося у больных с зависимостью от опиоидов. Представленные в данной работе методики были разработаны и апробированы в отделении психотерапии и медикаментозной коррекции и отделении психотерапии реабилитации РГКП «Республиканский научно-практический Центр медико-социальных проблем наркомании» и имеют практическую направленность.

УДК 616  
ББК 54.10

**Рецензенты:**

Доктор медицинских наук Б.Б. Джарбусынова  
Доктор медицинских наук Ю.А. Россинский

Методические рекомендации рассмотрены на заседании Учёного совета Республиканского научно-практического центра медико-социальных проблем наркомании (председатель учёного совета – А. Л. Катков, протокол № 233 от 1 октября 2010 г.).

Одобрено и рекомендовано Республиканским центром инновационных технологий медицинского образования и науки Министерства здравоохранения Республики Казахстан (протокол от «19» ноября 2010 года № 12).

4108000000  
К  $\frac{4108000000}{00(05) - 09}$

ISBN 9965 – 08 – 386 – X

© РГКП «Республиканский научно-практический  
Центр медико-социальных проблем наркомании»  
Республика Казахстан, Павлодар, 2010

## Оглавление

Актуальность проблемы

Патогенез опийного синдрома отмены

Клиника опийного синдрома отмены

Лечение опийного синдрома отмены

Список используемой литературы

Приложение № 1. Шкалы определения степени тяжести психопатологических расстройств в абстинентном периоде (по Р. А. Кардашяну)

## **Актуальность проблемы**

Проблема наркомании, в последние годы, достигнув глобальных масштабов, обрела многогранный характер, включая экономический, медицинский, социальный, правовой, а также воспитательный аспекты (Бохан Н. А., Катков А. Л., Россинский Ю. А., 2005) [3]. Не смотря на регистрируемое незначительное снижение заболеваемости лиц, страдающих опийной зависимостью в 2007 году по сравнению с 2006 годом (с 37,1 до 35,6 на 100 000 населения) [16], данная форма наркомании остаётся одной из самых распространённых форм зависимости в Республике Казахстан (далее РК). Соответственно, поиск современных методов лечения является наиболее важной задачей для наркологической службы РК.

Согласно современным представлениям, основными принципами лечения наркологических заболеваний, сформулированными в 1990 году академиком Н. Н. Иванцом, являются добровольность, индивидуальность, комплексность и полный отказ от употребления наркотиков и других психоактивных веществ (далее ПАВ). Исходя именно из принципа комплексности, становится понятным, почему наряду с психотерапевтическими и другими реабилитационными мероприятиями, не менее важное значение имеет и медикаментозное сопровождение больного на всех, особенно на начальных этапах лечения. Ещё в 1900 году исследователями D. Gerstein и H. Harwood [23] подчеркивалось, что на дезинтоксикационно-стабилизационном этапе (абстинентный и постабстинентный периоды) главными целями должны быть: безопасное лечение осложнений, обеспечение воздержания и формирование установки на реализацию стратегий осуществления когнитивных и поведенческих изменений, которые должны лечь в основу дальнейших усилий по реабилитации.

Современное представление об опийной наркомании, как одной из форм химической зависимости, базируется на представлении, что любая хроническая интоксикация наркотическими препаратами вызывает дисбаланс в определённых нейрохимических системах мозга, и в восстановлении данного дисбаланса ведущая роль принадлежит психофармокотерапии.

В данном пособии нами сделана попытка систематизировать современные представления о патогенезе и клинике опийного абстинентного синдрома, а так же представлено описание лучших методик его коррекции, в том числе и тех, что были апробированы в РНПЦ МСПН. Помимо этого, в работе приведён краткий перечень препаратов, используемых при детоксикации, и дано описание их терапевтической эффективности, возможных осложнений и побочных эффектов.

## **Патогенез опийного абстинентного синдрома**

Доминирующие в клинической наркологии синдромологические построения, к сожалению, в большей своей части патогенетически достаточно не обоснованы, не объяснены. Учеными предпринимаются попытки систем-

ной интерпретации синдромов зависимости с позиций психологических, клиничко-психопатологических и биолого – физиологических выкладок. Последнее направление среди прочих находится в выгодном положении в виду собственной экзвизитности, объективности и доказательности. Именно в рамках данного направления представляется возможным вычертить ряд основных, если даже не узловых, патогенетических звеньев зависимости.

Влияние ПАВ на организм человека проявляется в трех различных аспектах:

- 1) влияние на системы и структуры мозга → синдром зависимости;
- 2) воздействие на внутренние органы → коморбидная патология, осложнения токсического генеза;
- 3) воздействие на генетический аппарат → генетическая патология → трансляция зависимости и иных поведенческих и характерологических расстройств в восходящих поколениях.

Согласно теории «функциональной системы» (П. К. Анохин, 1970) инициация и закрепление новых форм поведения, потерявшего адаптационную ценность, реализуется через механизмы подкрепления. Подкрепляющие агенты, генерируя эмоциональное состояние положительной модальности, закрепляют ту или иную поведенческую реакцию, автоматически повышая повторение её при повторном предъявлении стимула. Таким образом, формируется аддиктивное поведение, сутью которого является направленный поиск и самовведение ПАВ. Искусственный химический агент становится «суррогатом» естественного подкрепления. Хроническое введение ПАВ приводит к развитию толерантности, проявляющейся ослаблением специфических центральных эффектов. «Вторичный дефицит» преодолевается увеличением дозы и усиливает мотивацию. Одновременно формируется синдром отмены, включающий в себя аверсивные черты, которые также стимулируют самовведение наркотика и соответственно аддиктивное поведение. Итог – формирование нового гомеостаза организма на фоне хронического введения ПАВ.

Любая функциональная система, в том числе патологическая, по своей природе гомеостатична: гомеодинамика – удел организма в целом. Целью любой гомеостатической системы является недопущение дефицита чего-либо. Она способна лишь удерживать некий параметр в пределах некой полосы. Её конечные цели никогда не могут быть выражены в категориях присутствия. «Положительные цели» (присутствия чего-либо) всегда продукт интеграции всех уровней организма в целом. «Наркотическая программа» имеет одну цель – недопущение прекращения поступления в организм наркотиков. Поэтому, воспроизводя саму себя, она полностью игнорирует интересы целостного организма [1].

Нейрофизиологические механизмы развития зависимости от ПАВ базируются в стволовых и лимбических структурах мозга (система положительного подкрепления). Нейрональные связи между этими центрами, именуемые подкрепляющими системами, имеют различную химическую принадлежность [21]. Образования этих областей участвуют в регуляции эмо-

ционального состояния, настроения, мотивационной сферы, психофизиологического тонуса, поведения человека в целом, его адаптации к окружающей среде. Фокусом нейробиологических механизмов для положительно подкрепляющих эффектов ПАВ являются: мезокортиколимбическая система и её связь с базальной частью переднего мозга (ядра и подушка миндалина, обонятельная система, структуры гиппокампа, перегородка, таламус, вентротегментальная область и прилежащее ядро) [22]. Последние исследования доказали участие в патогенезе зависимости клеток голубого (синего) пятна, отвечающего за регуляцию памяти, внимания, участвующего в формировании реакции на стресс и в организации вегетативных и гормональных функций. Вместе с тем, механизмы активации систем вознаграждения для различных ПАВ могут различаться. Например, для амфетаминов инициация процесса контролируется прилежащим ядром, а для кокаина – префронтальной корой. Для опиатов/опиоидов такими "критическими" структурами считаются вентральная область покрышки, прилежащее ядро, гиппокамп, гипоталамус [2].

Механизмы подкрепления в зависимости от модальности трансформируемого ими эмоционального компонента подразделяются на положительные и отрицательные. Поэтому считается, что мезокортиколимбическая система является и звеном сложного механизма изменения эмоциональности в сторону её возрастания или убывания. ПАВ обладают положительными подкрепляющими свойствами (positive reinforcement, rewarding effects, pleasurable effects, hedonic effects), благодаря способности вызывать яркие эмоциональные реакции.

Значительная роль в патогенезе зависимости отводится различным нарушениям функционирования нейромедиаторных систем (дофамин-, опиоид-, гамма-аминомаслянокислотно (ГАМК)- и глутаматергической), центральных механизмов стресса (система кортиколиберин – адренотропного гормона (АКТГ) - глюкокортикоиды), а также нейропептидам (субстанция Р, тахикинины, энкефалины), участвующим в формировании боли и анальгезии. Большая часть классических исследований прошлых десятилетий была посвящена выявлению роли лишь дофаминовой медиации как основного механизма реализации подкрепляющего стимула. Необходимо добавить, что эти системы не в одинаковой степени вовлекаются в формирование патологического процесса. Специфика разных видов наркоманий определяется долевым или преимущественным вовлечением той или иной медиаторной системы в патогенез зависимости. Если при алкоголизме и зависимости от стимуляторов, в первую очередь - вовлекается дофаминергическая система мозга, то при опиоидной зависимости - опиоидная и глутаматергическая системы, а при зависимости от транквилизаторов и барбитуратов – ГАМКергическая система головного мозга [10].

С другой стороны, в норме изменение параметров функционирования одной системы сопровождается немедленным компенсаторным ответом со стороны других систем. Этот механизм позволяет организму не только оптимально реагировать на раздражитель, но и возвращаться к исходному уровню

функционирования. Межмедиаторные взаимодействия осуществляются через ионные каналы, вторичные мессенджеры, G - протеины (гуанозинтрифосфат / гуанозиндифосфат - связывающие белки), а также с помощью других участников нейромедиации. При этом серотонинергическая и ГАМКергическая системы наделены специализированными функциями регуляции межмедиаторного баланса. Вовлечение межмедиаторных взаимоотношений в патогенезе зависимости подтверждается и тем обстоятельством, что ПАВ, будучи лигандами различных медиаторных систем, вызывают сходные нейрофизиологические феномены.

Таким образом, рассмотрение механизма формирования зависимости в контексте комплексной медиаторной системы, воспроизводящей модель целостного клеточного ответа, позволяет приблизиться к пониманию развития зависимости, а в рамках этого и вскрытию механизмов роста толерантности, абстиненции, постабстинентных проявлений, ремиссии, срыва.

### **Дофаминовый механизм генеза опиоидной зависимости**

Дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки и проекции этих нейронов в прилежащее ядро (в основном в его кору), в префронтальную кору, другие лимбические структуры являются центральным звеном системы вознаграждения. Тоническая активация системы вознаграждения медируется высвобождающимся в прилежащем ядре дофамином через D1- и, возможно, через D2-рецепторы. К нейроанатомическим субстратам системы награды относят также голубое пятно, миндалину, околопроводное серое вещество, латеральный гипоталамус, шов, бледный шар.

В регуляции функциональной активности дофаминергической (ДА-ергической) мезолимбической системы вознаграждения принимают участие опиоидные рецепторы всех трех типов (μ, δ и κ). μ и δ - опиоиды активируют дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки опосредованно – за счёт блокирования тормозных ГАМК - интернейронов. При этом усиливается базальная секреция дофамина в nucleus accumbens (прилежащее ядро), и активируется система вознаграждения. Каппа - рецепторы тормозят экзоцитоз дофамина в прилежащем ядре (пресинаптическое торможение). Подавление выброса дофамина в nucleus accumbens сопровождается развитием синдрома отмены (дисфория, тревожность и др.). Такие эффекты вызывают каппа - агонисты. Активация ДА - ергической мезолимбической системы награды связана с μ и δ<sub>1</sub>-опиоидными рецепторами, а δ<sub>2</sub> - агонисты могут инициировать эффекты вознаграждения и без участия дофаминовой нейротрансмиссии. Системы вознаграждения имеют определенный уровень реагирования на внешние воздействия. Повышению этого порога могут соответствовать состояния дисфории и ангедонии. Считается, что ДА-ергический мезолимбический путь - общая мишень для веществ, влияющих на мотивации (аддиктивные или наркотические агенты), а активация дофаминергической нейротрансмиссии является нейрохимической основой эйфории от психоактивных веществ.

Воздействие наркотиков приводит к интенсивному выбросу катехоламиновых нейромедиаторов из депо, а, следовательно, к более сильной активации системы подкрепления. Такое возбуждение сопровождается положительно окрашенными эмоциональными переживаниями. Свободные катехоламины подвергаются действию ферментов метаболизма и быстро разрушаются. Повторные приёмы ПАВ приводят к истощению запасов нейромедиаторов, что проявляется недостаточно выраженным возбуждением системы подкрепления при поступлении «нормального импульса». Клинически это проявляется в сниженном настроении, ощущении вялости, слабости, переживаниях скуки, эмоционального дискомфорта. Приём наркотика на таком фоне вновь вызывает дополнительное высвобождение нейромедиаторов из депо, что временно компенсирует их дефицит в синаптической щели и нормализует деятельность лимбических структур мозга. Этот процесс сопровождается субъективным ощущением улучшения состояния, эмоциональным и психическим возбуждением. Однако свободные катехоламины вновь быстро разрушаются, что приводит к дальнейшему уменьшению их содержания, ухудшению психоэмоционального состояния и, соответственно, к стремлению вновь использовать наркотик. При длительном употреблении наркотиков может развиваться дефицит нейромедиаторов, сам по себе угрожающий жизнедеятельности организма. В качестве механизма компенсации этого явления выступает усиленный синтез катехоламинов и подавление активности ферментов их метаболизма, в первую очередь моноаминоксидазы и дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, контролирующей превращение дофамина в адреналин. Таким образом, стимулируемый очередным приемом наркотиков выброс катехоламинов и их ускоренное, избыточное разрушение сочетаются с компенсаторно-усиленным синтезом этих нейромедиаторов.

При прекращении приёма наркотиков усиленного высвобождения катехоламинов из депо не происходит, но сохраняет их ускоренный синтез. В биологических жидкостях и тканях накапливается дофамин. Этот процесс обуславливает развитие основных клинических признаков абстинентного синдрома – высокой тревожности, напряженности, возбуждения, подъема артериального давления, учащение пульса, появления других вегетативных расстройств, нарушения сна.

Уровень дофамина в крови четко коррелирует с клинической тяжестью абстинентного синдрома. Превышение его вдвое против исходного сопровождается картиной тяжёлого абстинентного синдрома, а при превышении в три раза, как правило, развивается острое психотическое состояние.

Исследования последних лет показали, что вариабельность, патокинез клинической картины опийных абстинентных синдромов определяется не столько уровнем абсолютного прироста дофамина при медиаторном «взрыве», но и, в большей части, его увеличением относительно других представителей катехоламиновой системы. Наиболее тяжелая клиническая картина абстинентного синдрома с выраженными алгическими расстройствами сопровождается усилением экскреции одного из метаболитов дофамина – 3,5 - диоксифенилуксусной кислоты. Выраженная активность симпатoadренальной

системы и норадреналина обуславливает нарастание тяжести психосоматовегетативных расстройств. Чем выше соотношение дофамин/норадреналин (ДА/НА), тем сильнее проявляются алгические и вегетативные расстройства. Алгические нарушения усиливаются и при резком возрастании уровня адреналина. Изменение коэффициента норадреналин/адреналин (НА/А) в сторону снижения отражает более высокую реактивность мозгового слоя надпочечников с более выраженным усилением секреции адреналина на фоне выброса и быстрого разрушения в синапсах норадреналина. Корреляция уровня экскреции катехоламинов, особенно адреналина, со степенью выраженности клинических проявлений синдрома отмены объясняется гиперфункционированием адаптационных систем организма, усиливающих работу при любых, неспецифических стрессорных воздействиях. Симпатоадреналовая система с адреналином в качестве основного гормона играет одну из определяющих ролей при адаптации к неблагоприятным воздействиям на организм. Увеличение уровня дофамина и его метаболитов отражает состояние центральных дофаминовых нейрональных систем.

### **Роль адренергической системы в развитии опиоидной зависимости**

В связи с появлением исследований, определяющих важную роль в подкрепляющем эффекте наркотиков дофаминовой системы мозга, дофамин стал считаться основным медиатором формирования зависимости. Норадренергической системе отводилась роль вторичного регулятора неспецифических эффектов опиатов и стимулятора вегетативных и двигательных компонентов абстинентного синдрома. Получены данные, свидетельствующие об особенностях изменений функционального состояния  $\alpha_2$  - адренорецепторов в период длительного употребления наркотических соединений. Выявлена десенситизация указанных рецепторов на постсинаптическом уровне. Определено, в частности ослабление воздействия агонистов (клонидин) на указанные рецепторы. При длительном введении опиоидов наркотик вызывает гиперчувствительность  $\alpha_2$  - адренорецепторов на пресинаптическом уровне. Основная задача пресинаптических  $\alpha_2$  - адренорецепторов заключается в торможении выделения норадреналина. Постсинаптические  $\alpha_2$  - адренорецепторы участвуют в регуляции выделения медиаторов других медиаторных систем. Десенситизация на постсинаптическом уровне и гиперчувствительность на пресинаптическом отражает процессы, связанные с адаптацией рецепторов к функционированию в условиях со сниженной норадренергической активностью, обусловленной длительным действием наркотика. В период отнятия наркотика количество тормозящих рецепторов увеличивается, что является компенсаторным механизмом на гипочувствительность рецепторов к действию норадреналина в условиях повышенного содержания его в мозге.

В период формирования ремиссий активность  $\alpha_2$ - адренорецепторов гипоталамуса сокращается, снижается также и способность к их восстановлению. Следствием снижения активности норадреналовой системы является высокий риск психоэмоциональных нарушений в ремиссионный период [10].

## **Роль серотонинергической системы в патогенезе зависимости от опиоидов**

Интерес представляет исследования места серотониновой системы в развитии симптомов отмены. У всех пациентов с синдромом отмены достоверно определяется повышенный уровень экскреции свободного серотонина. Известно, что серотониновая система является одной из универсальных тормозных систем головного мозга, поэтому увеличение её активности при развитии синдрома отмены, скорее всего, означает компенсаторную активизацию тормозных механизмов на фоне гиперактивации нейронных систем. Резкое увеличение уровня серотонина говорит о хорошей сохранности функции серотонинергической системы и, возможно, является одной из причин быстрой редукции умеренно выраженных проявлений абстинентного синдрома. В этом смысле делаются предположения, что непосредственного участия в патогенезе синдрома отмены серотониновые системы головного мозга не принимают, а их реакция на формирование абстинентного состояния имеет адаптивный характер. В ходе ряда исследований получены данные о снижении силы и выраженности серотонинового ответа по мере увеличения стажа наркотизации. Особенно выраженным медиаторный дефицит становится после редукции симптомов отмены. Отсюда закономерен вывод, что данная медиаторная система имеет основополагающее значение в определении динамики постабстинентных проявлений, а именно, симптомов дефицитарного круга [10].

## **Роль системы ГАМК - глутамат в развитии опиоидной зависимости**

Глутамат и гамма - аминокислотная кислота (ГАМК) – самые распространенные информационные посредники (нейромедиаторы) в головном мозге. ГАМК – основной нейромедиатор локальных сетей коры, создающий таким образом матрицу лексикона, а глутамат – основной посредник пирамидных путей и корково - подкорковых связей, обеспечивающий тот сегмент долговременной памяти, где хранится информация о постпроизвольных действиях. Кроме того, установлено, что в мозге ГАМК является основным тормозным нейромедиатором, а глутамат – основным возбуждающим. ГАМК действует через систему хлоридных каналов («анионных шлюзов»), а глутамат – через систему кальциевых каналов. При воздействии глутамата на его рецепторы в клетку устремляются ионы кальция. Некомпенсированный избыток глутамата может вызвать массовую гибель нейронов. В основе данного процесса – «эксайт» - феномена - лежат три механизма: с одной стороны - неконтролируемое возбуждение клеток, с другой - блокада внутриклеточных энергетических циклов, с третьей – запуск каскада синтеза оксида азота.

В нервной системе, в частности, в мозге, оксид азота (NO) является одним из важнейших факторов энергоинформационного сопряжения – подобно нейропептидам и семейству глутамата. Окись азота также обеспечивает метаболический контроль информационных потоков. Она образуется в определённых условиях под воздействием определённых сигналов, например, под

воздействием медиатора боли – пептида Р, и служит прекурсором эндорфинов и энкефалинов. Основная масса продуцирующей окись азота нейронов является ГАМК - ергическими. На сегодняшний день известно несколько NO-синтаз. Одна из них активируется при возбуждении глутаматных рецепторов, то есть при резком быстром повышении кальция в клетке. Таким образом, оксид азота обеспечивает согласованность действий ГАМК и глутаматных систем. При определенных условиях оксид азота способен обеспечить локальное уничтожение определённых структурных элементов нервной системы – например, синаптических шипиков. С возникновением новых синаптических шипиков связано формирование следов долговременной памяти. Гиперпродукция глутамата создает условия для гиперпродукции окиси азота. В этих условиях процесс стирания может выйти из-под контроля и стать самодостаточным. Возникает массовая гибель нейронов, то есть локальная атрофия, клинически проявляющаяся грубой органической симптоматикой и всем спектром органических интеллектуально-мнестических нарушений вплоть до деменции. При опийной наркомании грубая органическая симптоматика не возникает. Грубые интеллектуально-мнестические нарушения для неё не характерны, деменция не развивается. Органический процесс как бы останавливается на начальном этапе. Это связано с тем, что при возбуждении опиоидных рецепторов в нейроне происходят события, ограничивающие образование окиси азота, даже в условиях избытка глутамата – например, репрессия синтеза оксид-азота - синтазы. Обратный процесс происходит в состоянии отмены. В условиях дефицита опиоидов продукция окиси азота не сдерживается. Запускается каскад реакций окислительного стресса [17].

Опиоидные нейропептиды, как известно, выполняют в нервной системе, кроме всего прочего, ещё и роль факторов роста – в определённых рамках и в определённых ситуациях. Изохинолиновый алкалоид морфин, разумеется, не может адекватно воспроизвести все эффекты нейропептидных гормонов, которыми являются эндорфины. Однако, при систематическом введении, он тоже создает в ЦНС условия для роста структурных элементов – благодаря уже упоминавшейся способности одновременно выгонять кальций из митохондрий и повышать уровень углекислоты и тем самым индуцировать пируваткарбоксылазу. Для неспособных к размножению нейронов это является сигналом к образованию новых синапсов.

В условиях относительной гипоксии и в нейронах и особенно в глии повышается продукция глутамата. Глутамат в мозге является одним из основных факторов, сопрягающих обмен энергией в митохондриях нейронов и обмен информацией на рецепторах - энергоинформационное единство. Потому что глутамат, с одной стороны – субстрат для цикла Кребса, с другой – нейромедиатор локальных сетей коры, системы долговременной памяти и пирамидных путей, ответственный за передачу возбуждающих сигналов (эксайт-эффektor). Но поскольку одновременно с гиперпродукцией глутамата как простого побочного недоокисленного продукта уже создаются условия для образования новых синапсов и новых рецепторов, следовательно, эти новые рецепторы и новые синапсы окажутся по преимуществу глутаматными.

В результате создается одна из основных матриц долговременной памяти, заполненная, прежде всего, постпроизвольными поведенческими стереотипами. Клинически это проявляется привычками и стереотипами аддиктивного поведения. Таким образом, завершается образование ригидной патологической функциональной системы, основной закономерностью которой является преобладание неспецифической активности нисходящих активирующих путей. Она намертво удерживает информацию о привычных способах действия по добыванию и введению наркотика, о последовательности ощущений и переживаний, которые должны возникнуть после его введения и о последовательности ощущений и переживаний, возникающих при попытке не вводить себе наркотик. Она хранит информацию обо всех «экспериментах», так или иначе связанных с наркотизацией, например, о способах купирования абстинентных страданий и возникающих при этом эффектах, которые имеются в личном опыте пациента. Система эта целостна. «Оживить» и запустить систему также может все, что в личном опыте пациента имело отношение к наркотикам [6].

### **Окислительный стресс при опиоидной абстиненции**

Глубокие сдвиги в медиаторном обмене, вовлечение микросомального окисления в биотрансформацию опиатов, периодическая гипоксия при опиоидной наркомании позволяют предполагать важную роль свободнорадикальных процессов в патогенезе данного заболевания.

Результатом периодически возникающей при опиоидной наркомании тканевой и дыхательной гипоксии, гиперкатехолемии является накопление активных форм кислорода, что сопровождается усилением свободно радикальных процессов. Резкое повышение в крови наркоманов при абстиненции уровня дофамина приводит к его аутоокислению, в ходе которого образуется супероксидный анион-радикал. Хроническая наркотическая интоксикация приводит к развитию различных соматических расстройств, в патогенезе которых важная роль может принадлежать нарушению структурной организации биомембран. При развитии абстиненции, наиболее выраженные перекисные процессы происходят в плазме крови и мембранах эритроцитов. Результат – нарушение стабильности красных кровяных телец, повышение проницаемости, что снижает эффективность функционирования эритрона и ухудшает реологические свойства крови. Параллельно происходит ингибирование антиоксидантной системы.

При опиоидной наркомании в абстиненции наблюдается снижение содержания  $\alpha$ -токоферола в плазме крови. Витамин Е является тушителем синглетного кислорода, восстанавливает липопироксильные радикалы, обладает мембранопротекторным эффектом, защищает хроматин от окислительного повреждения. Особенно существенно снижение витамина Е в плазме крови при героиновой наркомании определяется у ВИЧ - инфицированных наркоманов. На стадии ремиссии наблюдается лишь частичная нормализация уровня перекисного окисления липидов в крови. Первыми восстанавливаются антиоксидантные показатели плазмы крови. Протекторные системы эрит-

роцитов остаются супрессированными долговременно, что указывает на необходимость расширения стратегии пролонгированной терапии [4].

### **Механизмы клеточной толерантности к опиоидам**

При длительном воздействии опиоидов формируется состояние толерантности, под которым понимается ослабление анальгезирующего действия, эйфоригенных и седативных эффектов, влияния на ряд физиологических процессов, в особенности на регуляцию температуры тела и функции внешнего дыхания. Причинами формирования толерантности являются изменения мишеней опиоидов, в первую очередь - опиоидергической нейротрансмиссии и сопряженных нейромедиаторных систем. К механизмам клеточной толерантности относят перестройку синтеза, накопление и экзоцитоз нейромедиаторов и нейрогормонов, взаимодействующих с ними рецепторов, систем трансдукции и генов.

Систематическое воздействие агонистом сопровождается снижением числа рецепторов - мишеней – down - regulation. Длительное воздействие опиоидами снижает чувствительность рецепторов к последующей экспозиции (десенситизации). В основе данного явления лежит фосфорилирование кислотных остатков пептидной цепи рецептора. Фосфорилирование катализируют протеинкиназы, относящиеся к системам вторичных мессенджеров. Фосфорилированный рецептор связывается с белком аррестином, отщепляется от G - белка и подвергается интернализации (эндоцитоз, секвестрация) в особые углубления клеточной мембраны, покрытые белком клатрином. Из них формируются первичные (ранние) эндосомы, в кислой внутренней среде которых и осуществляется восстановление исходного состояния опиоидного рецептора посредством дефосфоилирования и отщепления лиганда. Завершается процесс встраиванием рецептора в клеточную мембрану (рециклизация) и восстановлением его функциональной активности (ресенситизация). Часть иммобилизованных в первичных эндосомах рецепторов может транспортироваться в лизосомы для конечной деградации. Интернализация (перемещение рецепторной молекулы из цитоплазматической мембраны в цитозоль) характерная реакция  $\mu$ - и  $\delta$  - рецепторов в ответ на воздействие агонистом. Начальным звеном десенситизации является фосфорилирование и нарушение взаимодействия рецептора с G-белком, которое инициируется присоединением к рецепторам белка аррестина. При хроническом воздействии морфином происходит нарастание числа  $\delta$  - рецепторов, формируются гетеродимерные комплексы, приводящие к нарушению функционирования комплекса « $\mu$ -  $\delta$ ». Схематично это выглядит так: активация опиоидного рецептора → фосфорилирование → десенситизация → интернализация. Данная цепь реакций рассматривается в рамках адаптационной перестройки, защищающей клетку от чрезмерного воздействия фармакологическим агентом.

Из всего спектра опиоидов наибольшие темпы формирования толерантности присущи морфину. На самых ранних этапах опиоидергической нейротрансмиссии морфин действует иначе в сравнении с другими агонистами. Связывание морфина сопровождается угнетением аденилатциклазы с во-

влечением G – белка. Подобный механизм свойственен и другим опиоидным агонистам. Но в отличие от них морфин слабо активирует процессы фосфорилирования опиоидных рецепторов. Морфин стабилизирует  $\mu$ -рецептор в конформации, при которой становится невозможным фосфорилирование с участием протеинкиназ, связанных с G – белок - рецепторным комплексом. Для десенситизации опиоидных рецепторов после экспозиции к агонисту необходима диссоциация комплекса «рецептор – G - белок», что возникает после фосфорилирования.

Парадоксальная ситуация заключается в следующем: высокоаффинные агонисты, обладающие способностью активировать опиоидный рецептор, запускать процессы фосфорилирования, десенситизации, понижения плотности, интернализации и ресенситизации, значительно уступают морфину в плане формирования толерантности. Клетка включает адаптационные механизмы для предупреждения дальнейшего действия агониста. В таком случае снижается вероятность модуляции ряда внутриклеточных биохимических путей, в том числе и экспрессии генов. Морфин в этом отношении может действовать более длительно. Появляется возможность для глубоких изменений структурно - метаболических комплексов клетки. Следовательно, развитие толерантности под влиянием опиоидных пептидов можно представить в виде процесса, направленного извне в клетку. В то время как морфин индуцирует толерантность по механизмам, идущим изнутри, из генома. Нарушения на уровне транскрипции могут составлять основу толерантности при хронических воздействиях наркотиков [7].

### **Роль вегетативной системы в патогенезе зависимости**

Среди прочих патогенетических факторов развития зависимости необходимо выделить вегетативный механизм, который дополняет вышеназванные объяснения с точки зрения реакции целостного организма на патологический процесс. Рассмотрение зависимости в данном ключе позволяет объяснить некоторые закономерности патокинеза большого наркоманического синдрома, объяснить его динамику в различных стадиях заболевания.

Введение морфина вызывает парасимпатическое возбуждение, после которого по принципу гомеостаза наступает симпатическое возбуждение. Во II стадии заболевания амплитуда парасимпатического ответа снижается. Причина может быть двоякой: предшествующий за счет предыдущей дозы высокий уровень катехоламинов или истощение трофотропной системы. В пользу первого свидетельствует тот факт, что фон адренергической напряженности вследствие соматической болезни вынуждает увеличивать дозы морфина. В пользу второго – тот факт, что первая фаза опийного опьянения исчезает скорее по времени, и на этой стадии больные начинают худеть. Возможно, что действие ацетилхолиновой волны становится более слабым и кратковременным за счет ослабления восприятия, что также может говорить об истощении трофотропной системы. Употребление очередной дозы наркотика в одиночестве – проявления попытки активизировать парасимпатическую систему. По мере исчезновения второй фазы опьянения рельефнее вы-

ступают симпатические признаки: бодрость, прилив энергии. Преобладание симпатических знаков нельзя оценить как перевозбуждение соответствующей части вегетативной нервной системы – здесь имеет место преобладание за счет истощения. Следующая за вытрезвлением вялость, анергия свидетельствует о наступающем истощении и адренергической системы.

В III стадии заболевания нормализация состояния достигается стимуляцией адренергической системы. Трофотропная система практически остается ареактивной в ответ на введение привычного наркотика. Отмечается состояние глубокого поражения системы нейрогуморальной передачи, при котором возможна активация эрготропной системы.

В условиях внезапного обрыва наркотизации можно видеть не только знаки внезапного нарушения функции, но и попытку организма аутохтонно восстановить гомеостаз. В картине абстинентного синдрома видится аутохтонное возбуждение трофотропной и эрготропной систем. Абстинентный синдром формируется постепенно, по мере падения реактивности трофотропной системы. Сохранность трофотропной системы служит препятствием развитию физической зависимости. Состояния, характеризующиеся активным адренергическим фоном, способствуют развитию опиизма. Наркомания скорее развивается зимой, при комбинации с чистыми стимуляторами. Состояния, характеризующиеся парасимпатическими реакциями, замедляют формирование опиизма. Наркомания медленнее развивается летом, при комбинации с «цифиром», при чередовании с умеренной алкоголизацией. Поскольку абстинентный синдром развивается по мере усугубления гиперергии трофотропной системы, знаки её острой дисфункции занимают все меньшее место в картине абстиненции, а компенсирующие нарушенный гомеостаз механизмы носят адренергический характер. Клиническая картина подтверждает преимущественно симпатотоническую симптоматику абстиненции в развернутых стадиях заболевания. О роли адренергии говорят такие клинические наблюдения, как утяжеления абстиненции курением, охлаждением.

Абстиненция в III стадии опиомании (ослабление эрготропной системы) может уменьшиться в ситуациях, поднимающих адренергическое напряжение – сильные морозы, очень негативные эмоции [18].

Таким образом, основное, вовлеченное в процессе наркотизации, звено – симпатико-адреналовая система – составляет и основное звено патофизиологического базиса абстинентного синдрома при наркотизме.

Активация симпатико-адреналовой системы в ремиссии (привходящее заболевание, эмоциональные переживания) пробуждает механизмы абстинентного синдрома. Опиийная абстиненция имеет в своём составе больше, чем другие симптомы активации и трофотропной системы (слюнотечение, слезотечение, чихание, насморк). Однако данная симптоматика может быть объяснена и активацией адреналовой системы и включением опосредованного действия через гистаминовую стимуляцию.

Следовательно, можно полагать, что, находясь в общем русле патологии, абстинентный синдром отражает степень функциональной сохранности той и другой систем.

## Клиника опийного абстинентного синдрома

Почти все исследователи, занимающиеся вопросами опийной наркомании, считают формирование абстинентного синдрома, наряду с синдромом психической зависимости и измененной толерантностью, признаком "хронической", "развернутой" или II стадии наркомании, по терминологии разных авторов (Стрельчук И. В., 1949, 1956; Ураков И. Г., Колесников А. А., 1979; Пятницкая И. Н., 1975, 1994; Морозов Г. В., Боголепов Н. Н., 1984; Vogel K. H., Isbell H., 1949; Isbell H., 1961). Возникновение абстинентного синдрома при опийной наркомании свидетельствует о формировании качественно нового этапа заболевания. По мнению Г. В. Морозова и Н. Н. Боголепова (1984) [15], динамика сформированного абстинентного синдрома, соотнесенная с динамикой других клинических проявлений наркомании, способствует прогностической оценке заболевания в каждом индивидуальном случае. Как и любое заболевание ОАС, имеет определенные этапы развития, однако в силу «быстротечности» долгое время проходили мимо внимания наркологов. Пятницкой И. П. (1994) данные фазы были продифференцированы и детально расписаны, с указанием срока возникновения, и описанием характерной клинической картины [18].

Таблица № 1

### *Признаки и фазы абстинентного синдрома при опиомании (по данным Пятницкой И. П.)*

Фазы	Основные проявления
Первая	1) признаки психической зависимости: влечение к наркотику, состояние неудовлетворенности, напряженности; 2) соматовегетативные реакции: расширение зрачков, зевота, слезотечение, насморк с чиханием, «гусиная кожа». Исчезает аппетит. Наблюдается нарушение засыпания. Возникает через 8 - 12 часов после последнего приёма наркотика.
Вторая	Чувство озноба, сменяющееся чувством жара, приступы потливости и слабости, «гусиная кожа» постоянно. В мышцах спины, потом ног, шеи и рук появляется ощущение неудобства. Мышцы тела напряжены. Появляется боль в межчелюстных суставах и жевательных мышцах. Проявляются симптомы первой фазы. Зрачки широкие. Частое чихание (до 50 - 100 раз). Интенсивное зевание. Слезотечение. Наиболее выражены через 30 - 36 часов после последнего приема наркотика.
Третья	Появляются мышечные боли. Мышцы спины, конечностей, реже шеи сводит, тянет, крутит. У части больных возникают судороги периферических мышц (икроножных, стопных и др.). Потребность двигаться высока. В начале движения боли ослабевают, затем усиливаются. Больные не могут найти себе места, ложатся, встают, вновь ложатся, крутятся в постели. Боли в суставах отсутствуют. Больные напряжены, недовольно - злобны, депрессивны, с переживаниями безнадежности и бесперспективности. Влечение к наркотику компульсивное. Признаки первых двух фаз усиливаются.

	Состояние развивается к концу вторых суток лишения наркотика.
Четвертая	Отличается от третьей фазы появлением нового симптома диспептических явлений. Появляются боли в животе-кишечнике. Через несколько часов — рвота и понос. Понос до 10 - 15 раз в сутки, сопровождается тенезмами. Появляется на третьи сутки лишения наркотика и длится до 5 - 10 дней.

Многие исследователи, описывающие клинику абстинентного синдрома при злоупотреблении опиатами, отмечали, что, не смотря на множество симптомов и компонентов, клиническая картина опийного абстинентного синдрома (далее ОАС) достаточно характерна и специфична.

Классический ОАС в основном проявляется психопатологическими и соматовегетативными расстройствами, в том числе и своеобразными аффективными нарушениями. Примерно через 6 - 8 часов после последней наркотизации у пациентов постепенно развиваются явления психовегетативной дисфункции. Она включает в себя постепенно нарастающее чувство внутреннего дискомфорта, тревогу, часто сопровождающиеся дисфорическими пароксизмами. Больных охватывал страх перед приближающейся «ломкой» [20]. К наиболее ранним признакам опийного абстинентного синдрома относят зевоту, слезотечение, насморк с чиханием, зуд в носу и носоглотке, ощущение закладывания носа, а также повышенная перистальтика кишечника. Если абстинентный синдром возникает у больных впервые, они нередко принимают это состояние за респираторное заболевание, особенно в тех случаях, когда абстинентные явления этими симптомами и ограничиваются (это наблюдается при небольшом сроке наркотизации и относительно невысоких дозах). Помимо этих симптомов к ранним признакам опийной абстиненции относятся также расширение зрачков, тахикардия, тремор, «горячие приливы», снижение аппетита вплоть до полной анорексии, отвращение к табачному дыму, нарушения сна, чувство усталости, слабости. Сон поверхностный, прерывистый, с частыми пробуждениями, различными сновидениями, в основном «наркотического» либо кошмарного содержания. В случае возникновения абстинентного синдрома к вечеру - больные не спят ночь. После к вышеописанным явлениям присоединяются озноб, гусиная кожа, повышенная потливость, ощущения некоторого неудобства в мышцах шеи, ног, рук [20]. Именно в этот период времени появляются симптомы, впервые описанные И. Н. Пятницкой (1975) появление болей в межчелюстных суставах и жевательных мышцах, усиливающихся в начале еды или при мыслях о еде. Данные симптомы, на наш взгляд, являются патогномоничными для данной нозологии и являются ранними признаками ОАС.

Примерно к концу вторых суток лишения наркотика все симптомы усиливаются и к концу вторых - началу третьих суток появляется симптоматика, которая обусловила название абстиненции на жаргоне наркоманов: «ломка». У больных появляется неопределенное чувство суставно - мышечного дискомфорта - в мелких суставах и мышцах дистальных отделов конечностей. Ощущения покалывания, растяжения, выкручивания, распираания,

подламывания, одеревенения, вибрации, зуда, онемения, мышечных (миофасциальных) нарушений (крампи) начинали волнообразно накатывать на пациента. Постепенно, по мере усиления проявления психовегетативной дисфункции, указанное чувство суставно - мышечного дискомфорта, распространяясь в проксимальном направлении, начинает охватывать все новые и новые участки тела, становясь невыносимыми. Наиболее часто оно локализовалось в мышечных массивах поясничной и ишиокруральной областей, тазобедренных, коленных, плечевых, локтевых суставах, позвоночном столбе, длинных трубчатых костях. Эти ощущения носят симметричный характер, не только топически, но и являются равномерными, по интенсивности их переживаний [20].

В этот период усиливается тревога, беспокойство, отмечается сниженное настроение с выраженной дисфорией, чувством безнадежности, бесперспективности, непреодолимым (компульсивным) влечением к наркотику. Пациенты беспокойны, навязчивы, не в состоянии найти свое место, отмечалась неопределимое желание в активной деятельности. Сами пациенты описывают данное состояние (на специфическом сленге наркозависимых лиц) как «движняк», указывая, что попытки принять горизонтальное положение безуспешны. У пациентов, находящихся в постели, продолжают отмечаться хаотичные движения, больные мечутся по кровати, натягивают на голову одеяло, а затем вновь сбрасывают его, с силой бьют кулаками в стену и т.д. Согласно наблюдениям И. В. Михалева (2003) [14], который весьма красочно и подробно описал внешний вид, поведение больных в этот период времени как «...в процессе беседы с лечащим врачом больные часто, прилагая определенные усилия, потирали наружные и передние поверхности бедер, икроножные мышцы, поясницу ладонями рук и костяшками пальцев. Интенсивно моргали, приподнимали брови, сморщивали спинку носа. Периодически «поигрывали» мышцами щек. Быстро облизывали губы кончиком языка. Время от времени выпячивали грудь, то сутулились, то распрямляли плечи. Эпизодически сжимали руки в кулаки, сгибали и разгибали их в локтевых и лучезапястных суставах. Ритмично с небольшой амплитудой подергивали стопами. Сгибали и разгибали ноги в голеностопных суставах. Нередко раскачивались на стуле, постоянно порывались с него встать. Непрерывно теребили пальцами рук край одежды. Перебирали мелкие предметы, лежащие на краю стола».

На 3 - 4 сутки появляются диспепсические расстройства, тоже крайне мучительные. Наблюдаются боли в животе, преимущественно в кишечнике, частый жидкий стул - до 10 - 15 раз в сутки с тенезмами, иногда с примесью крови, нередко рвота. На высоте абстинентного синдрома отмечается субфебрильная температура, умеренная гипертензия, тахикардия. На протяжении всего острого периода абстиненции выражены нарушения сна, вплоть до полной агрипнии, даже в периоды короткого забытья, у пациентов движения конечностями, туловищем, головой сохраняются и продолжают носить хаотичный характер [20].

Психопатологическая симптоматика проявляется в своеобразных аффективных расстройствах и зависит не только от вида употребляемого наркотика, предшествующей дозы и частоты применения, т.е. от длительности и массивности интоксикации, но и от преморбидной структуры личности, наличия психопатических черт, а также органических нарушениях. При этом аффективные расстройства тесно переплетаются с поведенческими и личностными расстройствами. Настроение чаще дисфорично - угрюмое, с раздражительностью, гневливостью, тревогой и некоторой брутальностью. Нередко на высоте абстиненции у пациентов отмечаются аутоагрессивные действия, во время которых пациенты наносят себе самопорезы в области предплечий, однако хотелось бы отметить, что данные поступки носят скорее демонстративный характер, так как они совершаются в присутствии группы лиц. Эти самопорезы поверхностные и неглубокие, и, в основном, совершаются лицами с выраженным истероидным радикалом в структуре личности. Нередко во время абстиненции больные могут быть агрессивны и конфликтны, при этом агрессивность пациентов направлена не только на медицинский персонал, но и на пациентов находящихся в одной палате.

Истинный апогей абстинентного синдрома наступает примерно на 3 - 5 сутки. В этот период весь симптомокомплекс синдрома достигает своего наивысшего «пика» развития. Находясь в апогее абстиненции, больные целенаправленно выпрашивают внутривенные инъекции, чаще транквилизаторов (в силу их эйфоизирующего эффекта), пытаясь любым способом добиться облегчения своего состояния. При этом многими пациентами практически не скрывается факт выраженного влечения к употреблению опиоидов, и больные регулярно пытались украсть шприцы и любые лекарственные препараты инъекционной формы, и ввести их себе внутривенно. Данные поступки объяснялись самими пациентами как желанием «пощекотать свои вены».

Длительность существования абстинентного синдрома варьирует у отдельных больных и определяется длительностью наркотизации, дозами опиатов и рядом привходящих факторов, в том числе установкой на отказ или продолжение приёма наркотиков. В среднем, продолжительность абстиненции - 2 недели, но может быть и дольше. При этом сохраняется обратная последовательность в исчезновении симптоматики: сначала прекращаются диспепсические явления, потом болевые ощущения. Нарушения сна, пониженное настроение, влечение к наркотику сохраняются дольше

При употреблении суррогатов опия абстинентный синдром имеет ряд характерных особенностей [20]. Во-первых - его проявления нарастают молниеносно и достигают пика своей интенсивности уже к концу вторых суток от момента последней инъекции наркотика. Диспепсические расстройства и болевой синдром появляются одновременно с ознобом, насморком, потливостью. Боли в кишечнике и желудке, частый жидкий стул - до 10 - 12 раз в сутки, сопровождающиеся тенезмами. Ведущим в клинической картине является алгический синдром, представленный интенсивными болями в коленных и локтевых суставах, который сопровождается различного рода психопатологическими расстройствами. Дисфорический аффект, выраженный в разных

степенях: от некоторого недовольства до злобности, агрессивности, конфликтности и т.д. Пациенты намеренно нарушали режим либо выражали в устной форме недовольство режимом отделения, стремились любыми путями уклониться от лечения либо найти формальный повод для прекращения лечения. Влечение к опиоидам настолько сильно выражено и носит компульсивный характер у данной категории пациентов, что многие пациенты осознанно и целенаправленно добиваются назначения сильнодействующих препаратов («забарбитуриться» на сленге наркозависимых).

В соматоневрологическом статусе в период абстиненции также отмечается ряд особенностей, отмеченных многими исследователями: выраженная тахикардия при нормальном или пониженном АД; больные часто жалуются на боли в пояснице; симптом Пастернацкого бывает положительным, в анализах мочи часто отмечается умеренная протеинурия и лейкоцитоз [20].

При неврологическом обследовании у больных отмечается оживление глубоких и брюшных рефлексов. Ахилловы рефлексы повышались, как правило, вплоть до выявления клонуса стопы. Помимо этого отмечаются усиленные пиломоторные реакции и постуральный тремор дистальных отделов конечностей.

В последние годы в сфере незаконного оборота психоактивных веществ присутствуют наркотические субстанции, выдаваемые за Метадон, (либо «бомба» на сленге наркозависимых), обладающие опиоидной активностью и вызывающие перекрестную толерантность с героином. Клиническая картина характеризовалась более выраженными алгическими, инсомническими, соматоневрологическими, и психическими нарушениями. Общая продолжительность абстиненции при данной зависимости в 1,5 - 2 раза больше, чем при зависимости от героина. Характерной деталью также являлось то что, что наркотические анальгетики, традиционно используемые в схемах детоксикации, практически не купировали алгические проявления опиоидного абстинентного синдрома (ОАС).

Обратное развитие симптомов абстиненции происходит литически. Затухание симптомов абстиненции происходит по своеобразной синусоиде с постепенно уменьшающейся амплитудой. Спровоцировать обратное развитие симптомов вновь могли, даже по незначительному поводу, различные психоэмоциональные переживания. Кроме того, психоэмоциональные переживания усиливались в вечернее время, что связано, по – видимому, с преимущественно ночным образом жизни, и так называемым паттерном поведения, а также при колебаниях атмосферного давления, при высокой температуре, так как пациенты, употребляющие опиоиды, крайне плохо переносят жару и духоту, а также фазу полнолуния [14].

В случае самостоятельного прекращения употребления наркотиков остаточные явления охраняются до 1,5 - 2 месяцев, самым последним из которых восстанавливается сон [13]. К остаточным явлениям относятся:

- 1) периодически возникающее компульсивное влечение к наркотику;
- 2) подавленное настроение, состояние неудовлетворенности;
- 3) повышенный аппетит;

- 4) неустойчивый ритм сна, кратковременный сон, иногда бессонные ночи;
- 5) единичное чихание;
- 6) периодический озноб или потливость;
- 7) боль в межчелюстных суставах в начале еды;
- 8) неспособность к психической и физической нагрузке.

Разными авторами данное состояние квалифицируется как "состояние неустойчивого равновесия" (Пятницкая И. Н., 1994), "отставленные проявления абстинентного синдрома" (Рохлина М. Л., Благов Л. Н., Новак В. В., 1993; Благов Л. Н., 1994), "постабстинентное состояние" (Винникова М. А., 1999; Иванец Н. Н., Винникова М. А., 2000). Данные исследователи отметили, что на данном этапе на первый план выступают психопатологические расстройства, являющиеся нередко клиническим оформлением патологического влечения к наркотику. Наблюдаются пониженное настроение, дисфория, ощущения психического дискомфорта, астения, нарушения сна. Актуализация влечения к наркотику отражается на поведении больных. Они становятся дисфоричными, злобными, требуют под любым предлогом выписки, дезорганизуют работу в отделении (если они находятся в стационаре). По самому незначительному поводу у них ещё больше снижается настроение, возникают суицидальные тенденции, что требует проведения своевременных адекватных терапевтических мероприятий.

### **Лечение опийного синдрома отмены**

Теоретические предпосылки и существующие методики, используемые в настоящее время.

В настоящее время описано два основных подхода для купирования опийного абстинентного синдрома, начиная с методики «дробной деморфинизации» или так называемой «лесенки», который сегодня не применяется в общей лечебной сети и используется преимущественно самими наркотически зависимыми лицами, и одномоментное (абортивное) лишение наркотика и лечение абстинентного синдрома средствами, подавляющими возбуждение в различных медиаторных системах.

В Российской Федерации (РФ) наиболее широко с этой целью используются следующая комбинация: клонидин (клофелин) - агонист альфа - адренорецепторов ЦНС, тиаприд (тиапридал) - атипичный нейролептик из группы замещенных бензаминов и трамал (трамадола гидрохлорид) - обезболивающее средство центрального действия. Терапию клофелином начинают с первого дня развития абстиненции и продолжают в течение 5 - 9 дней, постепенно уменьшая дозу. Начальные суточные дозы препарата, принимаемого перорально, не должны превышать 0,6 - 0,9 мг на 3 - 4 приема. Клофелин наиболее быстро и полностью купирует соматовегетативные расстройства, в значительно меньшей степени влияя на психопатологическую и алгическую симптоматику. Среди побочных эффектов препарата можно отметить сухость во рту, выраженную седацию, понижение АД. В случае, когда АД становится

ниже 90/60 мм.рт.ст., дозу клофелина уменьшают и назначают кардиотонические средства (кордиамин, кофеин и др.). Тиаприд, использованный в этой схеме, эффективен в отношении алгического синдрома, психопатоподобных и аффективных нарушений. Лечение проводится по следующей схеме: тиаприд вводят внутримышечно в дозе 200 мг 3 - 4 раза в сутки первые 3-4 дня, затем в течение последующего дня доза снижается до 100 мг. Трамал назначают в первые дни лишения наркотика при резко выраженном болевом синдроме: 2 - 4 мл (100 - 200 мг) трамала внутримышечно 3 раза в день, затем переходят на прием внутрь по 50 - 100 мг 3 - 4 раза в день, постепенно снижая дозу по мере уменьшения интенсивности болевого синдрома. При наличии суставных болей используются также фенинбутазон (реопирин), ибупрофен (бруфен), а также теплые ванны, массаж и др. [20].

В. М. Медведевым, И. В. Яшкиной и Е. В. Янкиным был описан метод купирования ОАС с помощью внутривенного введения клонидина [13]. Другим не редко используемым методом купирования опийного абстинентного синдрома, является комбинация антагонистов опиатов (налоксона, налтрексона) с клонидином. Налоксон ускоряет высвобождение метаболитов опиата из рецепторов, что сокращает сроки купирования абстинентного синдрома до 5 - 6 дней. В начале курса терапии назначают максимальные дозы клонидина (0,9 - 1,2 мг) и минимальные - гидрохлорида налоксона (0,2 мг), затем постепенно снижают дозы первого и увеличивают дозы второго (до 1,8 мг/сутки) с тем, чтобы к концу курса терапии больной получал только налоксон [20].

По мнению Воронина К. Э. (1993) одним из самых перспективных направлений является применение нейропептидов, а именно: холецистокинина (панкреозимин) и близкого к нему по своему фармакологическому действию такусу (церулетид) [5]. Такус - это декапептид, выделенный из австралийской амфибии и в последующем синтезированный. Для купирования опийного абстинентного синдрома его вводят внутривенно медленно (дозу определяют из расчёта на 1 кг массы тела больного). Применяют раствор препарата в ампулах (в 1 мл 5 мкг). Средняя разовая доза составляет 3,5 - 4 мкг, суточная составляет 9 - 10,5 мкг. Содержимое одной ампулы растворяют в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Эта доза рассчитана на 100 кг массы тела. Далее, в зависимости от массы тела больного сливают по 1 мл из расчёта на каждые 10 кг массы тела больного и добавляют изотонический раствор натрия хлорида до 20 мл. Терапию такусом обычно начинают на 1 - 2 день развития абстинентного синдрома, когда у больного появляются боли в мышцах, суставах, головная боль, слабость, вялость, разбитость, отсутствие аппетита, диарея, слезотечение, нарушения сна и другие специфические признаки этого состояния. В этот период наблюдаются также нарушения функций нервной системы - изменения сухожильных рефлексов, нистагм, мидриаз, динамическая и статическая атаксия и т.д.

Через 15 - 20 минут после введения такуса у большинства пациентов констатируется выраженное улучшение общего состояния. Эффект однократного введения препарата длится около 4 - 5 часов, поэтому в сутки обычно требуется 2 - 4 инъекции. Общая продолжительность курса лечения

такусом составляет от 1 до 6 дней (в зависимости от состояния больного, в среднем - 3 дня), но основные проявления абстинентного синдрома купируются обычно ко второму дню. Остаются лишь астенические явления и неврологические нарушения, которые устраняются в последующие дни. Среди побочных эффектов лечения такусом в редких случаях (в основном при первых инъекциях) наблюдаются тошнота, рвота, потливость, чувство жара, спазмы в желудке, развивающиеся во время введения препарата. Их можно избежать путём более медленного введения препарата и уменьшения его концентрации во вводимом растворе.

Для купирования опиийного абстинентного синдрома также используется внутривенное введение холецистокинина. Препарат назначают из расчёта на 1 кг массы тела больного. Перед введением содержимое одного флакона растворяется в 15 - 20 мл изотонического раствора хлорида натрия. Однократное введение препарата даёт эффект в течение 5 - 10 часов. Обычно в сутки требуется 2 - 3 инъекции холецистокинина. Длительность лечения составляет от 2 до 6 дней, в среднем - 4 дня. Основные проявления опиийного абстинентного синдрома (озноб, боли в суставах, потливость и др.) обычно купируются к концу второго дня лечения и остаются лишь астенические нарушения (слабость, вялость, разбитость, повышенная утомляемость и др.). Среди побочных явлений следует отметить редко возникающие тошноту, рвоту, потливость, головокружение, чувство жара, спазмы в желудке, развивающиеся во время введения препарата. Однако в большинстве случаев они отмечаются только при первых инъекциях холецистокинина, и их можно избежать при увеличении времени введения или при уменьшении концентрации препарата во вводимом растворе.

И. Н. Пятницкой был описан способ купирования абстинентного синдрома с помощью пирроксана, обладающего адреноблокирующим свойством (Пятницкая И. Н. и др., 1974). Для снятия острых явлений абстиненции и подавления патологического влечения к наркотикам назначают таблетированные формы пирроксана (в 1 таблетке 0,015 г) в больших дозировках: 0,03 г (2 таблетки) 4 - 5 раз в день или 0,45 г (3 таблетки) 3 раза в день. Но он способствует снижению АД, поэтому противопоказан при выраженном атеросклерозе, коронарной недостаточности, хроническом кардиопульмональном синдроме, нарушении мозгового кровообращения, болезнях крови, беременности.

А. Г. Гофман и соавторы (1979) для купирования опиийной абстиненции рекомендуют использовать повышенные дозы сульфата атропина, полагая, что введение атропина блокирует холинергическую систему. При этом образующийся при отнятии опиатов избыток ацетилхолина разрушается холинэстеразой. Последующее введение эзерина снимает блокаду холинореактивных систем, устанавливая динамическое равновесие ацетилхолина и холинэстеразы, нарушенное при отнятии опиатов, и восстанавливает синаптическую передачу в холинергических синапсах. Симпатикотония в этом случае сменяется ваготонией, способствуя устранению абстинентных явлений. С этой целью вводят внутримышечно 2 - 3 мл 1% раствора сульфата атропина. Одно-

временно в конъюнктивальный мешок закладывают 0,25% эзериную мазь, а слизистую оболочку рта смазывают вазелиновым маслом. Через 1,5 - 2,5 часа с момента введения атропина вводят подкожно 2 мл 0,1% раствора физостигмина (эзерина). После развития атропинового делирия абстинентные расстройства, в первую очередь вегетативные нарушения, быстро подвергаются обратному развитию, и наступает сон. На следующий день больные жалуются в основном на общую физическую слабость, некоторое снижение аппетита.

Широко применяемые за рубежом методики детоксикации бупренорфина и метадона, в данной работе мы не рассматриваем, так как методики практически не используются на территории Казахстана (за исключением пилотных проектов).

### **Теоретическое обоснование существующей методики**

А. Л. Катков и соавторы (2003) выделили шесть основных клинико-психологических мишеней - концентрированных узлов клинико-психологических механизмов, формирующих стойкую зависимость от ПАВ и определяющих клиническую и терапевтическую динамику данного заболевания [12]. К этим мишеням относятся:

- мишень № 1 – «патологический соматический статус зависимых от ПАВ» (включают: признаки отравления (передозировки) психоактивным веществом (ПАВ); интоксикацию ПАВ; синдром зависимости от ПАВ и состояние отмены (соматический уровень); признаки сопутствующей специфической и неспецифической соматической патологии);
- мишень № 2 - «собственно патологическое влечение к психоактивному веществу» во всех сферах непосредственного проявления данного феномена;
- мишень № 3 – «патологический личностный статус зависимых от ПАВ (дефицит свойств психологического здоровья, характеристики собственно патологического личностного статуса, обслуживающего психологическую зависимость и патологическое социальное функционирование);
- мишень № 4 – «нормативные и необилитационный (развивающийся) личностные статусы зависимых от ПАВ»;
- мишень № 5 «дефицитарный социальный статус зависимых от ПАВ» (дефицит коммуникативных и других социальных навыков, деформированных отношении в микросоциуме, проблемы созависимости);
- мишень № 6 «уровень мотивации на освобождение от химической зависимости».

Согласно данной концепции купирование абстинентного синдрома является первым шагом к реабилитации больного и от эффективности снятия синдрома отмены зависит дальнейший прогноз и течение заболевания.

Теперь мы рассмотрим стандартные схемы лечения ОАС, при которых терапевтические схемы лечения назначаются с учетом степени тяжести ОАС [11], критерии определения которого представлены в таблице № 2.

Критерии тяжести проявлений опийного абстинентного синдрома представлены в таблице № 2.

Таблица № 2

*Критерии тяжести опийного абстинентного синдрома*

Выраженность абстинентного состояния	Симптоматика
Абстинентное состояние лёгкой степени выраженности	Умеренные боли в спине и нижних конечностях, зябкость, анорексия, умеренный гипергидроз, ринорея, раздражительность, диссомния.
Абстинентное состояние средней выраженности	Сильные боли, зябкость, зевота, выраженный гипергидроз, слезотечение, пароксизмальное чихание, тошнота, усиление кишечной перистальтики, тревога, дисфория, активный поиск возможности облегчения состояния, агрипния, двигательное возбуждение
Абстинентное состояние тяжелой степени выраженности.	«Непереносимые» боли, озноб, зевота, резкий гипергидроз, слезотечение, пароксизмальное чихание, рвота, диарея, сочетание аффектов сильной тревоги и тоскливой злобности, компульсивное влечение к приему наркотика, агрипния, двигательное возбуждение

**При легкой степени тяжести** опийного абстинентного синдрома показано назначение вегетостабилизаторов, обладающих нормотимическим действием, таких как Карбамазепин (таблетки по 200 мг) по следующей схеме: 1 день - 200 мг, 2 и последующие дни – 400 - 600 мг (до 5 - 7 дней). Последующая отмена препарата проводится постепенно (в течение недели) с отменой вначале дневной, а через 2 - 3 дня утренней дозы. Учитывая спектр фармакологического действия данного препарата (нормотимический, умеренный седативный и снотворный эффекты), вечерняя доза препарата может назначаться в течение всего раннего постабстинентного периода в комбинации с другими препаратами. Стоит отметить, что Карбамазепин не рекомендуется назначать с Клозапином на длительное время ввиду выраженного гепатотоксического действия обоих препаратов, а также однонаправленного негативного действия данных препаратов на кроветворение. Диазепам (таблетки по 5 мг) со средней суточной дозой 25 - 30 мг назначают в течение 7 - 9 дней (с акцентом на вечерний приём) с последующим снижением по той же схеме, что и Карбамазепин. При выраженных алгических проявлениях патогенети-

чески обоснованным является назначение наркотических анальгетиков, в частности Трамала (таблетки по 50 мг), per os, со среднесуточной дозой 200 - 300 мг. Длительность терапии составляет 5 - 7 дней, принцип отмены тот же, что и для предыдущих препаратов. Также рекомендуется назначение обезболивающих препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств, таких как Диклофенак (раствор в ампулах по 3,0 мл 75 мг) или Кетопрофена (раствор в ампулах по 2,0 мл 50 мг) внутримышечно при болях, до 2-х раз в день, со средней продолжительностью назначения в течение 7 - 8 дней.

При выраженных диссомнических расстройствах показано внутривенное капельное назначение на ночь Аминазина (раствор в ампулах по 2,0 мл 50 мг) и Реланиума (раствор в ампулах по 2,0 мл 10 мг) на 2 - 3 дня, а также назначение с первых дней курса терапии Тизерцина (таблетки по 25 мг), при выраженной бессоннице по 50 - 75 мг с постепенной отменой в течение недели.

**При среднетяжелом и тяжелом ОАС** с первого дня курса терапии необходимо назначение Клофелина (таблетки по 0,15 мг) в средней суточной дозе 0,6 - 0,9 мг с длительностью, составляющей 8 - 9 дней, с последующим снижением начинается через 4 - 5 суток по 0,15 мг в сутки. Клофелин стимулирует  $\alpha$  - адренорецепторы структур ЦНС, оказывая при этом общее тормозящее влияние. В результате происходит подавление симпатического влияния сосудодвигательного центра ствола мозга, что приводит к уменьшению высвобождения уровня норадреналина из нервных окончаний и к блокаде наблюдающихся в клинике эффектов активации симпатической нервной системы.

Вторым основным компонентом описываемой методики детоксикации является Трамал (таблетки по 50 мг per os либо раствор в ампулах по 2,0 мл 100 мг). Средняя суточная доза, выбор лекарственной формы, а также частота и способ введения могут значительно различаться, и зависят, прежде всего, от выраженности алгических проявлений. В среднем дозировки Трамала составляют от 400 мг до 600 мг при средней степени тяжести и до 800 мг - при тяжёлой. Суточная дозировка делится на 4 - 5 приёмов. Обычно препарат назначается курсом на 10 - 12 дней с постепенной отменой (начиная с 5 - 7 дня) по 50 мг в день. Сначала отменяется дневная, затем утренняя и последней отменяется ночная дозировка.

С седативной целью назначаются транквилизаторы (Диазепам в таблетках по 5 мг, в средней суточной дозе 40 - 50 мг до 4 раз в день в течение 10 - 12 дней) с последующей постепенной отменой по 5 - 10 мг в сутки.

Для нормализации фона настроения и устранения выраженной эмоциональной лабильности назначается Карбамазепин (таблетки по 200 мг, в суточной дозе до 600 мг, с постепенной отменой).

Для лечения диссомнических расстройств необходимо внутривенное капельное назначение вышеуказанной смеси Аминазина и Реланиума в дозе 2,0 - 4,0 мл и 6,0 - 8,0 мл, соответственно, на 5 - 7 дней, в зависимости от степени тяжести ОАС.

На 7 - 8 день терапии ОАС при предъявлении пациентами жалоб на слабость, разбитость, недомогание, рекомендуется назначение (внутривенно капельно) на утро поляризующей смеси (Глюкоза 5% 400,0 мл + Рибоксин 10,0 мл + Аскорбиновая кислота 6,0 мл + Вит В<sub>1</sub> 4,0 мл + Кавинтон 4,0 мл) в течение 3 - 10 дней. Такая метаболическая терапия позволяет в короткие сроки нормализовать присущие этому периоду обменные нарушения.

В тоже время считаем нецелесообразным использование в остром периоде ОАС ноотропных препаратов, так как нами была отмечена взаимосвязь назначения ноотропов и усиление патологического влечения к психоактивным веществам (особенно у пациентов с преобладанием в характере возбудимых черт).

В настоящее время существенно возросла роль дифференцированных подходов к лечению опийного синдрома абстиненции. По мнению Р. А. Кардашяна [22], который писал, что каждый случай абстиненции несёт печать индивидуальности больного: доминирующая психопатологическая симптоматика отражает личностные особенности пациента, а соматоневрологический компонент абстинентного синдрома усложняется за счёт предшествующих соматических страданий. Этим же авторам были разработаны достаточно простые и эффективные методики определения степени тяжести ОАС, (см. приложение № 1), в которых выраженность психопатологических, соматовегетативных и неврологических, а также астенических расстройств оценивались по 4 - балльной системе: 0 баллов - отсутствие признака; 1 балл - слабовыраженный нестойкий признак (низкая интенсивность его проявления); 2 балла - клинически умеренно выраженный, устойчивый признак (средняя интенсивность); 3 балла - резко выраженный, доминирующий признак (высокая интенсивность проявления).

Данные методики использовались нами для выявления ведущего компонента в структуре синдрома отмены у каждого пациента, так как у одних больных в ОАС ведущим является алгический компонент, что связано, по видимому, с недостатком кальция в организме, у других - диссомния, и т.д. При правильно подобранной терапии «симптомов - мишеней» пациент не только быстрее выходит из ОАС, но и психические и поведенческие проявления в раннем постабстинентном периоде имеют значительно меньшую интенсивность. На основании полученных данных, врач сможет правильно, и самое главное - патогенетически верно подобрать максимально эффективную для данного пациента схему лечения. Наряду с этим врачом должен учитываться и ведущий радикал в структуре личности каждого пациента, так как на сегодняшний день научно доказано, что лица со стеническими чертами достаточно легко переносят явления абстиненции в отличие от лиц возбудимого круга с эксплозивными чертами реагирования. В этом случае для данной категории пациентов целесообразно с первого дня поступления в стационар назначение «корректоров поведения».

В заключение хотелось бы поделиться нашими клиническими наблюдениями. Первое - рекомендуемый многими исследователями амитриптилин в остром периоде (Кардашян Р. А. и соавт., 2004) значительно усиливал алги-

ческие проявления синдрома абстиненции и негативно воспринимался самими пациентами. Второе - широко используемая в различных клиниках клиренсовая детоксикация (массивная инфузия кристаллоидных и коллоидных растворов с форсированным диурезом) мало эффективна, так как при депривации опиоидов катехоламинергические нарушения развиваются на синоптическом уровне, и активное изменение состава крови не влияет на явления синдрома отмены и наоборот - может вызвать снижение объема циркулирующей крови и гиповолемии.

Кроме того, при использовании нами метода экстракорпоральной детоксикации, в комбинации со стандартной клонидиновой, в частности плазмофореза, мы не заметили видимого улучшения состояния больного, и ускорения сроков выхода пациента из ОАС. При этом хочется отметить - несмотря на то, что многие пациенты крайне положительно отнеслись к данному методу, как к способу «почистить кровь и вывести грязь из себя», мы считаем данную процедуру больше «психотерапевтической». Учитывая множество возможных побочных осложнений, включая ухудшение иммунного статуса, мы бы рекомендовали отдавать предпочтение вышеупомянутой схеме детоксикации. Так как она является более щадящей и патогенетически обоснованной в отличие от методов экстракорпоральной детоксикации и методов «ускоренной и сверхускоренной детоксикации» (rapid and ultra rapid detoxification). Комбинация антагонистов опиатных рецепторов, клонидина и средств для наркоза, которые, несмотря на быструю редукцию соматоневрологических проявлений ОАС (от 1 до 3 суток), практически не устраняют психопатологической симптоматики, формирующей «патологическое ядро» опиоидной зависимости. Высокий уровень тревоги, аффективные расстройства, повышенная раздражительность, сверхценные идеи «новой волны ломки» и интенсивное влечение к наркотикам - это неизбежные последствия этих методов [23]. Данные методы влекут серьезные осложнения у пациентов (пневмония, и лекарственный гепатит), а также возникает необходимость наличия реанимационного оборудования и обученного персонала не позволяют рассматривать их в качестве альтернативы имеющимся в Республиканском научно – практическом центре медико-социальных проблем наркомании (г. Павлодар) (РНПЦ МСПН) схемам детоксикации, которые привлекательны не только своей простотой, но и эффективностью.

Имеющийся в РНПЦ МСПН опыт также позволяет рекомендовать свети к минимуму внутривенное введение пациентам, страдающим наркотической зависимостью, препаратов любых фармацевтических групп, так как сама процедура внутривенного вмешательства провоцирует обострение патологического влечения.

### **Возможные осложнения детоксикации**

По данным Ю. П. Сиволапа, В. А Савченкова (2001), к возможным основным факторам, обуславливающим высокий риск осложнений при детоксикации, относят:

- пониженную переносимость психотропных препаратов;

- наличие у больных достаточно выраженной соматоневрологической симптоматики;
- повышенную опасность развития (обострения) у больных инфекционно-воспалительных процессов;
- замедленный клиренс (выведение) лекарств, назначаемых в период ОАС, что способствует возрастанию их плазменных концентраций и развитию токсических реакций;
- недифференцированное (без достаточного учета индивидуальных показаний) применение психотропных средств;
- использование неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- недостаточное использование методов интенсивной терапии, в частности - клиренсовой детоксикации и препаратов - антидотов;
- отсутствие лабораторного контроля состояния больного.

Этими же авторами [23] были описаны наиболее значимые и грозные осложнения при проведении детоксикации:

- 1) нейрорепитические состояния;
- 2) фармакогенные психозы;
- 3) лекарственный гепатит;
- 4) острая пневмония;
- 5) респираторный дистресс - синдром взрослых.

За все время использования нами, описанных выше схем детоксикации, данные осложнения нами не регистрировались. При этом они крайне положительно оценивались субъективными ощущениями пациентов, проходящих лечения, что подтверждает высокий спрос на подобные услуги.

### **Список используемой литературы:**

1. Анохина И. П. Лекции по наркологии / Под ред. Н. Н. Иванца. - М.: Нолидж, 2000 - С. 16.
2. Анохина И. П. Векшина Н. Л. Томилин В. А. Структура и функция  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов и их роль в развитии алкогольной и наркотической зависимости // Наркология. – 2008. - № 1. – С. 22 - 28.
3. Бохан Н. А., Катков А. Л., Россинский Ю. А. Ранняя профилактика и реабилитация больных опийной наркоманией. – Павлодар, 2005. – 287 с.
4. Внуков В. В., Милютин Н. П., Овсянников М. В., Панченко Л. Ф. Особенности развития окислительного стресса при опийной наркомании // Наркология. – 2007. - № 2.
5. Воронин К. Э Фармакотерапия зависимости от психоактивных веществ // Дисс. докт. мед. наук. - М., 1993. - С. 305.
6. Востриков В. В., Павленко В. П., Шабанов П. Д., Динамика клинико-биохимических показателей крови больных опийной наркоманией в период абстиненции и формирования ремиссии // Наркология. – 2007. - № 4. – С. 44 - 49.

7. Головки А.И., Леонтьева Л.В., Головки С.И., Романенко О.И., Конопкин Д.А. Механизмы клеточной толерантности к опиатам и опиоидам // Наркология. – 2003. - № 1. – С. 15 - 25.
8. Грузман А. В., Кусаинов А. А., Рамм А. Н., Башилов В.В., Садвакасова Г. А., Тулегенова Б. Е Дифференцированное лечение синдромов отмены и патологического влечения к наркотику у больных с зависимостью от опиоидов» (опыт Республиканского научно-практического центра медико-социальных проблем наркомании) // Методические рекомендации. – Павлодар, 2006. - 12 с.
9. Кардашян Р. А. Дифференцированная фармакотерапия острой и отставленной фаз синдрома отмены при героиновой наркомании // Вопросы наркологии. - 2005. - № 1. - С. 23-24.
10. Кардашян Р. А. Дроздов А. З. Коган Б. М. Обмен катехоламинов при героиновом синдроме отмены: клиничко-биологические корреляции // Наркология. – 2005. - № 2. - С. 43 - 53.
11. Кардашян Р. А. Клиничко-диагностические критерии оценок степени тяжести проявления абстинентного синдрома при различных формах зависимости от ПАВ // Вопросы наркологии. - 2005. - № 1. - С. 30-34.
12. Катков А. Л., Пак Т. В., Россинский Ю. А. Интегративно-развивающая психотерапия больных наркоманией. – Павлодар, 2003. - 267 с..
13. Медведев В. М., Яшкина И. В., Янкин Е. В. Внутривенное введение клофелина при купировании опиоидного абстинентного синдрома // Материалы XIII съезда психиатров России, 10 - 13 октября 2000 г. - С. 251.
14. Михалев И. В. Неврологическая интерпретация клинички опиоидного абстинентного синдрома // Вопросы наркологии. - 2003. - № 2. - С. 12-16.
15. Морозов Г. В., Боголепов Н. Н. Морфинизм.- М., 1984. - С. 174.
16. Наркологическая помощь населению республики Казахстан за 2006 - 2007годы // Статистический сборник. - Павлодар, 2008.
17. Перегуд Д. И., Надеждин А. В., Онуфриев М. В., Тетенова Е. Ю., Панченко Л. Ф., Гуляева Н. В. Оксид азота и опиоидная наркомания: перспективы исследования // Наркология. – 2006. - № 9. - С. 45 - 49.
18. Пятницкая И. Н. Общая и частная наркология. - М., Медицина, 2008. - 640 с.
19. Сиволап Ю. П., Савченков В. А. Детоксикация при опиоидной наркомании. Методики, препараты. Осложнения. – Анахарсис, 2001. – 52 с.
20. Тиганов А. С. Руководство по психиатрии. - 1999. - Том 2. – С. 357-362.
21. Ухтомский А. А. Доминанта. - М.-Л.: Наука, 1966. - С. 273.
22. Шабанов П. Д. Наркология: Практическое руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2003. - С. 560.
23. Gerstein D. и Harwood H. Treating Drug Problems (Vol.1). – Washington /national Academy Press/ - 1990.

**Шкалы определения степени тяжести психопатологических расстройств  
в абстинентном периоде (по Р. А. Кардашяну)**  
(степень выраженности оценивается в баллах)

Влечение к наркотику:

1 - отказ от воспоминаний и визуальных представлений при упоминании о наркотиках в беседах;

2 - периодически возникающие мысли о наркотике;

3 - постоянные, достаточно интенсивные мысли о наркотике, не поддающиеся ослаблению волевыми усилиями.

Нарушения сна в динамике:

1 - жалобы на беспокойный сон в течение всей ночи;

2 - многократные пробуждения в течение всей ночи с последующим засыпанием; любой подъем с постели оценивается как «2» (исключая физиологические потребности);

3 - глубокие нарушения сна, трудно поддающиеся медикаментозной коррекции.

Пониженное настроение:

1 - скука, вялость, пассивность, неразговорчивость, медлительность; пациент самостоятельно об этих явлениях может не говорить, они выявляются только при тщательном расспросе;

2 - заметное снижение настроения, определяемое не только по предъявляемым жалобам, но и на невербальном уровне (выражение лица, поза, мимика);

3 - тоска (с витализацией или без); пациент самостоятельно предъявляет жалобы.

Тревога:

1 - аморфная настороженность, беспричинные опасения, озабоченность;

2 - нервозность, напряженность, неспособность расслабиться, раздражительность; пациент самостоятельно предъявляет жалобы; указанные явления отражаются на общем поведении, общении;

3 - неусидчивость, тревожная ажитация.

Страх:

1 - страх, выражаемый только при тщательном расспросе;

2 - страх, выражаемый без направленных расспросов;

3 - страх с душевной болью и паникой.

Эмоциональная лабильность:

1 - слёзы и омраченность только при обсуждении неприятных для больного вопросов; перепады настроения незначительны и непродолжительны;

2 - перепады настроения в течение суток (очень характерный симптом; как правило, наблюдается ухудшение настроения к вечеру);

3 - обидчивость, слезливость, капризность в течение всего дня.

Дисфория:

1 – выражение недовольства, брюзгливость, угрюмый вид;

2 - напряженность, раздражительность, ощущение внутреннего дискомфорта, злобность;

3 - агрессивность, взрывчатость, напряженность.

Психомоторное возбуждение:

1 - стремление к деятельности;

2 - возбуждение, двигательное беспокойство с негативизмом;

3 - внезапные импульсивные моторные разряды, сопровождающиеся агрессией.

Поведенческие (психопатоподобные) расстройства:

На проявления поведенческих нарушений оказывает влияние индивидуальный личностный радикал, поэтому данные нарушения трудно поддаются ранжированию. Однако можно выделить также общие характерные признаки:

1 - просьбы о дополнительных назначениях или каких-либо процедурах;

2 - стремление уклониться от лечения; недовольство режимом отделения, желание ускорить выписку;

3 - враждебность и оппозиционность к лицам, навязывающим лечение.

### **Шкала определения степени тяжести астенических явлений**

1 - чувство усталости и слабости, связанное с деятельностью, трудности при необходимости собраться с мыслями;

2 - бессилие, нерешительность, утрата интереса к любой деятельности. Затруднения при концентрации внимания и длительном сосредоточении со снижением способности поддерживать разговор;

3 - утрата способности участвовать в разговоре без значительных усилий. Полное бессилие, неспособность выполнить что-либо без посторонней помощи.

### **Шкала определения степени тяжести соматических расстройств**

1 - ощущение дискомфорта, неудобства, напряженности в мышцах спины, ног, шеи и рук;

2 - ноющая боль в мышцах спины, ног, шеи и рук (при героиновой наркомании), сердечная и головная боль (при первитиновой наркомании);

3 - выкручивающие боли в мышцах спины, ног, шеи и рук, абдоминальные спазмы (при героиновой наркомании), головная и сердечная боль с возникновением экстрасистол, аритмий (при первитиновой наркомании).

### **Шкала определения степени тяжести вегетативных изменений**

Изменения аппетита:

1 - неустойчивость аппетита;

2 - стойкое снижение или повышение аппетита;

3 - анорексия, булимия, постоянная жажда.

Ринорея, чихание, зевота, слезотечение:

1 - неустойчивые, периодически возникающие явления;

2 - клинически выраженное устойчивое присутствие;

3 - интенсивное, пароксизмальное проявление, многократно повторяющееся за один приступ.

Диарея, тошнота, рвота:

1 - 1 или 2 - кратные в течение суток;

2 - от 3 до 7 раз в сутки;

3 - более 7 раз в сутки.

Гипергидроз:

1 - потливость ладоней;

2 - потливость ладоней и лба;

3 - потливость ладоней, лба, лица и тела.

Артериальная гипертензия:

Учитывая молодой возраст больных, артериальное давление в нормальном состоянии у них обычно составляет 110 - 120/70 - 90 мм рт. ст.

1 - 130/90 мм рт. ст.;

2 - 140/100 мм рт. ст.;

3 - 150/110 мм рт. ст. и выше.

Тахикардия:

1 - пульс до 90 ударов в минуту;

2 - 90 - 110 ударов в минуту;

3 - более 110 ударов в минуту.

Постуральная гипотензия:

1 - снижение АД до 15 мм рт. ст.;

2 - снижение АД до 25 мм рт. ст.;

3 - снижение АД более 25 мм рт. ст.

Вегетативные расстройства сопровождали такие симптомы, как образование «гусиной кожи», озноб, расширение зрачков.

### **Шкала определения степени тяжести неврологических нарушений**

1 - гипомимия; диффузная мышечная гипотония; сочетание гипотонии мышц рук с повышением пластического тонуса мышц ног; изменения рефлекторной сферы — снижение рефлексов на руках и ногах, повышение их на руках с понижением на ногах; внутренняя дрожь;

2 - фибриллярные подергивания и судорожные сведения мышц; снижение фотореакции; тремор языка, век, вытянутых рук; снижение сухожильных и периостальных рефлексов; нарушение координационных проб;

3 - дизартрия; ослабление конвергенции и аккомодации; отсутствие фотореакции; вертикальный и горизонтальный нистагм; мио-фибриллярные подергивания языка; патологические пирамидные и стопные симптомы; повышенное внутричерепное давление; нарушение поверхностной чувствительности по полиневритическому типу; статическая и динамическая атаксия; снижение или отсутствие брюшных рефлексов.