

УДК 616.89-008.441.-059-037

О. С. ФІТЬКАЛО (Львів)

## ПРОГНОЗУВАННЯ СТІЙКОСТІ РЕМІСІЙ У ХВОРИХ, ЗАЛЕЖНИХ ВІД ОПІОЇДІВ, НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ПРОТИРЕЦИДИВНОГО ЛІКУВАННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті наведено результати виникнення предикторів ремісії та предикторів рецидиву у хворих, залежних від опіоїдів, при проведенні протирецидивного лікування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** **хворі, залежні від опіоїдів, предиктори ремісії, предиктори рецидиву, діагностичні коефіцієнти.**

Актуальним завданням сучасної наркології є розробка науково обґрунтованих методів прогнозування результатів лікування хворих із психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання психоактивних речовин з використанням численних обставин, що впливають на цей результат. Своєчасне прогнозування (вже на етапі вибору типу лікування і протягом його здійснення) дозволяє запобігти призначенню заздалегідь неефективних методів терапії або терміново здійснити корекцію терапевтичної тактики протягом її реалізації.

Для розв'язання цього завдання ми використовували обставини (або ознаки), які стало передували в популяції хворих, залежних від опіоїдів, формуванню ремісії, або, навпаки, – рецидиву захворювання. Причинно-наслідкові зв'язки між такими обставинами і подією, що прогнозується (ремісія або рецидив), не завжди легко встановити, тому для їхнього визначення замість терміну "фактор" ми використовувати нейтральний термін "предиктор" (маркер майбутньої події).

В якості таких потенційних предикторів ремісій або рецидивів хвороби у пацієнтів, залежних від опіоїдів, було розглянуто дані їхнього наркологічного анамнезу, результати клініко-психопатологічного дослідження, фізикального обстеження. Зрозуміло, що науково обґрунтоване прогнозування можливе лише за умов використання адекватних багатовимірних математичних процедур, однією з яких є послідовна процедура Вальда у модифікації Гублера.

**Метою роботи** було дослідження прогнозування предикторів ремісії у хворих, залежних від опіоїдів, на різних стадіях протирецидивного лікування.

**Матеріали і методи.** Дослідження хворих, залежних від опіоїдів, проведено на базі 1-го відділення Львівського обласного державного

клінічного наркологічного диспансеру. Всього обстежено 86 хворих, залежних від опіоїдів (всі чоловіки), віком від 19 до 45 років (в середньому  $29,3 \pm 1,6$  року).

Кількісна оцінка наявних психічних та поведінкових розладів визначалась за допомогою психодіагностичних методик: шкали динаміки, шкали Цунга для самооцінки депресії, шкали особистісної та реактивної тривожності Спілбергера–Ханіна, шкали первинного патологічного потягу, анкети для оцінки проявів синдрому ангедонії. Обробку одержаних даних здійснювали методами математичної статистики (дисперсійний, регресійний, кореляційний аналізи) на ПЕОМ за допомогою програм SPSS та Excel з пакету Microsoft Office 2003 [5]. Визначення предикторів ремісії чи рецидиву у хворих, залежних від опіоїдів, їхніх діагностичних коефіцієнтів (ДК) та мір інформативності Кульбака (J) здійснювалось за Е.В. Гублером [3].

**Результати дослідження та їх обговорення.** В основу цього аналізу покладено порівняльний аналіз частот окремих ознак в групах осіб, залежних від опіоїдів, у яких, за даними катамнестичного спостереження, спотерігалась ремісія (50 осіб) або рецидив захворювання (36 осіб). Тривалість катамнестичного спостереження склала 6 місяців, оскільки за сучасними критеріями (МКХ-10) стійкою вважається ремісія тривалістю 6 або більше місяців.

Середні значення показників на різних етапах дослідження в групах хворих з якісно відмінними результатами лікування (група "Ремісія" та група "Рецидив") наведено у таблиці 1.

На основі порівняльного аналізу частот окремих ознак в зазначених групах розрахувались відповідні діагностичні коефіцієнти (ДК) і міри інформативності Кульбака (J). Визначення цих показників робилось для того, щоб звести встановлені інформативні ознаки в формальні прогностичні таблиці з метою визначення на

**Таблиця 1. Середні значення показників на різних етапах дослідження в групах хворих з якісно відмінними результатами лікування\***

Показники (день вимірювання з моменту початку лікування), одиниці вимірювання	Середні значення показників, подані у форматі “середня арифметична ± стандартна похибка середньої арифметичної” ( $M \pm m$ )	
	Група “Рецидив”	Група “Ремісія”
1	2	3
Анамнестичні дані		
Тривалість захворювання, років	11,28±1,38	6,54±0,78?
Доза наркотику на початку лікування, мл	8,14±1,69	5,44±0,90
Вік на момент початку захворювання, років	22,94±1,39	21,16±0,99
Дані за шкалою динаміки (ШД)		
ШД (0 доба), балів	15,00±2,41	12,23±1,24
ШД (15 доба), балів	11,53±1,89	9,95±1,29
ШД (30 доба), балів	9,23±1,97	8,95±1,20
ШД (60 доба), балів	10,27±2,16	9,36±1,27
ШД разом (0–60 доба), балів	11,59±1,08	10,11±0,63
Дані за шкалою первинного патологічного потягу (Ш-ППП)		
Ш-ППП (0 доба), балів	10,87±1,02	10,82±0,75
Ш-ППП (15 доба), балів	9,56±0,70	7,41±0,65?
Ш-ППП (30 доба), балів	7,42±0,84	6,33±0,57
Ш-ППП (60 доба), балів	7,20±0,90	5,48±0,49
Ш-ППП разом (0–60 доба), балів	8,84±0,47	7,50±0,38?
Дані за шкалою реактивної тривожності Спілбергера (Ш-РТС)		
Ш-РТС (0 доба), балів	37,08±2,05	40,43±1,78
Ш-РТС (15 доба), балів	33,38±2,19	34,68±,96
Ш-РТС (30 доба), балів	28,00±1,64	31,00±2,27
Ш-РТС (60 доба), балів	26,50±2,26	29,52±,25
Ш-РТС разом (0–60 доба), балів	30,95±1,17	33,87±1,12
Дані за шкалою особистісної тривожності Спілбергера (Ш-ОТС)		
Ш-ОТС (0 доба), балів	51,00±1,32	50,91±1,45
Ш-ОТС (15 доба), балів	47,14±1,24	47,23±1,61
Ш-ОТС (30 доба), балів	46,46±1,35	44,91±1,56
Ш-ОТС (60 доба), балів	43,60±1,47	40,39±1,26
Ш-ОТС разом (0–60 доба), балів	47,00±0,75	45,86±0,83
Дані за шкалою Цунга (Ш-Ц)		
Ш-Ц (0 доба), балів	47,80±1,92	46,33±1,81
Ш-Ц (15 доба), балів	44,07±1,69	42,83±1,64
Ш-Ц (30 доба), балів	43,08±2,01	39,24±1,86
Ш-Ц (60 доба), балів	43,78±1,81	41,68±1,54
Ш-Ц разом (0–60 доба), балів	44,70±0,94	42,49±0,88
Дані за шкалою ангедонії (афективний компонент– ША-АК)		
ША-АК (0 доба), балів	16,07±1,54	16,10±1,25
ША-АК (15 доба), балів	14,21±1,50	14,45±1,40
ША-АК (30 доба), балів	12,00±1,78	12,77±1,17
ША-АК (60 доба), балів	10,53±1,24	10,21±0,99
ША-АК разом (0–60 доба), балів	13,20±0,79	13,28±0,64

Продовження табл. 1

1	2	3
Дані за шкалою ангедонії (ідеаторний компонент – ША-ІК)		
ША-ІК (0 доба), балів	6,50±0,99	7,86±0,73
ША-ІК (15 доба), балів	4,86±0,78	5,59±0,72
ША-ІК (30 доба), балів	3,00±0,37	4,59±0,77
ША-ІК (60 доба), балів	2,47±0,43	3,22±0,85
ША-ІК разом (0–60 доба), балів	4,22±0,41	5,26±0,42
Дані за шкалою ангедонії (поведінковий компонент – ША-ПК)		
ША-ПК (0 доба), балів	4,07±0,61	4,18±0,64
ША-ПК (15 доба), балів	2,43±0,50	2,64±0,56
ША-ПК (30 доба), балів	1,58±0,29	1,48±0,43
ША-ПК (60 доба), балів	1,20±0,22	1,48±0,40
ША-ПК разом (0–60 доба), балів	2,33±0,26	2,44±0,28

\*Примітка: ШД – шкала динаміки; Ш-ППП – шкала первинного патологічного потягу; Ш-РТС – шкала реактивної тривожності Спілбергера; Ш-ОТС – шкала особистісної тривожності Спілбергера; Ш-Ц – шкала Цунга; ША-АК – шкала ангедонії (афективний компонент); ША-ІК – шкала ангедонії (ідеаторний компонент); ША-ПК – шкала ангедонії (поведінковий компонент).

їхній основі індивідуального ризику рецидиву хвороби або вірогідності формування ремісії (за допомогою послідовної процедури Вальда у модифікації Гублера).

Проведене комплексне дослідження дозволило створити прогностичну таблицю для оцін-

ки формування предикторів ремісії чи рецидиву у хворих, залежних від опіоїдів (табл. 2). В цю таблицю були зведені всі статистично значущі предиктори в порядку зменшення модулів їхніх діагностичних коефіцієнтів (в порядку зменшення їхньої “прогностичної сили”).

Таблиця 2. Прогностична таблиця для оцінки формування предикторів ремісії та рецидиву у хворих, залежних від опіоїдів

Предиктори ремісії та предиктори рецидиву*	ДК	J			
	1	2	3		
<b>Предиктори ремісії (0 доба)</b>					
Тривалість захворювання ≤5 років	6,70	1,37			
Середні дози наркотику перед лікуванням ≤5 мл	3,22	0,59			
Вік на момент початку вживання ≤25 років	0,66	0,04			
ШД ≤20 балів	1,25	0,15			
ППП >7 балів	0,87	0,06			
Сумарна інформативність ( $\Sigma_{MI}$ ) предикторів ремісії на 0 добу лікування	12,7	2,21			
<b>Предиктори ремісії (15 доба)</b>					
ШЦ ≤36 балів	5,87	0,58			
ША-ІК >6 балів	3,75	0,44			
ША-ПК 0 балів	5,34	0,46			
ППП ≤6 балів	5,19	0,72			
ША-ІК >6 балів	3,75	0,44			
ШД ≤20 балів	0,69	0,05			
Сумарна інформативність ( $\Sigma_{MI}$ ) предикторів ремісії на 15 добу лікування	24,59	2,69			
<b>Предиктори ремісії (30 доба)</b>					
Ш-РТС >36 балів	6,78	1,02			
ША-ІК >4 балів	6,40	0,90			
ША-ПК 0 балів	3,75	0,43			
ШЦ ≤36 балів	3,64	0,44			
ППП >6 балів	2,91	0,46			
Сумарна інформативність ( $\Sigma_{MI}$ ) предикторів ремісії на 30 добу лікування	23,48	3,25			

Продовження табл. 2

1	2	3
<b>Предиктори ремісії (60 доба)</b>		
ША-ІК =0 балів	6,46	0,69
ША-ПК 0 балів	5,28	0,60
Ш-РТС >39 балів	4,94	0,44
ША-АК ≤8 балів	3,98	0,40
ШІЦ ≤39 балів	3,34	0,32
Ш-ОТС ?39 балів	2,83	0,35
ППП ≤5 балів	2,82	0,41
Сумарна інформативність ( $\Sigma_{MI}$ ) предикторів ремісії на 60 добу лікування	29,65	3,21
<b>Предиктори рецидиву (0 доба)</b>		
Вік на момент початку вживання >25 років	-2,40	0,14
Серед. дози наркотику перед лікуванням >5 мл	-3,47	0,64
Тривалість захворювання >5 років	-2,68	0,55
ППП ≤7 балів	-2,53	0,19
Ш-РТС ≤42 балів	-1,63	0,20
Сумарна інформативність ( $\Sigma_{MI}$ ) предикторів рецидиву на 0 добу лікування	-12,71	1,72
<b>Предиктори рецидиву (15 доба)</b>		
ШД >20 балів	-8,55	0,61
ППП >6 балів	-1,66	0,23
ША-ІК ≤6 балів	-1,46	0,17
ШІЦ >36 балів	-1,04	0,10
ША-ПК >0 балів	-0,90	0,08
Сумарна інформативність ( $\Sigma_{MI}$ ) предикторів рецидиву на 15 добу лікування	-13,61	1,19
<b>Предиктори рецидиву (30 доба)</b>		
ППП >6 балів	-2,81	0,45
Ш-РТС ≤36 балів	-1,72	0,26
ША-ІК ≤4 балів	-1,59	0,22
ШІЦ >36 балів	-1,54	0,19
ША-ПК >0 балів	-1,39	0,16
Сумарна інформативність ( $\Sigma_{MI}$ ) предикторів рецидиву на 30 добу лікування	-9,05	1,28
<b>Предиктори рецидиву (60 доба)</b>		
ППП >5 балів	-2,48	0,36
Ш-ОТС >39 балів	-1,76	0,22
ША-ПК >0 балів	-1,27	0,15
ШІЦ >39 балів	-1,15	0,11
ША-АК >8 балів	-1,14	0,11
ША-ІК >0 балів	-1,13	0,12
Ш-РТС ≤39 балів	-0,93	0,08
Сумарна інформативність ( $\Sigma_{MI}$ ) предикторів рецидиву на 60 добу лікування	-9,86	1,04

\*Примітка: предиктори ремісії та предиктори рецидиву подані у порядку зменшення модулів їхніх діагностичних коефіцієнтів.

Оцінка зазначених предикторів за допомогою таблиці 2 здійснюється шляхом застосування послідовної процедури Вальда (у модифікації

Є.В. Гублера) [3]. Суть процедури полягає у тому, що ДК притаманних особі ознак додаються один до одного, поки не буде досягнуто бажаного

рівня достовірності прогнозу. Так, наприклад, достовірності прогнозу на рівні  $p<0,05$  відповідає значення суми діагностичних коефіцієнтів  $S_{ДК}>13$ , на рівні  $p<0,01 - S_{ДК}>20$ , а на рівні  $p<0,001 - S_{ДК}>30$ . Цим пояснюється, що жоден із встановлених предикторів не є самодостатнім для вірогідного прогнозу (у всіх предикторів, поданих у таблиці 2,  $DK<13$ ), і тому вірогідний прогноз можливий лише при їх сукупному використанні. При цьому предикторами ремісії вважались ознаки з позитивними значеннями ДК (ознака достовірно частіше зустрічалась в групі хворих з ремісією), а предикторами рецидиву – ознаки з негативними значеннями ДК (ознака достовірно частіше зустрічалась в групі хворих, у яких спостерігався рецидив хвороби).

Помітно, що найбільшу прогностичну силу має предиктор “шкала реактивної тривожності Спілбергера” ( $DK=6,78$ ). Наявність у особи, що обстежується, цього предиктора разом із, наприклад, предиктором “Тривалість захворювання ≤5 років” ( $DK=6,70$ ) або предиктором “ША-ІК>4 балів” ( $DK=6,40$ ) вже забезпечує вірогідність прогнозу не гірше  $p<0,05$ , оскільки  $S_{ДК}$  таких пар факторів вже перевищує 13 – граничне значення для цього рівня достовірності. Наявність же у хворих, залежних від опіоїдів, перелічених в таблиці 2 предикторів ремісії забезпечить достовірність прогнозу формування у них психічних та поведінкових розладів уже на 15 добу лікування на рівні  $p<0,01$ , оскільки у такого сполучення факторів  $S_{ДК}=24,59$ , що більше 20 – граничне для цього рівня достовірності значення.

При аналізі ознаки “тривалість захворювання” як предиктора стійкості ремісії було встановлено (табл. 2), що частота рецидивів серед пацієнтів з тривалістю захворювання ≤5 років була достовірно ( $p<0,05$ ) нижчою, ніж частота ремісій, в той час як серед хворих з тривалістю захворювання >5 років спостерігалась зворотня картина. Тому в цій парі ознак тривалість захворювання ≤5 років є предиктором ремісії ( $DK=+6,70$  при  $MI=1,37$ ), а тривалість захворювання >5 років – предиктором рецидиву ( $DK=-2,68$  при  $MI=0,55$ ).

Так само (табл. 2) частота рецидивів серед пацієнтів, що мали середню добову дозу наркотику перед лікуванням ≤5 мл, була достовірно ( $p<0,05$ ) нижчою, ніж частота ремісій, в той час як серед хворих, що мали відповідну дозу >5 мл, спостерігалась зворотня картина. Тому середню добову дозу наркотику перед лікування ≤5 мл слід розглядати як предиктор ремісії ( $DK=+3,22$  при  $MI=0,59$ ), а середню добову дозу наркотику перед лікування >5 мл – як предиктор рецидиву ( $DK=-3,47$  при  $MI=0,64$ ).

При аналізі результатів дослідження за допомогою шкали динаміки, як предикторів стійкості ремісії у хворих, залежних від опіоїдів, було встановлено (табл. 2), що частота рецидивів серед пацієнтів, що набирали за цією шкалою ≤20 балів на початку (0 доба) та на 15 добу лікування, була достовірно ( $p<0,05$ ) нижчою, ніж частота ремісій, в той час як серед хворих, що набирали в ці дні за шкалою динаміки >20 балів, спостерігалась зворотня картина.

При аналізі результатів дослідження за шкалою первинного патологічного потягу до наркотиків, як предикторів стійкості ремісії у хворих, залежних від опіоїдів, було виявлено парадоксальну ситуацію (табл. 2). Частота рецидивів серед пацієнтів, що набирали на початку лікування (0 доба) за цією шкалою ≤7 балів, була достовірно ( $p<0,05$ ) вищою, ніж частота ремісій, в той час як серед хворих, що набирали в цей день за шкалою первинного патологічного потягу до наркотиків >7 балів, спостерігалась зворотня картина. Таким чином, відносно слабший ( $\leq 7$  балів) потяг до наркотику на початку лікування виступав предиктором рецидиву ( $DK=-2,53$  при  $MI=0,19$ ), а відносно сильніший ( $>7$  балів) – предиктором ремісії ( $DK=+0,87$  при  $MI=0,06$ ). Можливо, інверсія прогностичного значення цієї ознаки протягом лікування є наслідком того, що в осіб, схильних до рецидиву, динаміка первинного патологічного потягу до наркотику розвивається повільніше, ніж у осіб, які спроможні досягти стійкої ремісії, і ця затримка особливо помітна в ранньому постабстинентному періоді, що і призводить до описаних вище парадоксальних наслідків на початку протирецидивного лікування.

В процесі дослідження за шкалою реактивної тривожності Спілбергера, як предикторів стійкості ремісії у хворих, залежних від опіоїдів (табл. 2), було встановлено, що відносно низькі рівні цього показника протягом всього періоду спостереження виступають як предиктори рецидиву захворювання, в той час як відносно високі рівні реактивної тривожності є предикторами ремісії. Це можливо пояснити тим, що реактивна тривожність в данному випадку є своєрідним індикатором напруження мотивації стосовно досягнення позитивних результатів лікування. Цілком зрозуміло, що людина, яка ставиться до лікування формально, не буде відчувати ніякого внутрішнього напруження, оскільки нічого не очікує від отримуваної терапії. Слід зазначити, що прогностична значущість цієї ознаки на 15 добу лікування не є достовірною ( $p>0,05$ ). Але потім (починаючи з 15 доби протирецидивного лікування) спостерігається цілком очікувана картина: відносно низькі рівні депресії

(≤36 балів) протягом всього періоду спостереження виступають як предиктори ремісії, в той час як відносно високі рівні депресії є предикторами рецидиву. Одержані дані здійснений раз підтверджують відомі уявлення про депресію як фактор ризику рецидивів залежності від психоактивних речовин.

### **Висновки**

Таким чином, у пацієнтів, залежних від опіоїдів, в результаті анамнестичних, психодіагностичних та лабораторних досліджень шляхом порівняння частот різних ознак в групах пацієнтів з якісно відмінними результатами лікування (шестимісячна ремісія або рецидив) виявлено значну кількість предикторів стійкості терапевтичних ремісій.

### **Список літератури**

1. Алигулиев А. Р. Характеристика ремиссий у больных, страдающих опийной наркоманией / А. Р. Алигулиев, А. Г. Врублевский // Азерб. мед. журн. – 1991. – № 4. – С. 35–40.
2. Братанова С. Б. Короткие и длительные ремиссии у больных героиновой наркоманией / С. Б. Братанова // Вопр. наркол. – 2001. – № 5. – С. 34–40.
3. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер . – М.: Медицина, 1978. – 294 с.
4. Діагностика і терапія психічних та поведінкових роладів внаслідок вживання психоактивних речовин : посібник для лікарів / О. І. Мінко, І. В. Лінський, О. С. Самолова [та ін.]. – Х., 2009. – 107 с.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
6. Минко А. И. Аффективные расстройства при зависимости от психоактивных веществ / А. И. Минко, И. В. Линский // Междунар. мед. журн. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 28–30.

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ РЕМИССИЙ У БОЛЬНЫХ, ЗАВИСИМЫХ ОТ ОПИОИДОВ, НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

О. С. Фітькало (Львов)

В статье представлены результаты возникновения предикторов ремиссии и предикторов рецидивов у больных, зависимых от опиоидов, при проведении противорецидивного лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** больные, зависимые от опиоидов, предикторы ремиссии, предикторы рецидива, диагностические коэффициенты.

## **THE PROGNOSTICATION OF REMISSIONS IN PATIENTS WITH OPIOID ADDICTION ON DIFFERENT STAGES OF ANTIRELAPSE TREATMENT**

O. S. Fitkalo (Lviv)

The article highlights the findings of remission and relapse predictors emergence in patients with opioid addiction in the course of antirelapse treatment.

**KEY WORDS:** patients with opioid addiction, remission predictors, relapse predictors, diagnostic indicators.

*Рецензент:* к.мед.н. М. В. Шевченко