

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Шукимбаевой Айнур Маратовны на тему: «Сердечно-сосудистая патология у пациентов, злоупотребляющих новыми психоактивными веществами» представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина»

Актуальность темы исследования. Новые психоактивные вещества (НПВ) – это так называемые «дизайнерские наркотики», представляющие собой синтетические аналоги известных психоактивных соединений, модифицированные для обхода международного контроля [UNODC, 2023]. Эти вещества имитируют действие амфетаминов, опиоидов, каннабиноидов и катинонов, однако обладают значительно более выраженной токсичностью и непредсказуемыми фармакодинамическими свойствами [Luethi D., Liechti M.E., 2020]. Основным механизмом их действия является активация дофаминергической, серотонинергической и норадренергической систем, что вызывает мощную стимуляцию симпатической активности, проявляющуюся тахикардией, гипертензией и вазоспазмом. Кроме того, митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, индуцируемые НПВ, приводят к повреждению миокарда, удлинению интервала QT и риску фатальных аритмий [Kurcevič E. et al., 2020].

Несмотря на растущее распространение и клиническую значимость, кардиотоксические эффекты НПВ остаются недостаточно изученными. Имеющиеся данные преимущественно касаются острых интоксикаций [Luethi D. et al., 2022], тогда как состояние сердечно-сосудистой системы в абстинентный и постабстинентный периоды освещено крайне ограниченно. Это создает пробел в понимании обратимости и хронизации повреждений, что препятствует ранней диагностике и профилактике осложнений. В связи с этим проведение комплексного клинико-инструментального исследования, направленного на выявление особенностей сердечно-сосудистых нарушений у лиц, злоупотребляющих НПВ, представляется научно и практически значимым.

Цель исследования

Выявить клинико-диагностические предикторы поражения сердечно-сосудистой системы у лиц, злоупотребляющих новыми психоактивными веществами.

Задачи исследования

1. Изучить структуру сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, злоупотребляющих НПВ, в зависимости от периода, длительности наркотизации и уровня толерантности к НПВ.
2. Осуществить сравнительный анализ влияния НПВ и классических психоактивных веществ (опиоидов) на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы наркопотребителей в интоксикационный, абстинентный и постабстинентный периоды.

3. На основании выявленных клинико-диагностических предикторов разработать алгоритм ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений у лиц, злоупотребляющих НПВ.

Дизайн исследования: ретро- проспективное трехцентровое сравнительно-описательное исследование.

Критерии включения:

- лица старше 18 лет
- обращение за стационарной наркологической помощью в период с 01 января 2021 года по 31 декабря 2022 года;
- указание в анамнезе на опыт употребления НПВ (1 раз и более);
- согласие на проведение исследования.

Критерии исключения:

- несовершеннолетний возраст;
- состояния, влияющие на невозможность принимать решение об участии (психоз, умственная отсталость, деменция).

Конечные точки: смерть от всех причин.

Материалы и методы исследования

Для реализации первой задачи в Павлодарском филиале Республиканского научно-практического центра психического здоровья (ПФ РНПЦ) было отобрано 566 историй болезни за период с 2015 по 2020 гг. из архива. В исследование вошли истории болезни с опиоидной зависимостью, а также зависимостью НПВ и тропикамидом. Проводилась выкопировка параметров в исследовательскую карту EXCEL с данными возраста, пола, названий наркотических веществ (первичное, вторичное), дозы, стажа наркотизации, последнего употребления, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, лабораторных показателей, электрокардиографии, сопутствующих заболеваний.

Для реализации второй задачи было проведено исследование сердечно-сосудистой системы в период интоксикации в многопрофильной городской больнице №1 города Астаны с участием 21 пациента с отравлением НПВ и 11 – с опиоидами. При поступлении в больницу всем проводился экспресс-тест (The NarcoCheck®) на мефедрон и α -PVP, а также иммуноферментный экспресс тест на определение MOR, THС, TRA, EDDP, BZO, MDPV, СК. Были использованы клинико-диагностические методы исследования, такие как анализ кардиоспецифических маркеров (тропониновый тест (Тропонин-I, ТОО «НАН MEDTEST»), индекс де Ритиса – отношение АСТ к АЛТ), электрокардиография и эхокардиография.

Исследование сердечно-сосудистой системы у пациентов, злоупотребляющих НПВ, в период абстиненции и постабстиненции проводилось в ПФ РНПЦ ПЗ и в Городском центре психического здоровья в городе Астана. Было обследовано 341 пациент, находившийся в абстинентном и постабстинентном периодах. Под абстинентным периодом в исследовании понимался промежуток времени от 1 до 10 суток после последнего

употребления психоактивного вещества, когда у пациентов отмечались выраженные вегетативные, психоэмоциональные и соматические проявления синдрома отмены. Постабстинентный период включал пациентов, находившихся в интервале от 11 суток до 6 месяцев после прекращения употребления, характеризовавшийся регрессом острых симптомов интоксикации и стабилизацией соматического состояния. Было уделено внимание особенностям употребления НПВ – продолжительности периода «марафонов» (когда наркозависимые непрерывно употребляли НПВ от нескольких дней до месяца).

Через два года после первичного обследования проведена оценка жизненного статуса пациентов посредством сопоставления с данными электронного регистра диспансерных больных. Верификация факта общей летальности осуществлялась на основании официальных медицинских документов и регистрационных данных.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 27. Предварительно оценивалась нормальность распределения количественных переменных с применением критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данных межгрупповые различия оценивались с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. В случаях ненормального распределения применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Критерий Краскела – Уоллиса использовался для оценки различий трех и более выборок. Для качественных методов – с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для бинарных переменных дополнительно было рассчитано превалентное соотношение шансов и его 95% доверительный интервал.

Для оценки вклада различных клинико-лабораторных показателей и социально-демографических характеристик в формирование нарушений электрофизиологической активности миокарда и систолической дисфункции был проведен линейный регрессионный анализ.

Для оценки зависимости бинарной переменной «летальность» от совокупности количественных и качественных факторов была построена модель бинарной логистической регрессии.

Для устранения влияния конфаундинга на взаимосвязь между фактором и исходом была использована псевдорандомизация выборки.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов, злоупотребляющих НПВ, на всех этапах наркотизации имеются признаки поражения сердечно-сосудистой системы гипертензионного, аритмогенного, кардиотоксического характера, тяжесть которых определяется стажем наркотизации, уровнем толерантности и «марафонным» употреблением.

2. Для пациентов, злоупотребляющих НПВ характерны острые электрофизиологические изменения, опиоиды – хронические структурно-функциональные нарушения. Установлено, что употребление НПВ

ассоциировано с более высокой летальностью по сравнению с опиоидной зависимостью.

3. Алгоритм позволяет проводить ранний диагностический поиск неблагоприятных кардиальных осложнений в группе НПВ, а также выявлять начальные проявления кардиотоксичности на основе ключевых предикторов сердечно-сосудистых осложнений.

Научная новизна

1. Впервые в Казахстане получены данные по структуре сердечно-сосудистых нарушений среди потребителей НПВ в различные периоды наркотизации.

2. Впервые установлены различия в структуре и частоте сердечно-сосудистых нарушений между лицами, употребляющими НПВ, и пациентами с опиоидной зависимостью.

3. Впервые с использованием экспресс-тест-систем сформирован клинический портрет пациента, злоупотребляющего НПВ, включающий характерные клинические, лабораторные и сердечно-сосудистые изменения.

4. Впервые оценены и дифференцированы риски общей летальности, обусловленные кардиотоксическим воздействием НПВ и опиоидов.

5. Впервые разработан и апробирован алгоритм ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений у лиц, злоупотребляющих НПВ, что позволяет своевременно выявлять ранние признаки кардиотоксического воздействия.

Практическая значимость

1. Получены данные о характере сердечно-сосудистых нарушений у лиц, злоупотребляющих НПВ, позволяющие повысить эффективность раннего выявления кардиотоксических осложнений в клинической практике врачей-кардиологов, психиатров-наркологов, токсикологов и специалистов неотложной помощи (акт внедрения)

2. Выявлены различия в структуре сердечно-сосудистых нарушений между потребителями НПВ и пациентами с опиоидной зависимостью, позволяющие использовать дифференцированный подход к диагностике, мониторингу и оценке риска неблагоприятных исходов у наркопотребителей (авторское свидетельство No38655).

3. Сформирован и внедрен в формате методических рекомендаций для практического использования в здравоохранении клинический профиль пациента, злоупотребляющего НПВ (авторское свидетельство No72187).

4. Разработаны методические рекомендации и алгоритм ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, злоупотребляющих НПВ (авторское свидетельство No63199).

Выводы:

1. Сердечно-сосудистые нарушения у лиц, злоупотребляющих НПВ, носят аритмогенный, гипертензионный и кардиотоксический характер и наблюдаются на всех этапах наркотизации. Тяжесть патологических изменений зависит от

длительности употребления, уровня толерантности (медиана 3 (3,5) года при суточной дозе 0,5(1,5) г) и частоты «марафонных» эпизодов.

2. Сравнительный анализ исследуемых групп выявил следующие различия:

- для группы НПВ характерны электрофизиологические (удлинение QTc в 8,1%), гемодинамические (артериальное давление 130(5) мм рт. ст.) и кардиотоксические (рост индекса де Ритиса 1,7 (0,5)) нарушения;
- у опиоидных наркопотребителей доминируют хронические структурно-функциональные изменения: снижение сократимости миокарда (ФВ ЛЖ 49(9)%), дилатация полостей сердца, легочная гипертензия 33(12,2) мм рт. ст.);
- уровень летальности достоверно был выше в группе НПВ, чем в группе опиоидов (31,3% и 8,9% соответственно, $p < 0,01$).

3. На основе выявленных предикторов жизнеугрожающих состояний ($QTc \geq 415$ мс, «марафонное» употребление более 7 дней) разработан алгоритм ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений у лиц, злоупотребляющих НПВ, позволяющий своевременно верифицировать риск фатальных аритмий.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на: XV международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье», посвященной 30-летию закрытия Семипалатинского испытательного ядерного полигона, г. Семей, август 2021г., на VIII International Conference on Novel Psychoactive Substances in Washington, ноябрь 2021г., II международной научно-практической конференции «Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования», приуроченной к 20-летию факультета Фармации, г. Нур-Султан, май 2022г., IX International Conference on Novel Psychoactive Substances (NPS) in Panama, октябрь 2022, VI Научно-практической конференции Уральского федерального округа, посвященная 50-летию юбилею службы по лечению острых отравлений Свердловской области, ноябрь 2023г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 1 методические рекомендации, из них – 4 статьи (3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки, 1 статья в журнале Medical Journal of Malaysia индексируемом в международных базах Scopus и Web of Science Q3, 3 тезиса – в том числе на VIII International Conference on Novel Psychoactive Substances in Washington с постерным докладом, онлайн выступление на IX International Conference on Novel Psychoactive Substances (NPS) in Panama и VI Научно-практической конференции Уральского федерального округа, посвященная 50-летию юбилею службы по лечению острых отравлений Свердловской области. Получены: 3 Авторских свидетельства No38655, No63199 и No72187.