

Б. Д. Цыганков¹, С. А. Шамов^{2*}, П. З. Рыхлацкий², Л. А. Давлетов²

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ НАРКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

¹Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО
"Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473, Москва, Россия;
²ГКУЗ НКБ № 17 ДЗ г. Москвы, 117405, Москва, Россия

*Шамов Сергей Александрович (*Shamov Sergey Aleksandrovich*). E-mail: natalia.v.markina@yandex.ru

♦ В статье проведен анализ эффективности и безопасности ингаляционной терапии ксеноном в комплексе купирования психопатологических устройств у 120 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя или опиоидов в период острых абстинентных проявлений.

Ключевые слова: психопатологические расстройства, синдром отмены алкоголя, синдром отмены опиоидов, ингаляционная терапия ксеноном

B.D. Tzigankov, S.A. Shamov, P.Z. Rykhletskiy, L.A. Davletov

THE POSSIBILITIES OF XENON APPLICATION IN COMPLEX THERAPY OF PSYCHO-PATHOLOGIC DISORDERS IN PATIENTS OF NARCOLOGIC PROFILE

The I.A. Evdokimov Moscow state medical stomatological university of Minzdrav of Russia, 127473 Moscow, Russia

♦ The article presents the analysis of effectiveness and safety of xenon inhalation therapy concurrently with reduction of psycho-pathologic disorders in 120 patients with syndrome of alcohol or opioid addiction in the period of acute withdrawal manifestation.

Key words: psycho-pathologic disorders, syndrome of alcohol withdrawal, syndrome of opioid withdrawal, xenon inhalation therapy

На сегодняшний день наиболее актуальными задачами современной наркологии являются терапия абстинентного синдрома отмены у лиц с алкогольной и наркотической зависимостью; терапия проявлений энцефалопатии у лиц с зависимостью от психоактивных веществ. Абстинентный синдром — наиболее тягостное для больных проявление заболевания, определяющее неодолимое желание пациентов употребить психоактивное вещество. Кроме того, для абстинентного синдрома практически любой этиологии характерно быстрое появление психопатологических и соматоневрологических расстройств, степень которых может достигать критического уровня. Указанное состояние ложится тяжелым психофизическим грузом на пациента и его родственников, а также представляет определенные сложности в отношении терапевтических мероприятий, не случайно в наркологии его относят к экстремальным состояниям.

Психопатологическая составляющая абстинентного синдрома включает тревогу, напряженность, пугливость, раздражительность, злобность, тоску, анергию, диссомнию, компульсивное влечение к психоактивному веществу. Нередко на высоте абстиненции расстройства психики достигают психотического уровня — делирий, острый галлюциноз.

Соматоневрологическая симптоматика включает вегетативные расстройства: субфебрилитет, озноб, гипергидроз, ринорею, гиперпатию, пилоэрекцию, колебания артериального давления, а также неврологические нарушения: тремор, дискоординацию, патологические рефлексы и т. п.

Применяемые для лечения абстиненции схемы включают огромный спектр психотропных, метаболических, витаминных препаратов, методы ускоренной и сверхускоренной детоксикации. Энцефалопатия у наркологических больных — прогрессирующее расстройство функций головного мозга, возникающее в результате воздействия различных факторов, среди которых одним из ведущих является длительное употребление психоактивного вещества.

При различных формах и стадиях энцефалопатий достаточно характерными являются расстройства психики. Они могут варьировать от невротоподобных астенических, астенодепрессивных и тревожно-депрессивных нарушений до выраженных дисмнестических и интеллектуальных расстройств, приводящих к социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов. Часто проявления острой энцефалопатии возникают на фоне абстинентного синдрома, что заставляет лечащих врачей менять схемы терапии, поскольку используемые при лечении синдрома отмены нейролептики и транквилизаторы сами способны усугублять энцефалопатию. Кроме того, при гепатогенной энцефалопатии, нередко встречающейся у наркологических больных, введение нейролептиков и транквилизаторов категорически противопоказано ввиду их токсического действия на паренхиму печени.

В связи с этим необходимы дальнейший поиск фармакологических средств, оптимально влияющих на сочетанные проявления абстиненции и энцефалопатии, а также совершенствование существующих схем терапии.

По ряду фармакокинетических эффектов особенно перспективным в указанном направлении представляется применение инертного газа ксенона.

По сообщениям ряда отечественных и зарубежных авторов, действие ксенона основано на влиянии на глутаматергическую систему нейромедиации.

Опираясь на гипотезу об участии NMDA-рецепторного комплекса в патогенезе ишемических, судорожных и посттравматических нарушений в центральной нервной системе, а также влиянии глутаматергической передачи на процессы проведения болевых импульсов и формирование депрессивных и тревожных состояний, можно ожидать эффективного применения ксенона при синдроме отмены, а также при энцефалопатиях различного генеза.

Ксенон применялся в медицине до сих пор как средство для ингаляционной анестезии. В работах проф. Н.Е. Бурува и соавт., Н.Е. Бурува и Г.Н. Макеева доказана его

клиническая эффективность в качестве анестетика и безопасности для различных категорий пациентов.

Дальнейшие исследования выявили эффективность ксенона при лечении абстинентного синдрома у лиц с опиоидной зависимостью, накоплен положительный опыт применения ксенона при абстинентном синдроме и у лиц с алкогольной зависимостью, однако свойства ксенона как психофармакологического средства при лечении энцефалопатий у больных с зависимостью от психоактивных веществ до сих пор не изучены. Это и определило цели и задачи настоящего исследования.

Цель исследования — изучение клинической эффективности и безопасности применения ксенона в наркологической практике в качестве психофармакологического средства.

В задачи исследования входили изучение клинической эффективности ксенона при терапии синдрома отмены у пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью; изучение клинической эффективности ксенона в комплексной терапии энцефалопатий различного генеза у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ; разработка схемы комплексной терапии синдрома отмены и проявлений энцефалопатии у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ.

Под наблюдением находилось 120 пациентов с различными формами и стадиями зависимости, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии НКБ № 17 (филиал) по поводу тяжелого абстинентного синдрома. Отбор больных осуществляли методом случайной выборки в соответствии с международными требованиями GCP. Отбор больных по тяжести сопутствующих соматических и психических заболеваний или по иным критериям не проводили.

По клиническим диагнозам больные распределились на следующие группы: с тяжелым алкогольным абстинентным синдромом и тяжелым опиоидным абстинентным синдромом. В обеих группах сопутствующим диагнозом была энцефалопатия различного генеза.

По ведущему этиологическому фактору энцефалопатий пациенты распределились следующим образом:

- ♦ гепатогенная энцефалопатия у 15;
- ♦ метаболическая энцефалопатия 35;
- ♦ смешанная энцефалопатия у 55.

Для решения поставленных задач и контроля достоверности полученных результатов пациенты были разделены на основную и контрольную группы, однородные по составу. В контрольной группе (60 пациентов) применяли стандартную терапию психопатологических и соматоневрологических расстройств, включавшую традиционные нейролептики, транквилизаторы, витаминные препараты, глюкозосолевые растворы; с целью лечения энцефалопатии применяли также инфузионные растворы аминокислот, нейрометаболиты, мембранопротекторы, сосудистые, ноотропные средства, дезагреганты, гепатопротекторы и пр. В основной группе (60 пациентов) применяли стандартную терапию психопатологических и соматоневрологических расстройств с исключением наркотических анальгетиков у пациентов с опиоидной зависимостью. Дополнительно пациенты в этой группе получали ингаляции ксенона: по 3 ингаляции в первые 2 сут после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, в дальнейшем по 1—2 ингаляции в сутки с общей продолжительностью ксеноно-терапии до 5 дней; в среднем от 7 до 12 ингаляций.

У всех пациентов основной и контрольной групп проводили мониторинг гемодинамики, дыхания, ЭКГ, пульсоксиметрии, исследовали клинические и биохимические показатели крови: уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, концентрацию общего белка, альбумина, билирубина, глюкозы, трансаминаз, электролитов сыворотки.

Для оценки клинической эффективности использовали следующие методы.

- ♦ Клинико-динамический с наблюдением за состоянием пациентов, определением среднего балла по шкалам оценки тревоги и депрессии Гамильтона по шкале общего клинического впечатления, по шкале соматоневрологических проявлений (по методике А. С. Вейн).
- ♦ Экспериментально-психологический с использованием теста "заучивания 10 слов" по методике А.Р. Лурия, таблиц Шульце, теста "связи чисел".
- ♦ Клинико-биологический с ежедневным исследованием клинических анализов крови, мочи, биохимического анализа крови, электроэнцефалографией (ЭЭГ) и реоэнцефалографией (РЭГ) с компьютерной обработкой и построением карт распределения пульсовых волн и нейродинамической активности.

Таким образом, оценку эффективности терапии проводили по клиническим признакам, таким как улучшение психического и неврологического статуса, исчезновение или уменьшение симптомов депрессии, снижение балльной оценки выраженности психопатологических и соматоневрологических проявлений абстиненции и энцефалопатии, улучшение нейропсихологического статуса, показатели ЭЭГ и РЭГ.

В связи с поставленными задачами проводили как межгрупповое, так и внутригрупповое сравнение.

Проверяли достоверность изменения следующих параметров:

- ♦ выраженности аффективных, поведенческих расстройств, влечения к психоактивному веществу;
- ♦ наличия и выраженности интеллектуально-мнестических расстройств;
- ♦ выраженности соматоневрологических нарушений;
- ♦ наличия и выраженности метаболических расстройств.

Статистическую обработку полученных результатов проводили статистически-аналитическим методом с использованием программы Microsoft Excel 2000 и статистического пакета Statistica.

Метод лечебного ксенонового наркоза

Показаниями к проведению ингаляций ксенона были:

- ♦ выраженные психопатологические проявления абстинентного синдрома: тревога, напряженность, анергия, дисфория, диссомния и пр.;
- ♦ наличие дисмнестической дезориентировки, конфабуляций, фиксационной амнезии, брадипсихии;
- ♦ выраженные соматоневрологические проявления синдрома отмены или острой энцефалопатии.

Ингаляции ксенона проводили через маску наркозного аппарата Fabius (Германия) по условно-закрытому контуру в соотношении 1:2 ($\text{Xe}:\text{O}_2$) в течение 5—7 мин до достижения уровня сознания, соответствующего I—II стадии наркоза.

Во время каждого сеанса терапии ксеноном проводили мониторинг ЭКГ, гемодинамики неинвазивным методом дыхания и пульсоксиметрии.

Регистрировали динамику изменения сознания; время достижения желаемого уровня анестезии; время сна после анестезии.

Показатели гемодинамики, а также динамики психического состояния непосредственно перед сеансом, во время ингаляции, сразу после нее и через 30 мин фиксировали в специально разработанной наркозной карте пациента.

Нейропсихологическое обследование начинали сразу после того, как пациенты становились доступны для продуктивного контакта, повторяли через 2, 4, 6, 8 ингаляций и перед выпиской из стационара.

После проведенного лечения отмечено улучшение состояния пациентов.

В группе больных, получавших лечение с применением ксенона, достоверное уменьшение количества предъявляемых жалоб выявлено у большего количества пациентов по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию.

Одновременно зафиксировано значительное улучшение неврологического статуса и средних показателей клинического состояния, уменьшение среднего балла по шкалам тревоги и депрессии.

Нейропсихологическое тестирование зарегистрировано у 90% пациентов достоверное восстановление памяти и интеллекта в виде абстрагирования, увеличения объема восприятия информации, исчезновения быстрой истощаемости при выполнении задания ($p < 0,01$).

В то же время эти показатели в контрольной группе улучшились только у 50% пациентов.

По данным РЭГ, тенденция к нормализации показателей церебральной гемодинамики была больше выражена у пациентов основной группы, что проявлялось в виде снижения тонуса сосудов у 85,4% пациентов (в контрольной группе у 50%), повышения амплитуды пульсовых волн у 77,5% больных (в контрольной группе у 40%) при $p < 0,05$.

По данным ЭЭГ в основной группе была заметно выше по сравнению с показателями в контрольной группе (82 и 43% соответственно) тенденция к нормализации и синхронизации ритма, исчезновению низкоамплитудных медленных δ - и θ -волн, свидетельствующих о патологических процессах в коре больших полушарий.

При применении ксенона не выявлено побочных эффектов. Все пациенты основной группы, получавшие ингаляции ксенона, отзывались о процедуре положительно, отмечали стабилизацию настроения, ощущение психологического комфорта, исчезновение болевого синдрома. Ни один из пациентов основной группы не отказался от участия в исследовании на фоне терапии ксеноном.

При совместном использовании с транквилизаторами класса бензодиазепинов отмечен отчетливый синергизм, что позволило значительно уменьшить дозы последних. При совместном применении с ноотропами и нейрометаболитами терапевтическая эффективность используемых схем лечения существенно возрастает.

Применение ксенона у пациентов с синдромом отмены опиатов позволило полностью отказаться от использования в схемах терапии наркотических анальгетиков.

Кроме того, в ходе исследования отмечалась значительно более выраженная психотерапевтическая податливость пациентов, получавших ингаляции ксенона, по сравнению с показателями в контрольной группе.

Выводы

1. Ксенон является эффективным и безопасным психокорректором.
2. У больных наркологического профиля ксенон дает отчетливый антидепрессивный, анксиолитический, нормотимический, а в ряде случаев и антипсихотический эффект.
3. При лечении пациентов с острыми энцефалопатиями различного генеза применение ксенона в составе комплексной терапии дает более выраженный клинический эффект по сравнению с традиционными схемами лечения. Ксенон может быть рекомендован в качестве нейропротективного и психокорректирующего средства

- в схемах терапии критических состояний в наркологии.
4. Диапазон применения ксенона в ближайшее время может быть значительно расширен не только в наркологической, но и в психиатрической и неврологической практике, особенно в терапии сосудистых, посттравматических и эпилептиформных расстройств, а также дементных состояний.
 5. Следует также отметить эффективность ксенона при некоторых видах сердечных аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на условно-рефлекторную активацию инструментальной реакции в тесте электрической самостимуляции мозга у крыс. Журнал высшей нервной деятельности. 1996; 46: 117—21.
2. Беспалов А.Ю., Думтис М.А., Звартау Э.Э., Пиотровский Л.Б. Влияние антагонистов возбуждающих аминокислот на развитие толерантности к интратекально вводимому морфину. В кн.: Патофизиология и фармакология боли: Тезисы из докл. 1-го конгресса Российской ассоциации по изучению боли, Москва, 19—21 октября 1993 г. М.; 1993: 133.
3. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейрофармакологические эффекты блокаторов NMDA-рецепторов. М.: Медицина; 2002.
4. Дамбинова С.А. Рецепторы возбуждающих аминокислот: биохимия и функциональная роль в головном мозге. ВИНТИ. Итоги науки и техники. Серия: Физиология человека и животных. 1989; 36: 32—52.
5. Звартау Э.Э. Методология изучения наркотоксикоманий. ВИНТИ. Итоги науки и техники ВИНТИ. Серия: Наркология. 1988; 1: 1—168.
6. Александровский Ю.А., Вейн А.М., ред. Расстройства сна. СПб.: Медицина; 1990.
7. Виленский Б.С. Инсульт. СПб.: Медицина; 1995.
8. Карлов В.А. Эпилепсия. М.: Медицина; 1990.
9. Самуэльс М. Неврология. М.: Практика; 1997.
10. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. М.: Медицина; 1989.
11. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии. М.: Медицина; 1995.
12. Морозов Г.В. и др. Алкоголизм под редакцией. М.: Медицина; 1983.
13. Бабаян Э.А., Гонопольский М.Х. Наркология. М.: Медицина; 1987.
14. Морозов Г.В., ред. Руководство по психиатрии. Т. 2. М.: Медицина; 1988.
15. Снежневский А.В., ред. Руководство по психиатрии. Т. 2. М.: Медицина; 1983.
16. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. Ксенон в анестезиологии (клинико-экспериментальные исследования). М.: Пульс; 2000.
17. Буров Н.Е., Макеев Г.Н. Способ проведения анестезии ксеноном по масочному типу. Патент № 2102 20.01.1998 с приоритетом от 5.09.1996.
18. Калинин Н.Н., Мовшев Б.Е., Петрова В.И. Плазмозамещение при проведении лечебного плазмафереза. Методические указания. М.; 1993.
19. Мовшев Б.Е., Калинин Н.Н., Петрова В.И. Выбор режима лечебного плазмафереза. Терапевтический архив. 1992; 64 (9).
20. Лесков В.П., Гуцин И.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия. Пульмонология. 1993; 3: 10—5.
21. Albers G.W., Clark W.M. Dose escalation study of the NMDA glycine-site antagonist licostinel in acute ischemic stroke. Stroke. 1999; 30: 508—13.
22. Cullen S., Gross E. et al. The anesthetics properties of xenon in animals and human begins. Science. 1951; 113: 580—2.
23. Adams R.D., Victor M., Ropper A.H. Principles of neurology. 6-th ed. New York: Mc-Graw-Hill; 1997.
24. Wilhelm S., Ma D., Mare M., Franks N.P. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. Anesthesiology. 2002; 96 (6): 1485—91.

Поступила 15.01.13