

Применение ксенона в комплексном лечении психических и соматоневрологических расстройств при острой энцефалопатии у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ

ШАМОВ С.А.

к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии
Московского государственного медико-стоматологического университета

ДАВЛЕТОВ Л.А.

ординатор Московской наркологической клинической больницы №17

ЦЫГАНКОВ Д.Б.

к.м.н., ст. лаборант кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии

ШУЛЯК Ю.А.

Московского государственного медико-стоматологического университета

заслуженный врач РФ, главный врач Московской наркологической клинической больницы №17

Ксенон — «инертный» газообразный анестетик, антагонист NMDA и других видов рецепторов (бензодиазепиновых, серотониновых и пр.), что позволяет предположить у него наличие нейропротективного, вегетостабилизирующего, антидепрессивного эффектов. Клиническими, психометрическими, статистическими методами обследован 101 пациент с проявлениями острой энцефалопатии. Пациенты основных групп (62 чел.) получали ингаляции газовой смеси ксенона с кислородом (1:1), в составе комплексной терапии, пациенты контрольной группы (39 чел.) получали традиционную терапию. В основных группах достоверно раньше наступала редукция психических и соматоневрологических симптомов острой энцефалопатии. Отрицательного действия на гемодинамику, дыхание, биохимические показатели не отмечено. Ингаляции ксенона являются эффективным средством терапии психических и соматоневрологических нарушений у пациентов с проявлениями острой энцефалопатии. Ксенон может быть рекомендован в качестве средства терапии наркологических больных.

Введение

Одной из актуальных проблем современной наркологии является терапия пациентов с различными видами зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) в абстинентном и постабстинентном периодах. Одной из основных задач при лечении пациентов наркологических клиник является эффективная терапия острой формы энцефалопатии [7, 12, 15].

По нашим наблюдениям, у наркологических больных наиболее часто встречаются следующие виды острых энцефалопатий:

- гепатоцеребральная — острое нарушение мозговых функций, возникающее вследствие портально-системного сброса крови, у лиц с алкогольной и наркотической зависимостью [12, 14];
- дисметаболическая — наблюдается у больных с III стадией алкоголизма и наркомании, является следствием хронического расстройства аминокислотного и витаминного обмена [12, 13, 14, 15];
- энцефалопатии дисциркуляторно-пароксизмального (смешанного) генеза, встречающиеся у лиц, злоупотребляющих психотропными средствами разных групп и их сочетанием, с черепно-мозговой травмой, с частыми судорожными припадками, атеросклеротическим или иным поражением мозговых сосудов в анамнезе [4, 8, 13, 14]. Общие принятые схемы терапии данных состояний весьма разнообразны и включают:
- вазоактивную и реологическую терапию (эуфиллин, агапурин, трентал, реополиглюкин, гепарин и др.);
- терапию, регулирующую нейрометаболизм (ноотропы, антиоксиданты, метаболиты, нейропептиды, витамины, гипербарическая оксигенация и др.);

- дезинтоксикационную терапию (комплекснообразователи, ультрафиолетовое облучение крови, плазмозаменители и др.);

- симптоматическую терапию, направленную на коррекцию психопатологических расстройств (нейролептики, антиконвульсанты, антидепрессанты, транквилизаторы и др.).

Излишне говорить, сколь непредсказуемым может быть нерациональное сочетание нескольких методик и схем, поскольку каждая методика имеет свои побочные эффекты. Таким образом, в настоящее время существует необходимость совершенствования тактики лечения, а также поиска новых эффективных и безопасных методов терапии интеллектуально-мнестических и соматоневрологических расстройств в постабстинентном периоде.

В последнее время в патогенезе развития энцефалопатий при различных заболеваниях придается большое значение нарушениям функционирования нейромедиаторной системы, использующей в качестве посредников возбуждающие аминокислоты, такие, как глутамат и аспартат [2, 3, 9]. Наиболее хорошо изучен подтип глутаматных рецепторов, который назван по имени одного из селективных агонистов, N-метил-D-аспартата (NMDA) [1–3, 9].

NMDA-рецепторы обнаружены практически во всех отделах и структурах ЦНС, и в первую очередь следует отметить их присутствие в участках, ответственных за память и обучение — ассоциативных полях коры головного мозга, гиппокампе (пространственная память), миндалевидном теле (эмоциональная память), хвостом и прилежащем ядре (сенсомоторное сопряжение) и др. [3, 9, 16]. Наличие большого количества глутаматных рецепторов в ЦНС, их уникальная физиологическая роль указывают на перспективность применения веществ, влияющих на глутаматергическую нейромедиаторную систему, в качестве лекарственных средств различного типа действия (противосудо-

рожных, противоишемических, нейропротективных, анальгетических, анксиолитических и т.д.) [1—3, 9, 10, 19]. Во всем мире используются несколько типов антагонистов NMDA-рецепторов, с различным механизмом действия, однако препаратов, доступных для клинического применения, крайне мало. В России разрешен к использованию только акаинол-мемантин (Merz, Германия). Кроме того, практически во всех возможных случаях клинического применения антагонистов NMDA-рецепторов для получения эффекта требуется многократное, повторное введение этих веществ. Поэтому встает вопрос о развитии толерантности к их клиническим эффектам [3, 9]. Одним из наиболее универсальных и эффективных антагонистов NMDA-рецепторов является инертный газ ксенон. До сих пор ксенон применялся в медицине только как средство для ингаляционного наркоза при различных хирургических вмешательствах. По мнению ведущих российских анестезиологов [5, 6], по своим характеристикам ксенон близок к идеальному анестетику. Согласно последним исследованиям [16, 17, 19], ксенон ингибирует преимущественно NMDA-рецепторы в центральных и периферических структурах проводящей нервной системы и в меньшей степени влияет на ГАМК-рецепторы. Следовательно, от ксенона как от антагониста NMDA-рецепторов можно ожидать анальгетического, нейропротективного, антидепрессивного, анксиолитического и других эффектов. С учетом того, что он не оказывает кардиотоксического действия, не угнетает дыхание, умеренно повышает органный кровоток в печени, почках и головном мозге, не обладает тератогенным, мутагенным и эмбриотоксическим действием [5, 6, 17], спектр применения ксенона может быть значительно расширен.

В 2003—2006 гг. на базе отделения реанимации и интенсивной терапии НКБ №17 г. Москвы, совместно с кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФПДО МГМСУ проводились клинические исследования препарата ксенон при лечении больных с зависимостью от ПАВ.

До сих пор клиническая эффективность ксенона в качестве профилактического и лечебного средства при интеллектуально-мнестических и соматоневрологических расстройствах у наркологических больных практически не изучена, и это стало основанием для проведения настоящего исследования и определило его основную цель.

Цель исследования — изучение клинической эффективности и безопасности применения ксенона при лечении психических и соматоневрологических расстройств у больных алкоголизмом и наркоманией в период острой энцефалопатии.

Материал и методы исследования

В связи с поставленной целью исследования, в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) филиала НКБ №17 было проведено комплексное лечение с применением терапии ксеноном 62 больных алкоголизмом и опийной наркоманией с установленным диагнозом острой энцефалопатии; 39 пациентам контрольной группы проводилась традиционная терапия. Отбор больных осуществлялся методом случайной выборки в соответствии с международными требованиями GCP. Исключение больных из исследования по причинам тяжести течения энцефалопатии,

наличию сопутствующих соматических и психических заболеваний или по иным критериям не проводилось.

По основным клинико-динамическим и социально-демографическим показателям группы были сопоставимы. Средний возраст пациентов $37 \pm 5,2$ года. Стаж систематической алкоголизации у больных с алкогольной зависимостью составлял от 10 до 25 лет. Стаж наркотизации у больных опийной наркоманией составил соответственно от двух до 21 года. У всех пациентов в абстинентном и раннем постабстинентном периоде возникали проявления острой энцефалопатии, протекавшей на фоне органического поражения ЦНС, различного по степени тяжести и основным этиологическим факторам, его вызвавшим. Диагностика осевых синдромов энцефалопатии проводилась по отечественной классификации [13]. По ведущему этиологическому фактору, вызвавшему острую энцефалопатию, пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы.

В *группу 1* вошли 17 пациентов (12 мужчин и 5 женщин) с алкогольной или опийной зависимостью, с преобладающими проявлениями гепатоцеребральной энцефалопатии. Все больные этой группы, по данным анамнеза и лабораторным тестам, перенесли гепатит «В» или «С». Однако среди причин поражения паренхимы печени имел место и токсический фактор (употребление суррогатов алкоголя или недостаточно очищенных (пирогенных) растворов опиатов). Семь больных этой группы страдали алкоголизмом и 10 больных — опийной наркоманией. Средний возраст составил 32 ± 5 лет.

Диагностика осевых синдромов алкогольной и наркотической зависимости проводилась по МКБ-10. У всех пациентов группы диагностировалась II, средняя, стадия. Для больных алкоголизмом характерна была псевдозапойная форма употребления. Длительность заболевания алкоголизмом колебалась от 5 до 20 лет. У трех больных группы 1, страдавших опийной зависимостью, были отмечены признаки полинаркомании (кроме героина, они периодически употребляли терпинкод в дозах до 40 таблеток в сутки и алкоголь).

Острая энцефалопатия у пациентов группы 1 проявлялась типичными психопатологическими, соматоневрологическими и метаболическими расстройствами. Психопатологическая симптоматика проявлялась: частичной дезориентировкой во времени и месте нахождения; ложными узнаваниями; нарушениями запоминания (фиксационной амнезией); быстрой утомляемостью (истощаемостью). Наиболее частыми соматоневрологическими проявлениями у больных этой группы были: горизонтальный нистагм; координаторная дисфункция (неустойчивость в позе Ромберга, промахивание и другие симптомы); атаксия; симптомы орального автоматизма. Кроме желтушности кожных покровов и склер у больных группы отмечались и клинико-биохимические признаки повреждения печеночной паренхимы. В анализах крови характерными были: увеличение уровня билирубина в среднем до $125—140$ мМ/л; выраженная ферментемия — (АСТ и АЛТ — до $150—250$ ед., ГГТП — до 1500 ед. и выше); диспротеинемия; анемия токсического генеза.

В *группу 2* вошли 23 пациента, у которых была диагностирована III стадия зависимости. Основным этиологиче-

ским фактором у пациентов были грубые нарушения метаболизма.

Алкоголизмом страдали 14 пациентов этой группы, у девяти была диагностирована полинаркомания. Средний возраст больных в группе составил 49 ± 5 лет. Длительность заболевания у всех больных была более 20 лет. Основной особенностью данной группы являлась выраженная личностная и социальная деградация и дезадаптация (длительный период без работы, резкое морально-этическое снижение).

Для пациентов с наркотической зависимостью характерным было изменение формы злоупотребления: героин они употребляли преимущественно интраназально, а также переходили на прием метадона per os или внутривенно; в большинстве случаев наблюдалось сочетанное употребление нескольких психотропных веществ (в различных вариантах сочетались героин, кокаин, каннабис, психостимуляторы, бензодиазепины, алкоголь).

Особенности клинического течения острой энцефалопатии у пациентов данной группы были следующие:

- острое начало с тяжелого (мусситрующего) делирия;
- выход из делирия был постепенным и часто сопровождался галлюцинаторно-бредовыми расстройствами (бред воздействия наблюдался у пяти больных, истинные слуховые и зрительные галлюцинации — у шести больных);
- на 4—5-е сутки на первый план выходила дисмnestическая дезориентировка, фиксационная амнезия, конфабуляции.

Клиническую картину дополняли различные проявления психоорганического синдрома (астения, сниженный фон настроения, обеднение эмоций, нарушение ритма сна). Для пациентов с полинаркоманией характерными были также эмоциональная неустойчивость, расторможенность влечений, резкое морально-этическое снижение. Соматоневрологические проявления включали: общую слабость, истощаемость; атаксию, генерализованный тремор; нистагм, нарушения конвергенции; положительные рефлекс орального автоматизма, симптом Бабинского; тахи- и брадикардию, нестабильность АД. Метаболические нарушения были резко выражены и включали: гипопротейнемию (общий белок — $55\text{--}62$ г/л, альбумин — $27\text{--}32$ г/л); гипоферментемию (АСТ — $14\text{--}34$ ед., АЛТ — $15\text{--}23$ ед., ГГТ — $20\text{--}33$ ед.); анемию и тромбоцитопению.

В группу 3 вошли 22 пациента с алкогольной и наркотической зависимостью II ст., у которых в анамнезе были указания на тяжелые черепно-мозговые травмы с потерей сознания, судорожные припадки либо имелись признаки церебральной патологии, вызванной другими причинами.

В группу были включены 15 больных алкоголизмом и 7 больных наркоманией. Средний возраст пациентов в группе составил 43 ± 5 лет. Длительность заболевания от 7 до 20 лет. У пациентов данной группы были отмечены: тяжелые черепно-мозговые травмы в анамнезе у восьми больных; церебро-васкулярное заболевание на фоне гипертонической болезни и атеросклероза — у девяти больных; судорожные припадки, не связанные с опьянением и абстиненцией — у 12 больных. Психопатологическая симптоматика острой энцефалопатии у пациентов данной группы имела следующие особенности: частичная дезориентировка в месте и времени; ложные узнавания; бред от-

ношения. Соматоневрологические нарушения: атаксия; хоботковые рефлекс, положительный симптом Бабинского; координаторная дисфункция; вегетативные расстройства (неустойчивость гемодинамики, потливость, тахипноэ и др.). Метаболические нарушения: диспротеинемия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, тромбоцитопения.

В контрольную группу вошли 39 пациентов со II и III стадиями алкогольной и опиоидной зависимости, с проявлениями острой энцефалопатии различного генеза.

Средний возраст больных в группе составил 48 ± 5 лет. Длительность заболевания колебалась от 10 до 25 лет. Психопатологическая симптоматика острой энцефалопатии в контрольной группе проявлялась: клиникой алкогольного делирия с дальнейшей трансформацией в острую энцефалопатию с дезориентировкой в месте и времени; периодическим психомоторным возбуждением; бредовой трактовкой текущих событий; фиксационной амнезией, конфабуляциями, эксплозивными реакциями; нарушениями сна.

Соматоневрологические нарушения клинически проявлялись в виде двигательных и вегетативных расстройств и принципиально не отличались от нарушений у пациентов основных групп. Метаболические нарушения у пациентов контрольной группы наблюдались в виде: диспротеинемии (белок-альбуминовой диссоциации); умеренной ферментемии (за счет АСТ, АЛТ, ГГТ на 3—5-е сутки); тромбоцитопении, анизоцитоза.

Методы исследования: клинико-психопатологический, психометрический и статистический.

При изучении спектра терапевтической эффективности ксенона использовались шкалы оценки психопатологических, соматоневрологических проявлений в структуре постабстинентного синдрома, шкала общего клинического впечатления.

Психометрические тесты включали тест «Запоминание 10 слов», тест Шульте, тест «связи чисел».

С целью изучения влияния терапии ксеноном на основные жизненно важные функции организма проводился анализ данных биохимического исследования крови (концентрации белка сыворотки, альбумина, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТ); показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, ЭКГ, концентрации оксигемоглобина в капиллярной крови (Sat O_2).

Клиническое исследование препарата ксенон проводилось с использованием специально разработанного протокола, максимально отвечающего международным требованиям GCP.

Для статистической обработки полученных результатов использовались компьютерная программа Microsoft Excell 2000 и статистический пакет Statistica.

В связи с поставленными задачами проводилось как межгрупповое, так и внутригрупповое сравнение. Проверялась достоверность изменения таких параметров, как выраженность интеллектуально-мнестических, аффективных, поведенческих расстройств, патологического влечения к ПАВ, соматоневрологических и метаболических нарушений. Выраженность симптомов оценивалась по 4-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома; 1 — слабо выраженный; 2 — умеренно и 3 — сильно выраженный симптом. Результаты записывались по схеме: «среднее

значение $\pm$ доверительный интервал». Критерием достоверности считалось достижение уровня доверительного интервала $p < 0,05$ и меньше. Количественные показатели сравнивались при помощи t-критерия Стьюдента.

Исследование проводилось в 2 этапа.

На первом этапе осуществлялось купирование психопатологических и соматоневрологических расстройств в структуре острого абстинентного синдрома. На этом этапе терапия в основных и контрольной группах не различалась.

На втором этапе осуществлялось купирование психопатологических и соматоневрологических расстройств в постабстинентном состоянии, входящих в структуру острой энцефалопатии. С целью коррекции гиповолемических, водно-электролитных, метаболических нарушений, дезинтоксикации в основных и контрольной группах проводилась традиционная инфузионная терапия. С целью коррекции психопатологических, соматоневрологических расстройств в трех основных группах применялась терапия ксеноном в качестве единственного патогенетически оправданного препарата. Какие-либо другие препараты с психотропной активностью на этапе исследования в основных группах не применялись. Ингаляции ксеноном проводились в первые 2–3 дня лечения дважды в сутки до момента мышечной релаксации и угнетения сознания до оглушения—сопора. В последующие дни лечения проводилось по одной ингаляции в сутки. Во всех случаях продолжительность терапии ксеноном не превышала 5 дней, общее количество ингаляций составляло 7–10 сеансов. Газовая смесь ксенона с кислородом вводилась ингаляционно через маску в соотношении 1:1 (скорость потока — 5:5 л/мин). Для дозирования дыхательной смеси использовался наркозный аппарат Fabius фирмы Drager (ФРГ) по условно-закрытому контуру. Во время каждого сеанса проводился постоянный мониторинг гемодинамики, дыхания, регистрировалась данные ЭКГ, пульсоксиметрии. В контрольной группе с целью коррекции психопатологических и соматоневрологических нарушений применялась стандартная терапия. Длительность исследования составляла 10 дней, обследование пациентов осуществлялось в день начала терапии (0-й день), в дальнейшем на 3-й, 5-й и 10-й дни лечения.

Результаты и их обсуждение

В процессе проведения клинического испытания препарата ксенон были сделаны следующие наблюдения. В основных группах все пациенты закончили исследование полностью. Лишь у одного из пациентов группы 3, с сочетанным употреблением суррогатов опия и первитина, была попытка отказа от дальнейшего участия в исследовании после первого сеанса терапии ксеноном. По словам больного, во время ингаляции он испытывал чувство страха, необъяснимой тревоги. Однако в дальнейшем, после проведения рациональной психотерапии, пациент продолжил участие в исследовании, приступов тревоги и страха больше не наблюдалось. У всех пациентов острая энцефалопатия развивалась на фоне различного по степени выраженности психоорганического синдрома.

С момента развития острой энцефалопатии на первый план выступали выраженные аффективные (60 пациентов — 99%), бредовые (33 пациента — 52%), галлюцинаторные (21 пациент — 33%) расстройства, а также дисмнестические

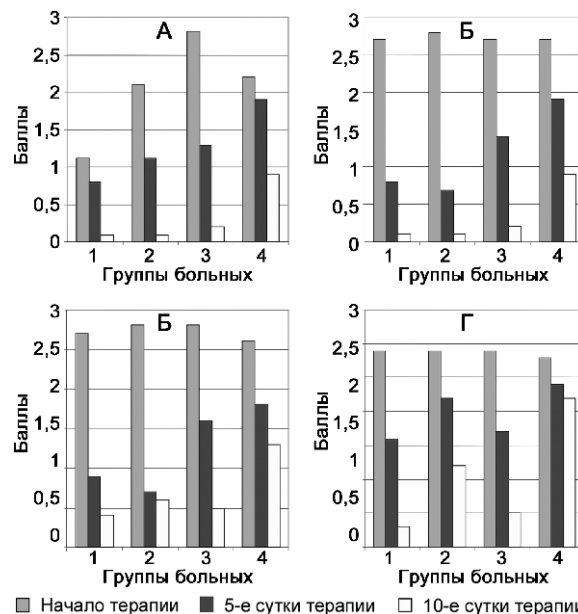


Рис. 1. Динамика выраженности основных психопатологических расстройств в процессе терапии ксеноном: А — выраженность влечения к ПАВ; Б — нарушения сна; В — астенодепрессивные расстройства; Г — интеллектуально-мнестические расстройства

ческие нарушения (54 пациента — 90%). На фоне терапии с применением ксенона купирование галлюцинаторно-бредовой симптоматики в рамках острой энцефалопатии происходило в первую очередь. К 3–5-му дню ведущими в клинической картине становились неврозоподобные расстройства (57 пациентов — 92%), а также проявления амнестического синдрома (52 пациента — 88%).

На фоне терапии ксеноном достоверно раньше наступала редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Как правило, после первого сеанса исчезали слуховые галлюцинации (20 пациентов — 98%). Полная дезактуализация бреда отношения наблюдалась после 3–5-го сеанса (31 пациент — 97%). Во всех основных группах после первых ингаляций ксенона наступала нормализация ночного сна (58 пациентов — 93%). По словам самих пациентов, после вечерних сеансов терапии ксеноном, засыпание было более быстрым, сновидения носили приятный характер либо воспоминания о них отсутствовали.

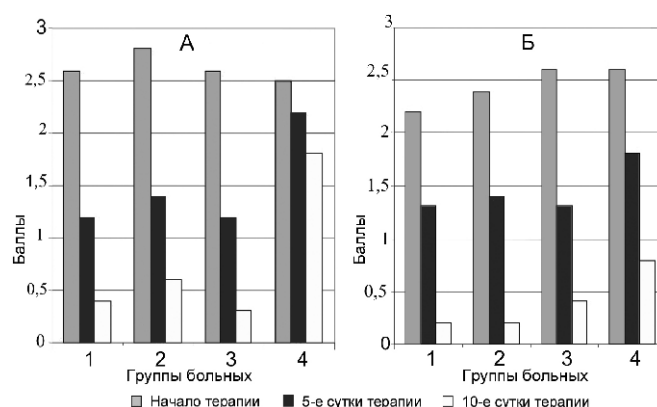


Рис. 2. Динамика выраженности основных соматоневрологических расстройств в процессе терапии ксеноном: А — дизэнцефальные и двигательные; Б — вегетососудистые расстройства

Нейropsychологическое исследование

Группа	Исходно (0-й день)	После лечения (10-й день)	Процент изменения показателей	Критерий Стьюдента
Тест «Запоминание 10 слов»				
Гепатоцеребральный вариант, N=17	4,1±0,6	7,3±0,3	+38,9	0,001
Дисметаболический вариант, N=23	3,6±0,5	6,9±0,4	+35,4	0,001
Дисциркуляторно-пароксизмальный вариант, N=22	3,8±0,5	7,1±0,3	+36,5	0,001
Контрольная группа, N=39	3,9±1,0	4,9±1,0	+17,3	0,01
Тест Шульце (Т ср.)				
Гепатоцеребральный вариант, N=17	69,3±4,1	58,1±2,2	-16,2	0,02
Дисметаболический вариант, N=23	71,6±2,7	61,2±4,1	-14,3	0,01
Дисциркуляторно-пароксизмальный вариант, N=22	65,8±3,8	48,1±2,3	-18,8	0,01
Контрольная группа, N=39	68,2±6,4	70,7±4,5	+3,6	0,02
Тест «Связи чисел» (Т ср.)				
Гепатоцеребральный вариант, N=17	141±5,1	102±6,7	-27,6	0,001
Дисметаболический вариант, N=23	148±4,9	114±5,1	-23,7	0,001
Дисциркуляторно-пароксизмальный вариант, N=22	143±6,2	99,1±4,6	-30,7	0,01
Контрольная группа, N=39	143±6,7	121±5,5	-15,7	0,01

К 5—7-му дню во всех основных группах ритм сна нормализовался (59 пациентов — 96%).

В контрольной группе эффект традиционной терапии был достоверно меньшим (p 0,05). Наиболее выраженное влияние на влечение к ПАВ ксенон оказывал в основной группе 3 с дисциркуляторно-пароксизмальной формой энцефалопатии. Уже через 3—4 ингаляции происходила дезактуализация патологического влечения, что проявлялось в отсутствии мыслей, представлений, сновидений на наркотическую и алкогольную тематику (19 пациентов — 94%). В основных группах 1 и 2 изначальное влечение к ПАВ было несколько менее выражено, чем в группе 3. К 5-му дню терапии оно достоверно снижалось. В целом, влечение к ПАВ во всех основных группах редуцировалось к 4—5-му дню терапии (57 пациентов — 92%). В контрольной группе влечение в этот период оставалось достоверно более выраженным (p 0,05). В целом можно отметить, что в основных группах 1, 2 и 3 наблюдалась выраженная редукция соматоневрологических расстройств к 3—5-му дню терапии (54 пациента — 90%). Практически у всех пациен-

тов (59 больных — 96%) сразу после ингаляции исчезали тремор, гипергидроз, снижалась интенсивность диэнцефальных знаков и патологических рефлексов. Полностью патологические рефлексy, как правило, редуцировались к 10-му дню терапии у 88% (52 пациента). Артериальное давление стабилизировалось до нормальных значений даже во время проведения первого сеанса, при этом в случае гипотонии оно повышалось, а при гипертензии — снижалось (62 пациента — 100%). Одновременно отмечалась нормализация частоты сердечных сокращений. Угнетающего действия, снижения показателей оксигенации не было отмечено ни в одном случае. Вегетостабилизирующий эффект после первых процедур сохранялся в течение 2—3 ч, при последующих сеансах продолжительность его достигала 10—12 ч (92% — 57 пациентов). Влияние ксенона на соматоневрологическую симптоматику у пациентов с острыми проявлениями энцефалопатии в целом можно оценить как значительно выраженное.

Терапия ксеноном не оказывала токсического влияния на метаболические функции печени. Достоверных различий между основными и контрольной группами выявлено не было. Контроль лабораторных показателей (АСТ, АЛТ, ГГТ) ни в одном случае не выявил отрицательной динамики.

Психометрические тесты выявили увеличение объема кратковременной памяти в тесте «Запоминание 10 слов» во всех трех основных группах по сравнению с контрольной. Если в начале терапии пациенты основных групп воспроизводили в среднем $3,8 \pm 0,2$ слова, то к 10-му дню — $7,1 \pm 0,5$ слова. В контрольной группе показатели в начале лечения были $3,9 \pm 1,0$, после — $4,9 \pm 1,0$ слова. Показатели умственной работоспособности, переключения и распределения внимания в тесте Шульце выявили значительное уменьшение времени выполнения задания и сокращение количества ошибок у пациентов в основных группах. Если в начале терапии среднее время выполнения задания было $68,1 \pm 3,2$ с, то в конце — $53,2 \pm 2,3$ с. В группе контроля улучшения показателей не наблюдалось. Перед началом

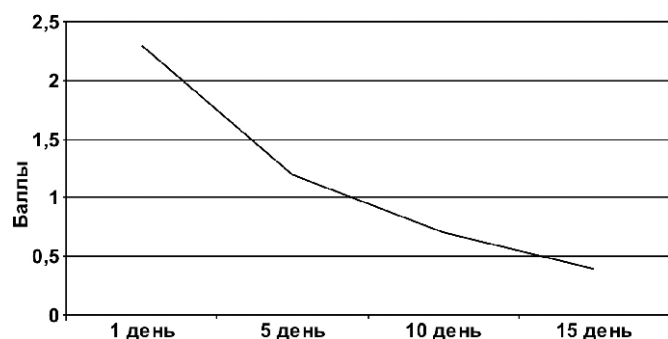


Рис. 3. Шкала общего клинического впечатления (терапевтическая эффективность). Терапевтическую эффективность оценивали принимая в расчет только влияние препарата. Выраженность симптоматики оценивалась в баллах: 1 — значительный терапевтический эффект, существенное улучшение; 2 — умеренный, улучшение; 3 — минимальный, незначительное улучшение; 4 — изменений нет или ухудшение

терапии время выполнения теста — $68,2 \pm 6,4$ с, после — $70,1 \pm 4,2$ с. Тест «связи чисел» выявил достоверное уменьшение времени выполнения задания во всех основных группах, что свидетельствовало об улучшении интеллектуально-логических показателей. В начале терапии время выполнения задания было в среднем $145 \pm 4,9$ с, в конце — $101 \pm 4,6$ с. В группе контроля за прошедший период терапии показатели изменились со $143 \pm 6,7$ до $121 \pm 5,1$ с.

Шкала общего клинического впечатления также подтвердила высокую терапевтическую эффективность ксенона. На фоне проведения курса терапии ксеноном больные отмечали подъем настроения, исчезновение тревоги, прилив бодрости. Сразу после сеанса пациенты становились более общительными, эмоционально оживлялись, резко расширялся объем используемой лексики, в том числе профессионально-специфической, что свидетельствовало об улучшении когнитивных функций. Увеличивался темп мышления, на задаваемые вопросы пациенты давали распространенные ответы, в беседе становились более открытыми. Это свойство терапии ксеноном делало более эффективными сеансы рациональной психотерапии. Положительные изменения наблюдались в течение 3–4 ч после первых сеансов терапии ксеноном. Начиная с четырех–пяти сеансов, длительность клинических эффектов увеличивалась до 20–24 ч. У больных с проявлениями печеночной и дисметаболической энцефалопатии (группы 1 и 2) после двух–трех ингаляций отмечалось достоверное улучшение запоминания. Больные вспоминали обстоятельства госпитализации, события прошлого, четко называли текущее число, узнавали родственников, лечащих врачей. К 5-му дню терапии больные настолько активизировались, что были в состоянии себя обслуживать (самостоятельно принимать пищу, отправлять физиологические потребности и т.д.). На протяжении всего периода применения ксенона никаких побочных эффектов психического, вегетативного или метаболического характера выявлено не было. Случаев привыкания к ксенону также не выявлено.

Проведенное клиническое исследование показало, что ксенон является эффективным корректором психических, когнитивных, а также соматовегетативных расстройств у наркологических больных с различными клиническими вариантами острых энцефалопатий. Ингаляционный способ введения ксенона в организм больного обеспечивает полную безопасность, быстрое действие и хорошую управляемость фармакологического эффекта.

За период клинического исследования не получено ни одного осложнения (угнетение дыхания, расстройств гемодинамики и иных нежелательных эффектов). При повторном применении ксенона не происходило роста толерантности к нему. Минимальная дозировка, вызывающая клинический эффект, при повторных применениях препарата не увеличивалась, а уменьшалась. Клинических признаков формирования зависимости от ксенона не наблюдалось, следовательно, на основании данных проведенного нами исследования можно утверждать, что ксенон не вызывает привыкания, хорошо совместим с другими препаратами, которые используются при лечении больных наркологического профиля. За время исследования не наблюдалось ни одного случая опасного усиления побочных эффектов или извращения действия других препаратов. Хорошая совместимость ксенона с другими препаратами дает возможность

включать его в широкий круг терапевтических схем и разрабатывать новые варианты лечения, включающие терапию ксеноном. Эффект большинства препаратов, улучшающих нейрометаболизм и функцию ЦНС, наблюдается через длительный промежуток времени (от нескольких дней до нескольких недель), действие ксенона проявляется после первой же процедуры. Повторные процедуры увеличивают продолжительность действия ксенона и позволяют снизить его концентрацию в дыхательной смеси, необходимое для достижения желаемого эффекта. Результаты настоящего клинического исследования позволяют предположить, что этот инертный газ может быть эффективным блокатором NMDA-рецепторов, превосходящим существующие аналогичные по механизму действия препараты. Широта терапевтического действия и безопасность применения делают возможным использование ксенона в амбулаторной практике как средства скорой помощи на догоспитальном этапе, а также в полевых условиях. Эти данные совпадают с результатами исследований ксенона в качестве ингаляционного анестетика [5].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что терапия ксеноном может значительно улучшить результаты лечения острых энцефалопатий у пациентов наркологического профиля.

Выводы

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Гипо- и изонаркотические концентрации ксенона оказывают выраженное антидепрессивное, нормотимическое, нейропротективное, противосудорожное, вегетостатилизирующее действие.
2. Ксенон нетоксичен. Повторные сеансы терапии ксеноном не оказывают повреждающего действия на функцию паренхиматозных органов, улучшают показатели гемодинамики, дыхания и газообмена.
3. Ксенон не вызывает зависимости. При длительном повторном применении совокупная доза препарата, вызывающая желаемый клинический эффект, уменьшается.
4. Терапия ксеноном безопасна, хорошо сочетается с другими видами терапии, может применяться как при оказании неотложной помощи, так и в плановом порядке.
5. Курсы терапии ксеноном в комплексе лечения острых энцефалопатий у пациентов наркологического профиля позволяют существенно сократить сроки лечения.

Список литературы

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на условнорефлекторную активацию инструментальной реакции в тесте электрической самостимуляции мозга у крыс // Журнал высш. нервн. деят. — 1996а. — Т. 46. — С. 117–121.
2. Беспалов А.Ю., Думпис М.А., Звартау Э.Э., Пиотровский Л.Б. Влияние антагонистов возбуждающих аминокислот на развитие толерантности к интратекально вводимому морфину // Патология физиологии и фармакология боли: Тез. из докл. 1-го Конгресса Российской ассоциации по изучению боли, Москва, 19–21 октября 1993 г. — М., 1993. — С. 133.
3. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейрофармакологические эффекты блокаторов NMDA-рецепторов. — М.: Медицина, 2002.
4. Бурцев Е.М. Дефектные состояния в клинике дисциркуляторной энцефалопатии // Актуальные вопросы психиатрии: Сб. науч. трудов / ИГМУ. — Иваново, 1996. — С. 17–21.
5. Буров Н.Е., Макеев Г.Н. Ксенон в анестезиологии (клинико-экспериментальные исследования). — М.: Пульс, 2000. — С. 300.

6. Буров Н.Е., Макеев Г.Н. Способ проведения анестезии ксеноном по масочному типу. Патент №2102 20.01.1998 с приоритетом от 5.09.1996.
7. Губский Л.В. Диагностика, прогностическое значение и лечение вторичных метаболических энцефалопатий у больных с алкогольным делирием // Вестник практической неврологии. — 1997. — №3. — С. 60—63.
8. Дадашева М.Н. Токсико-дисциркуляторная энцефалопатия: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Российский ун-т дружбы народов, 1998. — С. 2—17.
9. Дамбинова С.А. Рецепторы возбуждающих аминокислот: биохимия и функциональная роль в головном мозге // Итоги науки и техники ВИНТИ (серия Физиология человека и животных). — 1989. — Т. 36. — С. 32—52.
10. Звартау Э.Э. Методология изучения наркотоксикоманий // Итоги науки и техники ВИНТИ (серия Наркология). — 1988. — Т. 1. — С. 1—168.
11. Калина О.М. Психоорганические нарушения при алкоголизме: Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — ЛГМИ, 1982. — 45 с.
12. Кислый Н.Д. Причины возникновения энцефалопатии у больных циррозом печени алкогольного генеза // Вестник Рос. ун-та дружбы народов. — 1998. — №1. — С. 244—246.
13. Малыгин В.Л., Цыганков Б.Д. Психические нарушения радиационного генеза (клиника, патофизиология, терапия). — Тула, 2000. — 231 с.
14. Неврология / Под ред. М. Самуэльса. — М.: Практика, 1997.
15. Рослый И.М., Шуляк Ю.А. Практическая биохимия. — М., 2004. — 165 с.
16. Albers G.W., Clark W.M. Dose escalation study of the NMDA glycine-site antagonist licostinel in acute ischemic stroke // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 508—513.
17. Cullen E. Gross et al. The Anesthetics Properties of Xenon in animals and Human Begins Sciens. — 1951. — Vol. 113. — P. 580—582.
18. Adams R.D., Victor M. Ropper A.H. Principles of Neurology — 6th edition. — New York: Mc-Graw-Hill, 1997.
19. Franks N. et al. Effects of Xenon // Anesthesiology. — 2002. — №2—4.

USE OF XENON IN COMPLEX THERAPY PSYCHOPATHOLOGIC AND NEUROLOGIC INFRINGEMENTS IN THE TIME OF ACUTE ENCEPHALOPATHY IN A PATIENTS WITH ALCOHOL- AND DRUG DEPENDENCE

SHAMOW S.A.,
DAWLETOW L.A.,
TSYGANKOW D.B.,
SHULYAK Y.A.

Background. Xenon, the «inert» gaseous anesthetic, is an antagonist at the NMDA- type glutamate and others receptors, therefore he has neuroprotective, vegetostabilized and antidepressive effects. **Methods.** 101 patients was with psychometrical, clinical, statistical methods inspected. Patients of basic groups was with xenon inhalations, and patients of control group was with traditional therapy received. **Results.** In a basic groups was the reduction of psychopathologic and neurologic symphoms of acute encephalopathy reliable earlier advanced. The negative influence by haemodynamic, inspiration, biochemistrics index not marked. **Conclusions.** The inhalations of xenon is a very effective remedy of therapy for psychopathologic and neurologic infringements. Xenon may represent a useful neuroprotectant for therapeutical use in narcologic clinic.