

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НАРКОЛОГИИ»
ООО «АКЕЛА-Н»



УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «ННЦ НАРКОЛОГИИ»

Минздрава России

Е.А. Кошкина

«14» января 2014 г.

Применение медицинского ксенона в терапии опийного абстинентного синдрома

Методические рекомендации

Москва, 2014 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НАРКОЛОГИИ»
ООО «АКЕЛА-Н»

**Применение медицинского ксенона
в терапии опиоидного абстинентного синдрома**

Методические рекомендации

Утверждены на заседании Ученого Совета
ФГБУ «ННЦ Наркологии» Минздрава России
14 января 2014 г., Протокол № 1

Москва, 2014 г.

УДК 615.9
ББК 56.14
У 84

Авторы:

Уткин С.И., к.м.н., рук. отд. неотложной наркологической помощи
ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России
Атамуратов И.Б., врач клиники ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России
Винникова М.А., д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России
Деревлев Н.Н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной наркологической помощи ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России
Захаров М.В., зав. отделением неотложной наркологической помощи ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России
Литвинская И.И., врач анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной наркологической помощи ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России
Потапов А.В., к.т.н., зам. генерального директора ООО «КсеМед»
Потапов В.Н., к.т.н., директор по науке и производству ООО «АКЕЛА-Н»
Потапов С.В., к.т.н., зам. директора по науке ООО «АКЕЛА-Н»

Рецензенты:

Козлов А.А., д.м.н., зам. директора по клинической работе, главный врач
ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России
Иванец Н.Н., д.м.н., член-корр. РАН, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии
лечебного факультета 1 МГМУ им. И.М. Сеченова

Уткин С.И. и др.

Применение медицинского ксенона в терапии опийного абстинентного синдрома. - М.: ННЦ Наркологии, 2014. - 32 с.

Методические рекомендации подготовлены на основе результатов проведенного пострегистрационного открытого сравнительного рандомизированного исследования «Оценка эффективности и безопасности использования лекарственного средства КсеМед® для лечения абстинентного синдрома и постабстинентного состояния у больных с зависимостью от опиатов».

В результате проведенного исследования была достоверно установлена терапевтическая эффективность и безопасность применения ксенона в отношении пациентов с опийным абстинентным синдромом (ОАС). Сделан вывод о том, что при применении ксенона в составе комплексных терапевтических программ становится возможным снижение лекарственной нагрузки на пациента и устранение нежелательных реакций проводимой психофармакотерапии.

Методические рекомендации содержат современные представления о механизмах лечебного действия ксенона, обоснование методики его применения у больных наркологического профиля, а также результаты проведенного исследования и практические рекомендации применения лекарственного препарата КсеМед® в терапии опийного абстинентного синдрома.

УДК 615.9

ББК 56.14

© Коллектив авторов. Текст, 2014.

Содержание

Введение	4
Физико-химические и фармакологические свойства ксенона	6
Патогенетическое обоснование и механизм лечебного действия ксенона	7
Показания к проведению терапии ксеноном	8
Противопоказания к проведению терапии ксеноном.....	8
Материально-техническое обеспечение метода	9
Методика проведения процедуры ингаляционной терапии ксеноном.....	10
Обоснование выбора оптимальной концентрации ксенона и длительности процедуры.....	12
Эффективность ксенона в терапии опиоидного абстинентного синдрома.....	17
Заключение	24
Список литературы.....	25
Отзывы	27

Введение

Несмотря на относительную стабилизацию наркологической ситуации в отношении зависимости от опиоидов на территории Российской Федерации, проблема лечения данного заболевания остается по-прежнему актуальной. По данным эпидемиологических исследований распространенность опиоидной наркомании в России за последние 10 лет выросла на 4,8%, причем за период с 2009 по 2010 г.г. - на 1,7%, в последние годы тенденция к росту сохраняется [5]. С середины прошлого века и по настоящее время разрабатывалось множество методов лечения зависимости от опиатов, причем подавляющее большинство из них направлены на лечение непродолжительного по времени, но субъективно крайне мучительного для больного состояния, а именно опиоидного абстинентного синдрома (ОАС) [4,12,24]. Современная комбинированная терапия этого состояния, принятая в качестве стандарта, безусловно, достаточно эффективна, но при этом имеет существенные недостатки, связанные, прежде всего, с большим количеством побочных эффектов данного метода [6]. Поэтому поиски альтернативных методов продолжаются.

В конце 90-х гг. в медицинской литературе стали появляться сообщения о применении инертного газа ксенона при лечении синдрома отмены опиоидов [7]. Ксенон был открыт в 1898 г., его свойства как анестетика были впервые описаны в 1939 г., а первое применение в медицине в качестве средства для наркоза относится к 1951 г. При этом было отмечено, что ксенон приближается по своим свойствам к идеальному анестетику – эффективен, безопасен, анестезия ксеноном легко управляется.

С момента официальной регистрации ксенона приказом Минздрава РФ №363 от 08.10.1999 г. (лекарственный препарат КсеМед[®], рег.№ЛС-000121) были разработаны методики его применения в анестезиологии, появилась соответствующая современным техническим требованиям специализированная медицинская аппаратура, адаптированная для проведения общей анестезии

с использованием этого газа [23]. За более, чем 60 лет доклинических и клинических исследований ксенона были открыты и другие фармакологические свойства этого газа, прежде всего, как мощного анальгетика и нейропротектора, что позволило значительно расширить область медицинского применения препарата [8,13,14,15].

В последние годы ксенон особо широко применяется в комплексном лечении невротических и психических расстройств [1,2,6,7]. Применение ксенона в терапевтических целях потребовало разработки специальной (более простой в эксплуатации и экономичной в использовании) медицинской техники [7], и новых обоснованных методик его использования в терапии.

Существуют методические рекомендации по практическому применению ксенона и в наркологической практике [10]. Однако, описанные до настоящего времени методики применения ксенона в наркологии подразумевали использование наркозно-дыхательной аппаратуры и анестезиологического подхода. Данное обстоятельство не только требовало оснащения лечебных учреждений специализированной медицинской техникой, но и вводило дополнительные требования к квалификации допущенного к проведению процедуры медицинского персонала.

Проведенное в ФГБУ «ННЦН» Минздрава РФ исследование не только доказало эффективность применения ксенона в терапии опиийного абстинентного синдрома, но и показало преимущество использования субнаркологических концентраций газа, заключающееся в повышении безопасности пациента, снижении риска развития гипоксии, а также уменьшении расхода ксенона в ходе процедуры.

Разработанная методика позволит значительно расширить круг специалистов, допущенных к проведению процедуры и, как следствие, увеличить количество лечебных учреждений наркологического профиля, у которых появится возможность внедрить современный высокоэффективный способ лечения опиийного абстинентного синдрома.

Физико-химические и фармакологические свойства ксенона

Ксенон – благородный газ, натуральный и очень редкий компонент, присутствующий в атмосферном воздухе в концентрации 0,0000087%. В промышленных объемах, ксенон концентрируется из воздуха путем фракционной дистилляции в процессе получения чистого кислорода.

Ксенон представляет собой одноатомную молекулу, его порядковый номер – 54; молекулярный вес – 131,29; плотность при 20°C и 1 атм – 5,49 кг/м³.

Ксенон не имеет ни запаха, ни цвета, не горит и не поддерживает горение, не взрывоопасен. Класс опасности 4 по ГОСТ 12.1007.

Ксенон не подвергается в организме биотрансформации, не вступает ни в какие реакции и быстро выводится через легкие. Проведенные доклинические исследования показали отсутствие у ксенона как острой, так и хронической токсичности. Ксенон не обладает мутагенными, тератогенными, канцерогенными и эмбриотоксическими свойствами, а также не оказывает негативного влияния на репродуктивную функцию.

Слабая растворимость в воде (коэффициент кровь/газ - 0,14) способствует быстрому выравниванию альвеолярной концентрации с артериальной и церебральной, благодаря чему отмечается быстрое наступление терапевтического эффекта и субъективных ощущений у пациента во время ингаляции ксенона и быстрое восстановление сознания после ее прекращения.

При ингаляции кислородно-ксеноновой газовой смеси с содержанием ксенона, соответствующим его минимальной альвеолярной концентрации (70%), на 5 минуте наступает стадия хирургической анестезии, в связи с чем не рекомендуется проводить процедуры ингаляции ксеноном на концентрациях выше 35% врачам, не имеющим квалификации анестезиолога- реаниматолога.

Патогенетическое обоснование и механизм лечебного действия ксенона

Значительным достижением нейронауки в последние годы стало открытие эксайтотоксичности - патологического процесса, ведущего к повреждению и гибели нервных клеток при преобладании процессов возбуждения в ЦНС. Основным возбуждающим нейромедиатором является глутамат, активирующий в ЦНС NMDA- и AMPA-рецепторы, при гиперактивации которых ионы кальция поступают в клетку в избыточных количествах. При этом происходит активация ряда ферментов (фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз (кальпаины)), разрушающих клеточные структуры, и, в итоге, гибель клетки (апоптоз). Однако, описанные выше деструктивные процессы, по-видимому являются частично обратимыми, за счет реорганизации и формирования новых синапсов, а также с процессами неонейрогенеза. В последние годы был открыт ряд лекарственных средств, проявляющих нейротрофические и нейропротективные свойства.

Одним из таких препаратов, является ксенон, способный влиять на активность NMDA-рецепторов (а, возможно, и AMPA-рецепторов) [16,18,19]. Постсинаптические NMDA-рецепторы располагаются на мембране нейронов, микроглиальных клеток, нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. Это позволяет предположить, что эффекты ксенона реализуются не только прямым воздействием на нейроны, но и через клетки микроокружения. Существуют убедительные научные данные об участии NMDA-рецепторов в патогенезе синдрома зависимости от опиатов, а также их важной роли в формировании ОАС. Являясь антагонистом NMDA-рецепторов, ксенон подавляет гиперактивацию нейронов под воздействием возбуждающих аминокислот, предотвращает эксайтотоксичность, может прервать процесс апоптоза. В ряде западных экспериментальных работ на животных был доказан нейропротективный эффект ксенона при отсутствии у него нейротоксичности. Таким образом, применение ксенона в терапии ОАС патогенетически оправдано.

Показания к проведению терапии ксеноном

- опиоидный абстинентный синдром;
- постабстинентное состояние у зависимых от опиатов

Противопоказания к проведению терапии ксеноном

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату;
- расстройство функций дыхательного центра;
- бронхиальная астма;
- заболевания с высоким риском пневмоторакса;
- острая фаза инфаркта миокарда (до 14 дней);
- нестабильная стенокардия
- тяжелые степени недостаточности кровообращения (НК 2 и выше);
- состояния, сопровождающиеся выраженным угнетением центральной нервной системы (отравление алкоголем, снотворные препаратами, наркотическими анальгетиками, психотропными средствами).
- инфекционные заболевания, сопровождающиеся высокой температурой;
- беременность и период лактации;
- возраст до 18 лет.

Материально-техническое обеспечение метода

1. Аппарат для проведения ингаляционной терапии ксеноном. Ввиду наличия у ксенона анестетических свойств, а также высокой стоимости газа, проведение терапевтических процедур медицинским ксеноном предусматривает наличие специализированного медицинского оборудования, обладающего следующими характеристиками:

- ингаляционный аппарат, разработанный специально для проведения терапевтических процедур ксеноном;
- класс потенциального риска аппарата – 2а по ГОСТ Р 51609;
- возможность работы по полузакрытому и закрытому дыхательному контуру;
- наличие в конструкции аппарата системы для поглощения углекислого газа (адсорбера с натронной известью) емкостью не менее 0,5 л для обеспечения работы по закрытому дыхательному контуру до 40 минут;
- наличие системы мониторинга концентраций ксенона и кислорода в дыхательном контуре;
- возможность экстренной подачи 100% кислорода потоком до 25 л/мин;

Все исследования, описанные в настоящем пособии, были выполнены на специализированном аппарате для проведения терапии ксеноном, который соответствует приведенным выше характеристикам - **Контур терапевтический ксеноновый ингаляционный КТК-01** (ООО «КсеМед», Россия, регистрационное удостоверение №ФСР 2009/06037 от 05.11.2009).

2. Ксенон медицинский – лекарственное средство КсеМед® (ООО «АКЕЛА-Н», Россия, регистрационное удостоверение ЛС-000121).

3. Кислород газообразный медицинский (ГОСТ 5583).

4. Рекомендуемое дополнительное оборудование. Монитор прикроватный с возможностью регистрации ЭКГ, артериального давления, сатурации крови кислородом.

Методика проведения процедуры ингаляционной терапии ксеноном

Процедура ингаляции ксеноном проводится специалистом, прошедшим обучение работе на соответствующем медицинском оборудовании, а также имеющим необходимую квалификацию для лечения пациентов с данной нозологией.

Вначале с пациентом проводится беседа, в ходе которой врач знакомит его с порядком проведения процедуры, разъясняет ее цели и ожидаемый лечебный эффект. Пациенту описываются субъективные ощущения, которые он, возможно, будет испытывать в ходе ингаляции (периферические парестезии, гипоальгезия, онемение, тяжесть в ногах, чувство легкости, ощущение полета, утраты значимости ранее тревожащих проблем, изменение восприятия «схемы тела»), а также рекомендуется максимально расслабиться и отвлечься от неприятных мыслей. После чего пациент ложится на кушетку и закрывает глаза.

На лице пациента фиксируется лицевая маска с помощью маскодержателя. Пациента предупреждают, что он в любой момент может прекратить процедуру, сняв маску. Можно не использовать маскодержатель во время первой процедуры для повышения уровня психологического комфорта пациента, при этом он фиксирует маску на лице самостоятельно.

Вначале процедуры проводится денитрогенизация, т.е. удаление из организма свободного и растворенного в крови азота путем ингаляции пациента чистым медицинским кислородом по полуоткрытому контуру при скорости потока 6-9 л/мин в течение 1-2 мин.

После проведения денитрогенизации дыхательный контур переводят в закрытый режим, подачу кислорода прекращают и в систему начинают подавать ксенон при скорости потока не более 1 л/мин.

В процессе насыщения организма пациента ксеноном с помощью газоанализатора, входящего в состав аппарата КТК-01, проводится контроль процентного соотношения ксенона и кислорода в дыхательной смеси.

Оптимальное содержание ксенона во вдыхаемой смеси при выполнении данной технологии должно составлять 20-25%. Безопасность пациента в ходе процедуры должна обеспечиваться постоянным наблюдением за пациентом со стороны квалифицированного медицинского персонала, а также постоянным мониторингом жизненно важных функций пациента.

По достижении требуемых концентраций ксенона, его подача снижается до значений 0-0,2 л/мин. Кислород подается в дыхательный контур в количестве, необходимом для обеспечения достаточного дыхательного объема пациента.

Длительность экспозиции ксенона не превышает 20 минут, ключевую роль при этом играет именно факт полного насыщения, а не продолжительность самой процедуры.

По окончании процедуры дыхательный контур необходимо вновь перевести в полуоткрытый режим и подавать пациенту чистый кислород при скорости потока 6-9 л/мин в течение 2-5 минут. При этом уже через 1-2 минуты после начала подачи кислорода происходит восстановление состояния пациента в полном объеме.

Отдельно следует отметить, что, несмотря на испытываемые пациентами во время процедуры приятные ощущения, никаких признаков физической или психической зависимости от препарата КсеМед® выявлено не было.

Внимание! Запрещается проводить ауто-ингаляции ксеноном без присутствия специалиста!

Обоснование выбора оптимальной концентрации ксенона и длительности процедуры

Одной из целей проведенного исследования являлось определение оптимальной концентрации ксенона в дыхательной смеси и продолжительности ингаляции.

Исследование проводилось в двух группах. В основную группу были включены 45 мужчин с диагнозом «зависимость от опиоидов, синдром отмены», в соответствии с критериями МКБ 10. В группу не включались пациенты с сопутствующими психическими заболеваниями, острыми соматическими и неврологическими заболеваниями или хроническими соматическими и неврологическими болезнями в стадии обострения. В контрольную группу вошли 45 здоровых мужчин, получавших ксенон как адаптоген, с целью повышения переносимости физических и эмоциональных нагрузок. Распределение по возрасту в основной и контрольной группах показано в таблице 1.

Таблица 1. Возрастной состав исследуемых групп

Показатель	Основная группа (ОАС)	Контрольная группа (КОН)
Средний возраст	33,4	34,6
Стд. ошибка среднего	0,67	0,9
Стд. отклонение	4,5	6,0
Дисперсия	20,3	36,5
Минимум	24	25
Максимум	43	44

Всем субъектам исследования проводились однократные ингаляции ксенон-кислородной смеси, на аппарате КТК-01 (Контур терапевтический ксеноновый ингаляционный, ООО «КсеМед», Россия). При этом безопасность исследуемых обеспечивалась визуальным наблюдением за состоянием пациента, мониторингом основных показателей качества газовой смеси в дыхательном

контуре, а также жизненно важных показателей субъекта исследования. Концентрации ксенона и кислорода в дыхательной смеси, а также расход ксенона контролировались с помощью газоанализатора и дозатора, входящих в состав КТК-01. Артериальное давление, частота сердечных сокращений и насыщение крови кислородом измерялись в динамике с помощью прикроватного монитора Nihon Kohden PVM 2701.

Каждая группа в случайном порядке была разделена на 3 равные подгруппы, различающиеся по концентрации ксенона в дыхательной смеси (таблица 2).

Таблица 2. Распределение по подгруппам в зависимости от процентного содержания ксенона

Группы	Содержание ксенона в дыхательной смеси, об. %
ОАС1 и КОН1	15
ОАС2 и КОН2	25
ОАС3 и КОН3	35

Продолжительность процедуры было предложено регулировать субъектам исследования – они могли дышать ксенон-кислородной смесью до появления у них признаков утомления, психического дискомфорта, после чего они могли прервать исследование. Максимальная продолжительность непрерывной процедуры составляла 30 минут. В ходе исследования регистрировались следующие данные:

1. Возникновение в ходе процедуры психомоторного возбуждения, иллюзий или галлюцинаций.
2. Продолжительность процедуры, минуты.
3. Количество прерванных процедур.
4. Количество пациентов, достигших полного насыщения ксеноном.

Необходимо пояснить, что ксенон при поступлении в легкие быстро диффундирует через альвеолярную мембрану и распределяется по всему

организму. Если ингаляция проводится по закрытому контуру, то через некоторое время альвеолярная и артериальные концентрации ксенона выравниваются и наступает равновесие. Ввиду того, что ксенон не вступает в химические реакции и не метаболизирует в организме, на практике наступление насыщения характеризуется отсутствием необходимости подачи ксенона в дыхательный контур. Факт насыщения регистрируется в том случае, если поддержание целевой концентрации не требовало добавления ксенона в дыхательный контур в течение 1 минуты.

Введение этого параметра было необходимо, чтобы понять, получил ли субъект, прервавший процедуру, терапевтическую дозу ксенона или нет.

Кроме того, в группе ОАС оценивалась продолжительность эффекта монотерапии СКК т.е. времени, прошедшего от момента завершения процедуры до появления жалоб на расстройства, характерные для ОАС. После этого пациентам проводилось лечение в соответствии со стандартами лечения этого состояния.

Результаты исследования.

Было отмечено, что при достижении определенной концентрации ксенона в дыхательной смеси (около 25-30 об.% и выше), по-видимому индивидуальной для каждого субъекта, у ряда исследуемых обеих групп возникали психопатологические расстройства в виде тревоги, страха, как правило в сочетании с трудно контролируемым психомоторным возбуждением. Большая часть пациентов в группе ОАС при возникновении такого рода расстройств прерывали процедуру. В контрольной группе подобные нарушения наблюдались реже и, даже в случае их возникновения, испытуемые лучше себя контролировали – лишь в одном случае процедура была прервана. У части субъектов из подгруппы ОАС3 наблюдались обманы восприятия в виде иллюзий или галлюцинации. Пациенты «слышали» серии щелчков, звон, монотонное жужжание. В звуках работающей аппаратуры, негромком разговоре в соседнем помещении они «разбирали» диалог о самом пациенте, иногда осуждающего, обвинительного

характера. Наблюдались ложные узнавания, а также зрительные галлюцинации. При этом далеко не всегда наблюдались тревога, психомоторное возбуждение, часто пациенты положительно, с интересом относились к происходящему, будучи при этом полностью уверенными, что оно реально. После завершения процедуры очень быстро, менее чем за минуту, состояние исследуемых приходило в норму, буквально на глазах происходила трансформация уверенности в реальности пережитого в понимание, что это были лишь обманы восприятия. Исследуемые охотно, с мельчайшими подробностями рассказывали о том, что они видели, слышали, чувствовали, воспринимая пережитое как интересное приключение.

У пациентов группы ОАС после ингаляции ксенон-кислородной смеси всегда наблюдалось временное исчезновение абстинентных расстройств продолжительностью от менее часа до суток. При возвращении абстинентной симптоматики пациенты группы ОАС начинали получать стандартную терапию синдрома отмены опиатов. В таблице 3 приведены количественные результаты проведенного исследования.

Таблица 3. Результаты исследования

Подгруппа	Возбуждение	Иллюзии	Галлюцинации	Средняя продолжительность процедуры, мин	Количество прерванных процедур	Кол-во субъектов, достигших насыщения	Средняя продолжительность эффекта, часы
ОАС1	0	0	0	21,0	12	14	14,9
ОАС2	3	0	0	17,4	13	9	9,4
ОАС3	7	2	3	10,2	13	6	5,6
КОН1	0	0	0	30	0	15	-
КОН2	0	0	0	30	0	15	-
КОН3	4	0	0	30	1	14	-

Полученные данные прошли статистическую обработку, при этом использовалась программа IBM SPSS Statistics версии 20. Были установлены следующие закономерности:

1. В основной группе (ОАС) значительно чаще, чем в контрольной (КОН), наблюдались психопатологические расстройства во время ингаляции ксенон-кислородной смесью (критерий Манна-Уитни, $p < 0,01$).
2. В подгруппе ОАС3 (концентрация ксенона в дыхательной смеси 35 об.%), в отличие от подгрупп ОАС1, ОАС2 и всей группы КОН, наблюдались психотические расстройства в виде вербальных и зрительных иллюзий и галлюцинаций.
3. Количество прерванных процедур было значительно больше в группе ОАС.
4. Количество психопатологических нарушений в группе ОАС находится в прямой зависимости от концентрации ксенона в дыхательном контуре (корреляция по Спирмену, $r = 0,7$, $p < 0,01$).
5. Средняя продолжительность эффекта в группе ОАС после однократной процедуры ингаляции СКК находится в прямой зависимости от факта насыщения ксеноном (корреляция по Спирмену, $r = 0,8$, $p < 0,01$).
6. Средняя продолжительность эффекта в группе ОАС после однократной процедуры ингаляции СКК не зависит от продолжительности процедуры при условии исключения параметра «Насыщение ксеноном».
7. Средняя продолжительность эффекта в группе ОАС после однократной процедуры ингаляции не зависит от возраста исследуемого.

Выводы.

Проведенное исследование показало, что продолжительность процедуры ингаляции ксеноном для терапии ОАС не должна превышать 20 минут (средняя продолжительность процедуры, которую больной может «выдержать»).

Концентрация ксенона в дыхательной смеси не должна превышать 25 % из-за риска развития психопатологических расстройств.

Важным параметром, влияющим на эффективность терапии ОАС, является насыщение организма ксеноном, поскольку существует прямая зависимость между этими двумя параметрами. При этом ключевую роль играет именно факт полного насыщения, а не продолжительность самой процедуры.

Эффективность ксенона в терапии опиоидного абстинентного синдрома

Эффективность ксенона в терапии опиоидного абстинентного синдрома оценивалась в соответствии с разработанным протоколом исследования «Оценка эффективности и безопасности использования лекарственного средства КсеМед® для лечения абстинентного синдрома и постабстинентного состояния у больных с зависимостью от опиатов».

В основную группу были включены 33 пациента, все мужчины с диагнозом «зависимость от опиоидов, синдром отмены», в соответствии с критериями МКБ10. В группу не включались пациенты с сопутствующими психическими заболеваниями, острыми соматическими и неврологическими заболеваниями или хроническими соматическими и неврологическими болезнями в стадии обострения. Распределение по возрасту исследуемых показано в таблице 4.

Таблица 4. Возрастной состав исследуемой группы

Показатель	Основная группа (ОАС)
Средний возраст	33,5
Стандартная ошибка среднего	1,04
Стандартное отклонение	6,01
Дисперсия	36,13
Минимум	25
Максимум	46

Всем пациентам проводились ежедневные ингаляции ксенон-кислородной смеси в течение 10 суток по описанной выше методике.

Продолжительность каждой процедуры составляла 20 минут, концентрация ксенона в дыхательной смеси поддерживалась на уровне 25%.

В ходе исследования регистрировались следующие данные:

1. Вес больного, кг.
2. Продолжительность систематического приема наркотика (со слов пациента).
3. Суточная доза наркотика, со слов пациента.
4. Время от начала процедуры до наступления насыщения ксеноном.

5. Количество израсходованного ксенона.
6. Продолжительность эффекта монотерапии ксенон-кислородной смесью (время, прошедшее от момента завершения процедуры до появления жалоб на расстройство, характерные для ОАС).

В случае, если у пациента в ходе исследования появлялись жалобы, ему назначались лекарственные препараты в соответствии со стандартами лечения ОАС.

Результаты исследования.

Исходные данные о пациентах и данные, полученные в ходе исследования, были статистически обработаны, с помощью программы IBM SPSS Statistics версии 20. Основные результаты представлены в таблицах 5-8 и Рис. 1-3.

Таблица 5. Исходные данные пациентов

Параметр	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Вес пациента, кг	77,4	7,03	67	92
Продолжительность хронической наркотизации, лет	7,42	3,25	3	16
Суточная доза наркотика, г	1,3	1,0	0,2	4,0

Таблица 6. Время насыщения ксеноном

№ процедуры, п/п	Среднее значение, мин.	Стандартное отклонение, мин.	Минимум, мин.	Максимум, мин.
1	11,04	3,12	6	16
2	10,24	3,45	4	17
3	9,21	3,35	4	16
4	8,24	3,12	4	14
5	7,24	2,79	3	15
6	6,33	2,25	3	12
7	5,39	1,58	3	9
8	5,03	1,40	3	8
9	4,67	0,95	3	6
10	4,55	0,97	3	6

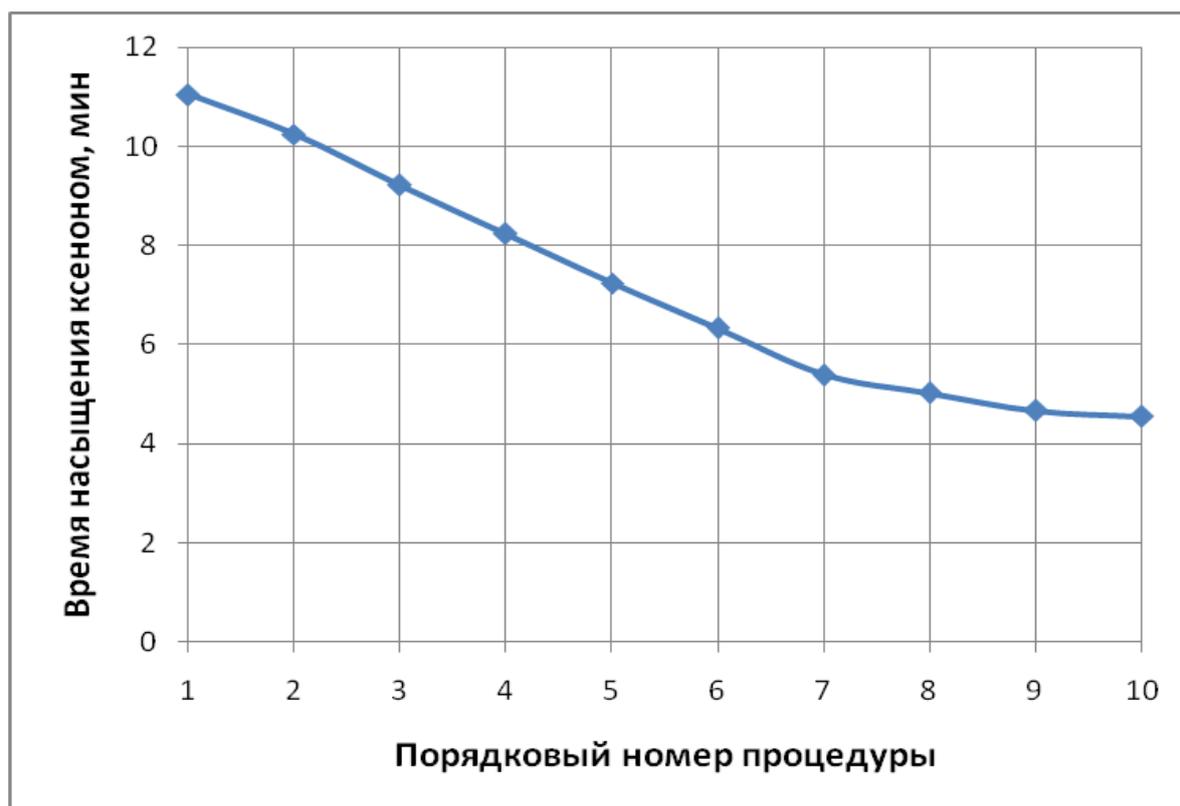


Рис. 1. Изменение времени насыщения ксеноном от процедуры

Из данных, представленных в таблице 6 и на Рис.1 видно, что время насыщения ксеноном с каждой последующей процедурой убывает.

Таблица 7. Расход ксенона за процедуру

№ процедуры, п/п	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	4,45	0,64	3,0	5,6
2	4,23	0,74	2,5	5,5
3	4,05	0,74	2,3	5,2
4	3,72	0,77	2,0	5,3
5	3,36	0,75	1,6	5
6	3,07	0,74	1,5	4,5
7	2,84	0,73	1,5	4,5
8	2,67	0,67	1,4	4,0
9	2,46	0,7	1,2	4,0
10	2,35	0,67	1,2	3,5

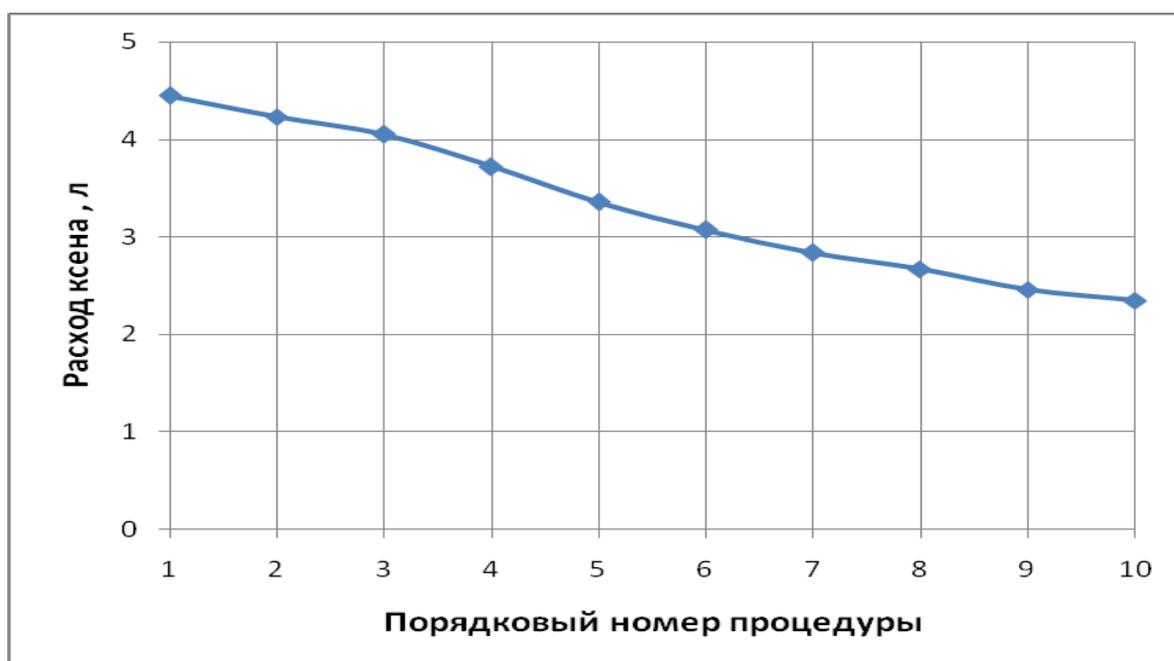


Рис. 2. Изменение расхода ксенона от процедуры

Из данных, представленных в таблице № 7 и на Рис. 2 видно, что расход ксенона с каждой последующей процедурой также убывает.

Таблица № 8 Продолжительность эффекта ингаляции ксенона.

№ процедуры, п/п	Среднее значение, ч	Стандартное отклонение, ч	Минимум, ч	Максимум, ч
1	20,88	4,91	8	24
2	21,70	3,88	11	24
3	17,76	5,47	8	24
4	17,39	6,41	8	24
5	21,73	4,23	11	24
6	22,33	4,02	4	24
7	20,33	5,30	7	24
8	18,82	5,72	8	24
9	18,12	6,42	6	24
10	17,64	5,72	7	24

Из данных, приведенных в таблице 8 и на Рис.3 видно, что продолжительность эффекта ингаляций убывает к 3 суткам лечения, затем на 5-6 сутки возрастает до исходного уровня, а затем снова плавно убывает.

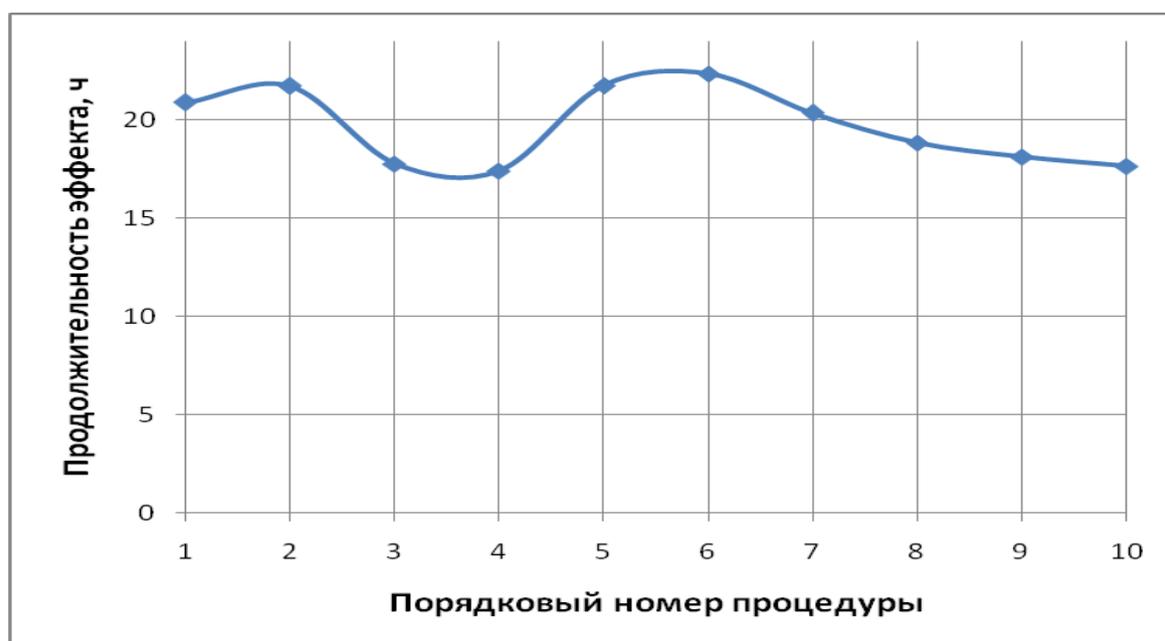


Рис. 3. Изменение продолжительности эффекта ингаляции ксенона

В ходе статистического анализа были получены следующие результаты:

1. Была найдена корреляция по Спирмену между продолжительностью эффекта ингаляции ксенона и суточной дозой наркотика, причем эта зависимость наблюдалась только в течение первых трех ингаляций – при первой процедуре $r = 0,517$, $p < 0,01$; при второй процедуре $r = 0,471$, $p < 0,01$; при третьей процедуре $r = 0,364$, $p < 0,05$; при дальнейших процедурах корреляция терялась.
2. Продолжительность эффекта ингаляции ксеноном не зависит от длительности хронической интоксикации опиоидами.
3. Количество расходуемого ксенона не зависит от веса пациента.
4. Отсутствует корреляционная связь между продолжительностью эффекта и количеством израсходованного ксенона.
5. Нет зависимости между продолжительностью эффекта и временем насыщения ксеноном.
6. Существует прямая корреляционная связь между количеством расходуемого ксенона и временем насыщения.

Обсуждение полученных результатов.

В ходе исследования было установлено, что по мере увеличения количества проводимых процедур уменьшается как расход ксенона, так и время насыщения ксеноном, причем существует вероятностная связь между этими показателями. При этом средняя продолжительность эффекта остается примерно на одном уровне – 17-20 часов, в то время как расход ксенона и время насыщения снижаются почти в 2 раза. То есть, имеет место эффект накопления, возможно связанный с метаболическими или структурными изменениями в ЦНС под действием ксенона. Такой вывод можно сделать, поскольку отсутствует корреляция между весом больного и количеством расходуемого ксенона, в противном случае можно было бы предположить, что данный эффект обусловлен депонированием ксенона в организме (этот газ имеет высокий коэффициент растворимости в липидах).

Среднее время насыщения ксеноном снижалось с 11 минут при первой процедуре до 4,5 минут в конце курса лечения. Зная стандартное отклонение, была рассчитана необходимая и достаточная продолжительность процедуры как «среднее время насыщения +3σ»: 20,4 минут продолжительность первой процедуры; 20,6 минут – второй; 19,3 минут – третьей и последующих; 7,5 минут – завершающей. Подобный подход позволяет оптимизировать занятость врача и время эксплуатации медицинской техники. Однако время насыщения ксеноном может зависеть от других, не учтенных в данном исследовании факторов, и, соответственно, отличаться от приведенного выше в другой группе больных с ОАС. Поэтому для практического применения желательно все же оценивать время насыщения ксеноном при каждой процедуре.

Различия в продолжительности эффекта повторных ксеноновых ингаляций отражает хорошо известную динамику абстинентных расстройств при отмене опиоидов, достигающих максимума на 3-4 сутки с последующей редукцией. В дальнейшем, начиная с 7-8 суток нарастают постабстинентные расстройства, и продолжительность эффекта ксеноновых ингаляций снова снижается.

Достаточно интересен факт наличия корреляционной связи между суточной дозой наркотика и продолжительностью эффекта от ингаляций ксенона. Известно, что опиоиды вызывают еще до конца не изученные изменения метаболизма в ЦНС. В последнее время были найдены убедительные доказательства тесной связи опиатной и глутаматной систем [24]. Можно предположить, что ксенон, являясь блокатором NMDA рецепторов, оказывает регулирующее влияние на нарушенные процессы обмена нейромедиаторов у пациентов с ОАС. Об этом можно судить на основании постепенного снижения, а затем исчезновения корреляционной связи между суточной дозой наркотика, и продолжительностью эффекта от ингаляций ксенона.

У всех исследуемых была отмечена хорошая переносимость процедур ксенотерапии. Лишь у 6 пациентов в ходе первой ингаляции наблюдалась умеренная тревога с двигательным возбуждением, ограниченным пределами кровати. При этом пациенты находились в контакте с врачом, быстро успокаивались, процедура не прерывалась ни разу. Ингаляция ксенона в терапевтических дозировках по описанной выше методике безопасна – показатели оксигенации и мониторинга жизненно важных функций во время проводимых процедур были в пределах физиологических норм.

Применение ксенона позволило значительно сократить лекарственную нагрузку пациентов, характерные для традиционной психофармакотерапии побочные эффекты (нейролепсия, избыточная седация, ортостатические расстройства) у пациентов исследуемой группы не наблюдались.

Заключение

Применение терапевтических дозировок ксенона эффективно для лечения опиоидного абстинентного синдрома и постабстинентных состояний при опиоидной наркомании, особенно у больных, имеющих непереносимость специфических препаратов, используемых при терапии наркотической зависимости. При этом, важным условием метода является насыщение организма ксеноном.

Эффективность ксенона в терапии опиоидного абстинентного синдрома зависит от исходной дозы систематически принимаемого пациентом опиоида и не зависит от длительности злоупотребления, если оно продолжалось не менее 3 лет. Эффективность метода возрастает при повторных процедурах.

Терапия ксеноном значительно уменьшает проявления вегетативных нарушений, практически полностью купирует болевой синдром, позволяет снизить лекарственную нагрузку на пациента и избежать нежелательных реакций от проводимой психофармакотерапии. Это наиболее актуально для больных токсическими гепатитами, т.к. назначение психотропных средств данным больным даже в умеренных дозах может привести к лекарственной интоксикации и тяжелым нежелательным реакциям.

Ингаляционный способ введения ксенона в организм пациента безопасен, обеспечивает быстрое начало и хорошую управляемость фармакологическим эффектом.

Список литературы

1. Васильев С. В., Владимиров С. А. Возможности клинического использования субнаркологических доз ксенона. //ЭПИ Ж. «Медицина и образование в Сибири» - 2012 № 6.
2. Давыдова Н.С., Наумов С.А., Г.Г. Костромитина и соавт. Кислородно-ксеноновые ингаляции в поликлинической практике. // Поликлиника – 2013, № 5.
3. Дамир Е.А., Буров Н.Е., Макеев Г.Н., Джабаров Д. Наркотические свойства ксенона и перспективы его применения в наркологии //Анестезиол. и реаниматол. - 1996. - № 1. С. 71-75
4. Иванец Н.И. Винникова М.А. Комплексный подход в терапии опионого абстинентного синдрома // Врач, 2008.- № 7. - С. 24-28.
5. Иванова М.А., Павлова Т.М., Воробьев М.В. Эпидемиологическая ситуация по наркомании в Российской Федерации в 2000-2010 гг. //Здравоохранение Российской Федерации", 2012, №4, с. 42-44
6. Малышев В.Г., Корлюгов О.Р. Анализ эффективности известных методов лечения опионого абстинентного синдрома // Medical Express. - 2009.
7. Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки КсеМед. Медицинская технология. ФС 2010/227 от 17.06.2010 г.
8. Наумов С.А., Шписман М.Н., Наумов А.В., Лукинов А.В., Тупицын М.В., Вовк С.М., Роль ксенона при лечении опионых наркоманий.//Вопросы наркологии, 2002; -№ 6, С. 13-18.
9. Наумов С.А., Хлусов И.А. Адаптационные эффекты ксенона. Интенсивная терапия. 2007; 1: 10-16.
10. Наумов С.А., Давыдова Н.С, Костромитина Г.Г. Метод ксеноновой терапии. Методические рекомендации. Екатеринбург: УГМА; 2007.
11. Применение кислородно-ксеноновой смеси при боли и болевых синдромах. Медицинская технология. ФС 2010/123 от 02.04.2010
12. Цыганков Б.Д., Шамов С.А., Земсков М.Н. Подходы к лечению абстинентного,

- постабстинентного состояния наркологических больных/Б. Д. Цыганков // Российский медицинский журнал. 2013, № 4, С.32-35.
13. Abraini JH, David HN, Lemaire M. Potentially neuroprotective and therapeutic properties of nitrous oxide and xenon. *Ann. N Y Acad Sci.* 2005;3:289–300.
 14. David HN, Haelewyn B, Rouillon C, Lecoq M, Chazalviel L, Apiou G, Risso J, Lemaire M, Abraini J. Neuroprotective effects of xenon: a therapeutic window of opportunity in rats subjected to transient cerebral ischemia. // *FASEB J.* 2008;3:1275–1286.
 15. Dworschak M. Pharmacologic neuroprotection – is xenon the light at the end of the tunnel? // *Crit. Care. Med.* 2008;3:2477–2479.
 16. Jawad N, Rizvi M, Gu J, Adeyi O, Tao G, Maze M, Ma D. Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble gases in an invitro model of neuronal injury. // *Neurosci. Lett.* 2009; 3:232–236.
 17. Joyce JA. Xenon: Anesthesia for the 21st century. // *AANA J.* 2000; 3:259–264.
 18. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SLM, Hall AC, Lieb WR. How does xenon produce anaesthesia // *Nature* - 1998;3:324–324.
 19. Li M, Inoue K, Si H, Xiong Z. Calcium-permeable ion channels involved in glutamate receptor-independent ischemic brain injury. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;3:734–740.
 20. Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, et al. Comparison of pharmacological treatments for opioid-dependent adolescents: a randomized controlled trial. // *Arch. Gen. Psychiatry.* Oct. 2005;62(10):1157-64.
 21. Marx T, Schmidt M, Schirmer U, Reinelt H. Xenon anaesthesia. *J R Soc Med.* 2000;3:513–517.
 22. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. // *Brain Res. Rev.* 1999 Nov;30(3):289-304.
 23. Opiate Withdrawal. (2012). National Library of Medicine – National Institutes of Health. Retrieved September 9, 2012
 24. Verkhatsky A, Rodríguez JJ, Parpura V. Calcium signalling in astroglia. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;3:45–56.

ОТЗЫВЫ

ОТЗЫВ

на учебно-методическое пособие для врачей

«Применение медицинского ксенона в терапии опиоидного абстинентного синдрома»

(авторы: Уткин С.И., Атамурадов И.Б., Винникова М.А., Деревлев Н.Н., Захаров М.В., Литвинская И.И., Потапов В.Н., Потапов С.В. Потапов А.В.)

Разработанное авторами учебно-методическое пособие направлено на решение актуальной задачи наркологической службы - лечение синдрома отмены опиоидов, одного из наиболее тяжелых состояний в неотложной наркологии. Предложенный метод, основанный на применении инертного газа ксенона, заслуживает особого внимания в том числе и вследствие того, что данная технология отражает мировой приоритет Российской медицинской науки в использовании инертных газов и, в частности, ксенона.

В результате проведенного клинического исследования была объективно установлена эффективность применения ксенона для лечения опиоидного абстинентного синдрома и постабстинентных состояний при опиоидной наркомании. Отсутствие у препарата токсичности и негативного влияния на жизненно-важные системы организма пациента позволяет использовать его как препарат выбора у больных ослабленных, с сопутствующей соматической и неврологической патологией, имеющих непереносимость препаратов, используемых для лечения опиоидной зависимости. Кроме того, доказанная в пособии возможность снижения дозировок лекарственных препаратов, составляющих стандартную фармакотерапию, при дополнении ее курсом ингаляции ксеноно-кислородной смесью, позволяет значительно повысить эффективность и безопасность комплексного лечения опиоидного абстинентного синдрома.

Пособие также содержит современные представления о механизмах лечебного действия ксенона, требования к необходимому ингаляционному оборудованию, а также подробное описание методики применения ксенона у

больных наркологического профиля. Проведенный экспериментальный анализ выбора оптимальной концентрации ксенона и длительности экспозиции газовой смеси, позволил достоверно установить целесообразность работы на субнаркотических (терапевтических) концентрациях ксенона, что позволит значительно расширить круг специалистов, допущенных к проведению процедуры.

Разработанное учебно-методическое пособие представляет собой описание научно обоснованного метода, внедрение которого лечебными учреждениями наркологического профиля России позволит значительно повысить эффективность лечения больных с зависимостью от опиоидов.

Заместитель директора по
клинической работе-главный врач
ФГБУ «Московский НИИ психиатрии»
Минздрава России, д.м.н.



А.А. Козлов

Подпись заместителя директора по клинической работе-главного врача
ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России, д.м.н.
А.А. Козлова заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «Московский НИИ психиатрии»
Минздрава России, д.м.н. профессор



Т.В. Довженко

Отзыв

**заведующего кафедрой психиатрии и наркологии лечебного факультета 1
МГМУ им. И.М. Сеченова член-корреспондента РАН
ИВАНЦА НИКОЛАЯ НИКОЛАЕВИЧА**

на учебно-методическое пособие для врачей «Применение медицинского ксенона
в терапии опиоидного абстинентного синдрома»

Проблема лечения больных с зависимостью от опиатов в нашей стране крайне существенна. Именно поэтому, разработка новых высокоэффективных и безопасных методов снятия абстинентного состояния являются чрезвычайно актуальными.

Россия является лидером в сфере применения ксенона в медицине, как в анестезиологии, так и в терапии для лечения больных с различными заболеваниями. Он уже доказал свою безопасность и эффективность, но актуальной задачей является адаптация уже существующих методик к конкретному типу больных, с учетом их психологических особенностей, общей фармакологической нагрузки во время курса лечения, а также создание максимально комфортной и безопасной работы для врача и пациента.

Коллективом исследователей была установлена терапевтическая эффективность и безопасность применения ксенона в отношении пациентов с опиоидным абстинентным синдромом, сделан вывод о том, что при применении ксенона в составе комплексных терапевтических программ становится возможным снижение лекарственной нагрузки на пациента и устранение нежелательных реакций проводимой психофармакотерапии, а также с помощью статистических методов было доказано, что ключевым фактором эффективности ингаляции ксенон-кислородной газовой смесью является насыщение организма пациента ксеноном.

Но, помимо этих результатов, хотелось бы отметить то, что для данной группы пациентов было убедительно доказано, что максимальные концентрации ксенона не должны превышать 25%, т.к. более высокие концентрации могут приводить к возникновению галлюцинаций и психомоторного возбуждения, значительно осложняющие работу врача, но при этом, не приводящие к значимому повышению эффективности процедуры. Это также создает благоприятные условия для применения данного метода врачом, не являющимся анестезиологом-реаниматологом. Время проведения процедуры при этом, должно быть значительным, до 20 минут.

Зав. кафедрой,
член-корр. РАМН



Иванец Н.Н.



Министерство здравоохранения и социального
развития
Российской Федерации

Федеральная служба по надзору
в сфере здравоохранения и
социального развития

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ
УДОСТОВЕРЕНИЕ**
лекарственного средства

Номер ЛС-000121

Дата регистрации: 15.02.2010

Дата оформления регистрационного
удостоверения

24.08.2010

1. Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение	
Общество с ограниченной ответственностью "АКЕЛА-Н" (ООО "АКЕЛА-Н"), Россия 141420, Московская обл., г. Химки, мкр. Сходня, Тупик Мичуринский 1-й, д. 20	
2. Название лекарственного средства (оригинальное название, если имеется)	КсеМед®
3. Международное непатентованное название или другое (если имеется)	Ксенон
4. Код АТХ	N01AX15
5. Состав лекарственного средства (действующие/вспомогательные вещества)	
ксенон с чистотой не ниже 99,9999 %	
6. Лекарственная форма	
газ сжатый	
7. Форма выпуска	
Дозировка (содержание действующего вещества)	Первичная упаковка, количество доз в упаковке, комплектность упаковки
-	баллоны металлические 1 л; баллоны металлические 2 л; баллоны металлические 4 л
8. Ограничения использования лекарственного средства	
<i>Условия отпуска</i>	<i>Особенности применения</i>
-	Для специализированных медицинских учреждений
9. Сведения о местах производства лекарственного средства:	



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФСР 2009/06037

от 5 ноября 2009 года

Срок действия: не ограничен.

Настоящее удостоверение выдано

ООО "КсеМед", Россия, 141420, Московская обл., г.Химки,
микрорайон Сходня, Мичуринский 1-й тупик, д.20

и подтверждает, что изделие медицинского назначения
(изделие медицинской техники)

Контур терапевтический ксеноновый ингаляционный КТК-01
по ТУ 9444-002-39791733-2009

производства

ООО "КсеМед", Россия, 141420, Московская обл., г.Химки,
микрорайон Сходня, Мичуринский 1-й тупик, д.20

класс потенциального риска 2а

ОКП 94 4460

соответствующее комплекту регистрационной документации

КРД № 69891 от 02.10.2009

приказом Росздравнадзора от 5 ноября 2009 года № 8850-Пр/09
разрешено к производству, продаже и применению на территории Российской
Федерации

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения
и социального развития

Н.В. Юргель

006816



Серия АА 0000295

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ
НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2010/227 от «17» июня 2010 г.

«Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки КсеМед®»

Разрешение выдано на имя:
ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН.
(123007, г. Москва, Хорошевское ш., 76-А).
ФГУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ».
(127083, г. Москва, Петровско-Разумовская аллея, д. 12-а).
Учреждение РАН «Центральная клиническая больница РАН».
(119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 12, к. 3).

Показания к использованию медицинской технологии:
Коррекция эмоциональных, поведенческих и вегетативных стресс-индуцированных расстройств.

Противопоказания к использованию медицинской технологии
Не установлено.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:
Не выявлено.

Врио руководителя _____ Е.А.Тельнова
(подпись, печать)

