

Современная ингаляционная аппаратура для противоболевой терапии инертным газом ксеноном

Аннотация

Представлен обзор результатов клинических исследований эффективности применения инертного газа ксенона в качестве компонента противоболевой терапии, рассмотрены фармакоэкономические аспекты предлагаемого метода, а также проведен обзор современной медицинской техники, применяемой для проведения терапевтических процедур ксенон-кислородными газовыми смесями.

Рассмотрены вопросы безопасности использования газовых смесей на оборудовании с открытым, полузакрытым и закрытым дыхательными контурами, а также сформулированы требования к параметрам мониторинга процесса ингаляции.

Введение

Благородный газ ксенон известен в анестезиологии более 50 лет благодаря ряду своих уникальных характеристик. Результаты многочисленных клинических и доклинических исследований, проведенных в течение последних лет, способствовали существенному росту интереса к потенциальным анальгетическим свойствам ксенона [1]. Ксенон может успешно применяться в малых дозах, обеспечивающих адекватную анальгезию без сопутствующего влияния на витальные параметры у пациентов. Кроме того, данные научных публикаций указывают на то, что ксенон может рассматриваться не только в качестве анестезирующего анальгетического агента при оперативных вмешательствах, но и в зависимости от доступности препаратов на его основе – в более широкой клинической практике [1]. В настоящее время ксенон широко используется для поддерживающей анестезии, однако его потенциальное анальгетическое действие стало предпосылкой для появления идеи о его широком использовании в анальгетических терапевтических схемах [2]. Показаниями для применения ксенона, помимо вводной и поддерживающей общей анестезии, являются лечение болевого синдрома, обезболивание при проведении болезненных диагностических или лечебных манипуляций [3].

Ксенон представляет собой монокристаллический газ (при стандартных температурных условиях и атмосферном давлении) без цвета, вкуса и запаха [4], не горюч и не поддерживает горение. В связи с высокой диффузионной способностью газа через силиконовые изделия (шланги, прокладки, трубки) и во избежание утечек газа, при разработке специализированного оборудования для медицинского применения ксенона необходимо уделять особое внимание используемым материалам.

Ксенон может безопасно и длительно храниться в запаянных стеклянных сосудах (таре) или металлических контейнерах в условиях стандартных температур и давления. В то же время он растворяется в большинстве видов пластмасс (пластиков) и в резине, что может приводить к утечке газа из контейнеров, запаянных этими материалами [5]. При стандартных условиях ксенон химически инертен [6], [7].

Ингаляции ксеноном в медицинских целях могут осуществляться исключительно в составе газовой смеси с объемной концентрацией кислорода не менее 18 %. Кислород при нормальных условиях – газ без цвета, вкуса и запаха [8], [9], один из самых сильных окислителей. Взаимодействует практически со всеми элементами, образуя оксиды. Ксенон является естественным компонентом земной атмосферы ($0,086 \pm 0,001$ мкл/л), выделяется в ходе фракционной дистилляции атмосферного воздуха и не оказывает «парникового» экологического эффекта [10]–[12].

Эффективность и безопасность ксенона в анестезиологии неоднократно оценивалась в рамках клинических исследований, в том числе с участием большого числа пациентов, в ходе которых убедительно показано, что ксеноновая анестезия имеет превосходный клинический профиль. Несмотря на относительно высокую стоимость ксеноновой анестезии, анестетик

обладает массой очевидных клинических преимуществ перед другими ингаляционными и внутривенными агентами. Так, ксенон демонстрирует наличие потенциальных нейро- и кардиопротекторных свойств, сочетающихся с благоприятным фармакокинетическим профилем и анальгетическими и многими другими релевантными, с патогенетической точки зрения, эффектами [13].

Применение ксенона для обезболивания

Одним из основных лечебных эффектов медицинского ксенона является его способность уже в малых концентрациях вызывать анальгезию. Причем анальгетический эффект, как показали многочисленные исследования в клинике и эксперименте, наступает уже через несколько глубоких вдохов ксенона с кислородом (70:30). Так, по данным некоторых исследователей уже через 1...2 мин порог боли возрастает в 2 раза. Это позволяет применять ксенон-кислородную смесь (50:50) в режиме лечебной ингаляционной аутоанальгезии и квалифицировать ее как совершенно безопасную анальгетическую опцию для пациентов при купировании болевых синдромов на догоспитальном и госпитальном этапах, а также в бытовых домашних условиях.

В субанестетических дозах газ ксенон, являющийся антагонистом NMDA-рецепторов, подавляет ноцицептивную сенсибилизацию в регионах ЦНС, участвующих в процессинге боли [14]. В клиническом исследовании, проводившемся в Японии с участием 6 здоровых добровольцев-мужчин (в возрасте в среднем 22,3 лет), оценивались анальгетические эффекты ксенона и закиси азота в эквивалентных концентрациях (0,3 MAC), а также их влияние на время аудиторного ответа. Так, в сравнении с ингаляцией 100%-ного кислорода ксенон и закись азота достоверно повышали болевой порог, оценивавшийся по данным альгометрии теплового излучения. При этом значимых различий между эффектами обоих анестетиков не отмечалось. Ксенон значительно пролонгировал время ответа у добровольцев на аудиторные стимулы в сравнении с кислородом, но не в сравнении с закисью азота. В сравнении с последним ингибиторный эффект на время аудиторного ответа был более выраженным. Интенсивность анальгетического действия исследуемых анестетиков также оценивалась на фоне введения налоксона (0,01 мг/кг внутривенно). При этом анальгетическое действие ксенона и закиси азота не изменялось у добровольцев, получавших или не получавших налоксон [15].

Petersen-Felix S. с соавт. [16] провели рандомизированное клиническое исследование с целью сравнения анальгетического потенциала ксенона (10, 20, 30 и 40 %) и закиси азота. В ходе исследования оценивали эффекты анестетиков на ноцицептивный рефлекс, переносимость боли (толерантность) и время реакции субъектов на болевые стимулы. Согласно полученным данным, ксенон и закись азота оказывают анальгетическое действие в условиях ишемической, механической и электрической стимуляции, но не в условиях «холодовой» боли [16].

Froebe G. с соавт. [17] в рамках рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования изучили интенсивность анальгетической активности ксенона в ма-

лой (субанестетической) дозе, вводимого интраназально на фоне различных экспериментальных болевых синдромов. Так, интраназальное введение ксенона со скоростью 1,0 л/ч в течение 30 мин приводило к статистически значимому повышению переносимости боли у субъектов исследования на 128, 58 и 40 % в условиях ишемической, холодовой и механической стимуляции соответственно ($p < 0,01$). По прошествии 60 мин после прекращения ингаляции ксенона значимых различий в переносимости боли у добровольцев в сравнении с группой плацебо не отмечалось. Таким образом, Froeba G. с соавт. установили, что ксенон увеличивает переносимость боли на фоне его интраназального введения [17].

Анальгетический эффект ксенона успешно используется в комплексной терапии пациентов с острым инфарктом миокарда на клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии РМАПО. Согласно полученным предварительным данным, при сеансах ксенотерапии в остром периоде инфаркта миокарда у пациентов отмечаются устранение болей, сокращение болевого периода, уменьшение зоны ишемии миокарда, положительное изменение ЭКГ, стабилизация гемодинамики и показателей метаболизма, улучшение нейropsychического состояния пациентов. Клинические исследования в этом важном направлении начались и в КБ № 83 ФМБА России [18].

По данным Молчанова И.В. с соавт. [19], полученным в рамках исследования с участием 26 пациентов с острым коронарным синдромом, нестабильной стенокардией или острым коронарным синдромом, комплексная терапия с включением 3...5 сеансов ксенон-кислородных ингаляций (25...50 %) ассоциировалась с клинически значимым улучшением состояния у пациентов и устранением болевого синдрома.

Экономические аспекты терапии ксеноном

Проанализированные литературные данные позволяют сделать однозначный вывод о перспективности применения ксенона в терапевтических целях, в частности для обезбоживания. При этом высокая стоимость ксенона остается преференциальным фактором, лимитирующим его широкое применение в качестве анестетика и/или анальгетика в клинической практике [20], [21]. Так, к примеру, по данным Bovill J.G., стоимость ксенона выше стоимости закиси азота в 2 000 раз. Таким образом, неудивительно, что значительное внимание исследователей в последние годы уделяется разработке стратегий снижения стоимости ксенона и увеличения числа ксеноновых анестезий при неизменном объеме промышленного производства газа [18].

В настоящее время в России используют два метода анестезии ксеноном: комбинированный эндотрахеальный наркоз с применением ИВЛ и масочный с сохранением спонтанного дыхания. В обоих вариантах применяется специально разработанная технология ксенон-сберегающей анестезии, основу которой положены два компонента: минимально-поточная анестезия и методика рециклинга ксенона с последующим его повторным использованием [18].

Однако при проведении лечебных процедур интубация пациента в качестве способа протекции дыхательных путей не рассматривается, в связи с чем при разработке ингаляционной аппаратуры для терапевтического применения ксенона с целью экономии газа необходимо уделять особое внимание подбору герметично-прилегающих лицевых масок, специальных ксенон-устойчивых материалов, а также стремиться к минимизации объема самого дыхательного контура и обеспечению его герметичности.

Аппаратура для терапевтического применения ксенона

Исходя из данных по фармакокинетике ксенона, минимальная альвеолярная концентрация, при которой наступает состояние анестезии, составляет 55 %, при этом пик анальгетической активности ксенона приходится на концентрацию газа на уровне 30...40 %.

Ввиду наличия у ксенона анестетических свойств, а также относительно высокой стоимости газа, проведение терапевтических процедур медицинским ксеноном предусматривает использование специализированного ингаляционного оборудования. На сегодняшний день на отечественном рынке медицинской техники представлены несколько моделей аппаратуры: аппараты КТК-01, «НОБИЛИС» (ООО «КсеМед»), «МагиАМЦ» (ЗАО «АтомМедЦентр»), «САКИ» (ООО «Биология Газ Сервис»).

В комплектацию аппарата КТК-01 входят: контур дыхательный в сборе, стойка аппаратная, баллоны под ксенон и кислород, регуляторы давления и расхода газа под кислород и ксенон, газоанализатор ксенона и кислорода и дозатор ксенона, позволяющий проводить регулировку как текущего потока ксенона, так и суммарного расхода ксенона за всю процедуру.

В состав аппарата «САКИ» входят: газораспределительный блок, стойка, газоанализатор ксенона и кислорода, разовый дыхательный контур, регуляторы давления под ксенон и кислород, а также газовые баллоны.

Изделие под брендом «МагиАМЦ» также включает в себя газовые баллоны, газоанализатор ксенона и кислорода и единый блок смешения газов.

Несмотря на кажущуюся схожесть существующих на рынке аппаратов, принцип их действия сильно отличается.

В аппаратах, построенных по принципу условно-закрытого дыхательного контура («МагиАМЦ», «САКИ»), формирование газовой смеси происходит в дыхательном мешке с последующей ингаляцией через лицевую маску с возвратом газа в тот же резервуар. Конструкция подобных аппаратов не предусматривает рециркуляцию газовой смеси через блок поглощения углекислого газа, вследствие чего в течение 3...5 мин после начала ингаляции развивается выраженная гиперкапния, не позволяющая комфортно продолжить процедуру. Несмотря на то что умеренная гиперкапния не представляет опасности, у пациента может развиваться целый ряд нежелательных явлений: головная боль, тошнота и рвота, что может привести к формированию негативного восприятия данной процедуры. В качестве преимуществ описанного выше решения можно отметить относительную простоту эксплуатации изделий и краткосрочность проведения процедуры.

В аппаратах, в которых реализован принцип проведения ингаляции по закрытому контуру с полной рециркуляцией и очисткой выдыхаемого газа от CO_2 (КТК-01, «НОБИЛИС»), технологические решения позволяют проводить более продолжительные ингаляции с возможностью более точного подбора концентрации ксенона, комфортного для пациента.

Ввиду того, что субъективные ощущения от ксенотерапии могут значительно различаться у пациентов в зависимости от их предыдущего опыта, степени самоконтроля и выраженности ситуативной тревожности, имеющийся значительный опыт практического применения этого газа свидетельствует о необходимости подбора индивидуальной дозировки для каждого пациента. Как правило, подобная «поисковая» процедура занимает от 5 до 10 мин, что обуславливает необходимость наличия системы рециркуляции газовой смеси и абсорбента углекислого газа.

В соответствии с разрешенной Минздравом РФ медицинской технологией «Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки КсеМед®» (ФС № 2010/227 от 17.06.2010 г.) и имеющимися методическими рекомендациями, оптимальная длительность процедуры составляет 10...15 мин при концентрации ксенона 20...25 %. Данные концентрации обеспечивают полную безопасность как врача, так и пациента ввиду отсутствия риска возникновения состояния наркоза, а длительность процедуры от 10 мин позволяет подобрать оптимальную концентрацию ксенона для пациента и гарантированно достичь положительного клинического эффекта.

В результате проведенных исследований были сформулированы требования к оборудованию для проведения терапии ксеноном:

- ингаляционный аппарат, разработанный специально для проведения терапевтических процедур ксеноном;
- класс потенциального риска аппарата – 2а;
- возможность работы по полужакрытому и закрытому дыхательным контурам;
- наличие в конструкции аппарата адсорбера углекислого газа для обеспечения ингаляции продолжительностью не менее 20 мин;
- наличие системы постоянного мониторинга концентраций ксенона и кислорода в дыхательном контуре;
- возможность экстренной подачи кислорода потоком до 25 л/мин.

Заключение

Обзор опубликованных результатов клинических исследований свидетельствует о высокой терапевтической эффективности, безопасности и перспективности применения ксенона при обезболивании лечебных и диагностических болезненных манипуляций, не требующих отключения сознания, а также при болевых синдромах различной этиологии.

Выполненный анализ необходимых медико-технических требований к оборудованию для проведения ингаляций ксеноном позволяет четко дифференцировать представленные на рынке изделия по соответствию заявленных производителем характеристик целям и задачам исследователя или практикующего специалиста.

Список литературы:

1. Giacalone M., Abramo A., Giunta F., Forfori F. Xenon-related analgesia: A new target for pain treatment // Clin. J. Pain. 2013. Vol. 29 (7). PP. 639-643.
2. Genov P., Smirnova O., Timerbaev V. Xenon for postoperative analgesia: Why not? // Anesteziol. Reanimatol. 2011. Vol. 3. PP. 74-77.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения «КсенОкс 50». – ООО «АКЕЛА-Н», 2020.
4. Lide D.R. Properties of the Elements and Inorganic Compounds // In: CRC Handbook of Chemistry and Physics. – Florida: CRC Press, 2007.
5. LeBlanc A.D., Johnson P.C. The handling of xenon-133 in clinical studies // Physics in Medicine and Biology. 1971. Vol. 16 (1). PP. 105-109.
6. Dingley J., Ivanova-Stoilova T., Grundler S., Wall T. Xenon: Recent Developments // Anaesthesia. 1999. Vol. 54 (4). PP. 335-346.
7. Grant W.J. Medical Gases. Their Properties and Uses Aylesbury. – H.M. & M. Publishers, 1978.
8. Lide D. CRC Handbook of Chemistry and Physics. – CRC Press, 2003.
9. Кнунянц И.Л. и др. Химическая энциклопедия. – М.: Советская энциклопедия, 1990.

10. Peck T., Hill S., Williams M. Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care. – New York: Cambridge University Press, 2008.
11. Esencan E., Yuksel S., Tosun Y. Xenon in medical area: Emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia // Med. Gas. Res. 2013. Vol. 3 (1). PP. 4-9.
12. Joyce J. Xenon: Anesthesia for the 21st century // AANA J. 2000. Vol. 68 (3). PP. 259-264.
13. Отчет об экспериментальном доклиническом изучении влияния препарата «КсенОкс 50» (кислородно-ксеноновая смесь 50/50 %, газ сжатый) производства ООО «АКЕЛА-Н» на болевую чувствительность крыс. – ООО «АКЕЛА-Н», 2015.
14. Sanders R.D., Maze M. Xenon: From stranger to guardian // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2005. Vol. 18 (4). PP. 405-411.
15. Holsträter T., Georgieff M., Föhr K. et al. Intranasal application of xenon reduces opioid requirement and postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery: A randomized controlled trial // Anesthesiology. 2011. Vol. 115 (2). PP. 398-407.
16. Yagi M., Mashimo T., Kawaguchi T., Yoshiya I. Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: Comparison with nitrous oxide // Br. J. Anaest. 1995. Vol. 74 (6). PP. 670-673.
17. Petersen-Felix S., Luginbühl M., Schnider T. Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain // Br. J. Anaest. 1998. Vol. 81 (5). PP. 742-747.
18. Froeba G., Georgieff M., Linder E. et al. Intranasal application of xenon: Describing the pharmacokinetics in experimental animals and the increased pain tolerance within a placebo-controlled experimental human study // Br. J. Anaesth. 2010. Vol. 104 (3). PP. 351-358.
19. Буров Н., Молчанов И., Николаев Л. Ксенон в медицине: прошлое, настоящее и будущее // Клиническая практика. 2011. № 2. С. 3-11.
20. Молчанов И., Потиевская В. Возможности оценки системы гемостаза методом тромбозластографии у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне лечебного наркоза ксеноном / XIV съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов [тезисы]. 2014. С. 235-236.
21. Stoppe C., Rimek A., Rossaint R. et al. Xenon consumption during general surgery: A retrospective observational study // Med. Gas. Res. 2013. Vol. 3 (1). PP. 12-16.

Александр Владимирович Потанов,
канд. техн. наук, генеральный директор,
ООО «ИнертГаз Медикал»,
г. Москва,
e-mail: a_potapov@list.ru

* * * * *