

УДК 616.89-008.441.33-85:612.822.1

**І.К. Сосін, О.Ю. Гончарова, Ю.Ф. Чусь,
В.В. Шаповалов (мол.), М.О. Овчаренко, О.В. Друзь**
**ІННОВАЦІЙНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕМБРАННОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗУ В
КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОПІОЇДНОЇ ТА КОАКСИЛОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ**
Харківська медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: мембранний плазмаферез, лазерна терапія, лікування, синдром опіоїдної залежності, синдром коаксильової залежності

Вступ

Серед найбільш актуальних терапевтичних проблем ургентної наркології провідне місце займає пошук нових, більш ефективних, патогенетично обґрунтованих підходів до купірування невідкладних станів наркотичного генезу (синдрому відміни, гострих психопатологічних та поведінкових розладів, больового синдрому, судомних ускладнень станів адикції, тяжких розладів емоційної та вольової сфери).

Клініку та стан пацієнта при цьому формує, перш за все, синдром екзогенної та ендогенної інтоксикації, що безпосередньо зумовлене хронічним зловживанням психоактивними речовинами і фізичною залежністю від них, їх аномально високими дозами (мегадозами), диссоційованими співвідношеннями концентрацій продуктів метаболізму в організмі наркозалежних, а також імунологічними порушеннями, зростанням рівня середньомолекулярних пептидів як відображенням токсикозу, порушеннями нейромедіаторного обміну (наприклад, високий вміст дофаміну), тощо [8].

За останні роки в сучасній клінічній наркології суттєвим кроком вперед стало застосування методу мембранного плазмаферезу [4;5;6;7].

Дане дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри наркології ХМАПО «Об'єктивізація діагностики та нові підходи до лікування і реабілітації патологічної залежності та коморбідних станів в наркології», № держреєстрації 0108 U 002113, з метою поширення позитивного досвіду купірування невідкладних наркотичних станів з використанням методу мембранного плазмаферезу, які включають асоційовані в стандартні алгоритми медикаментозні та немедикаментозні складові терапевтичного втручання. Дослідженнями встановлено, що метод мембранного плазмаферезу, який відповідає критерію нових медичних та інженерних нанотехнологій, є ефективним, добре поєднується в так званих тандемних еферентних терапевтичних заходах, дозволяє синхронізувати лікувальні ефекти з методами лазерної терапії, а також потенціє дію препаратів транквілізуючої, антиконвульсивної, анальгезуючої та ноотропної дії, і приводить до мінімізації їх загальнопризначних дозировок [9,10].

Інноваційні підходи авторів при розробці та адаптації методу мембранного плазмаферезу до лікування опіоїдної залежності виконані на рівні державної

новизни і підкріплені низкою Патентів України на протязі останніх 2008-2011 років [1;2;3].

Плазмаферез належить до спеціалізованих методів медичної допомоги й визначається як адресна детоксикація й корекція гомеостазу. Метод мембранного плазмаферезу (МП) оснований на перфузії крові в замкнутому екстракорпоральному контурі, що складається із кровопровідних магістралей і плазмодіфільтра, у якому відбувається розподіл крові. Рідка частина крові - плазма відділяється від формених елементів і видаляється через мембрану фільтра з контуру крові, формені елементи залишаються в контурі й повертаються пацієнтові. Ефект плазмаферезу полягає не тільки в безпосередньому видаленні токсинів та імунних комплексів, але й у загальній неспецифічній стимулюючій дії на обмін речовин, імунний статус, мікроциркуляцію й метаболізм кисню в тканинах, що призводить до підвищення чутливості хворого до проведеної фармакотерапії й відповідно до скорочення тривалості й інтенсивності гострих станів, зменшення ризику виникнення ускладнень, істотного поліпшення суб'єктивного самопочуття хворих і об'єктивних клінічних показників.

Базовий принцип методу оснований на видаленні плазми, що містить токсини, з адекватним заміщенням різними інфузійними середовищами (фізіологічний розчин, кристалоїди, колоїди, донорська плазма, альбумін). При цьому видаляються речовини різної молекулярної маси від низько - до великомолекулярних структур: антигени, антитіла, циркулюючі імунні комплекси, медіатори запалення, надлишок фібриногену, бактерії та їхні токсини, продукти розпаду тканин і клітин.

Один з істотних механізмів лікувальної дії плазмаферезу пов'язаний із загальною реакцією організму на ексфузію крові. Як реакція на гіповолемічну ситуацію, запускаються механізми активації захисних сил організму: змінюються обмінні процеси між водними секторами, мобілізуються тканинний білок, стимулюється гемопоез із прискоренням дозрівання клітин у кістковому мозку. Має значення також розведення крові консервантом, гемодилуція інфузійними середовищами, деплазмування еритроцитів та інших клітин.

При проведенні МП усі згадані вище механізми забезпечують: 1) деблокування рецепторів і підвищення функціональної активності кровотворних, фагоцитуючих, імунокорекційних клітин; 2) імунокорекцію

та стимуляцію імунотенезу; 3) поліпшення реології, мікроциркуляції й системної гемодинаміки; 4) проти-запальний ефект; 5) видалення продуктів розпаду тканин і клітин (при гемолізі, міоглобінемії), мікробів, отруйних речовин, токсинів і метаболітів наркотичного походження, у тому числі, пов'язаних з білками; 6) очищення плазматичної мембрани формених елементів; 7) підвищення коефіцієнту пружності мембрани клітин крові; 8) нормалізацію кисневого метаболізму і тканинного дихання; 9) стимуляцію антитромбінової активності, фібринолізу; 10) нормалізацію проникності базальної мембрани клубочків нирок, зниження протеїнурії, нормалізацію протеїнограми; 11) захист від кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів і продуктів інтоксикації; 12) нормалізацію гормональної функції гіпоталамуса, гіпофіза, надниркової системи.

Для проведення плазмаферезу необхідно підготувати:

- 1) Апарат для мембранного плазмаферезу (наприклад, апарат АМПд-ТТ «Гемофенікс»);
- 2) Плазмодіалізатор мембранний одноразовий стерильний ПФМ-01-ТТ «РОСА»;
- 3) Магістраль кровопровідну одноразового застосування КМАП-01 «Новопласт»;
- 4) Терези із кронштейном для їхнього кріплення;
- 5) Флакони (паке-ти) з ізотонічним розчином натрію хлориду й антикоагулянтам (глюкозир, індар, сангвіс, синтез, що включають натрію гідрогенфосфат 20 г/л і декстрозу 30 г/л);
- 6) Гепарин;
- 7) Внутрішньовенний катетер;
- 8) Укладку зі стерильними пристосуваннями (стерильна «підкладка», ножиці, затиски Бильрота, стаканчик зі спиртом, марлеві кульки й тампони, бинт, стерильні рукавички, лейкопластир);
- 9) Тонометр.

Враховуючи механізм і патогенетичну спрямованість дії лікувальних факторів плазмаферезу при наркотичних захворюваннях, до основних показань при призначенні даного методу терапії слід віднести такі клінічні ситуації в рамках синдрому залежності: гостра інтоксикація психоактивними речовинами (ПАР), вживання ПАР зі шкідливими наслідками, стан відміни, стан відміни із пределієм, запійні форми алкогольної залежності, алкогольні поліневропатії, інші соматичні й неврологічні постінтоксикаційні ускладнення, тривожно-депресивні розлади алкогольного та наркотичного генезу.

При призначенні МП важливо враховувати не тільки загальний стан пацієнта, специфіку патологічного процесу в клініці наркотичного захворювання, його клінічних проявів, стадій і форми захворювання, тенденцій розвитку, але й супутніх коморбідних захворювань, постінтоксикаційних ускладнень, статевих, вікових, професійних шкідливостей пацієнта. Найбільш результативним МП виявляється при комплексному і диференційованому підході до оцінки всіх згаданих вище факторів.

Протипоказання до проведення методу МП можна умовно розділити на абсолютні й відносні. До абсолютних протипоказань належать: 1) необоротні ушкодження головного мозку й інших життєво важливих органів; 2) термінальні стани; 3) внутрішня кровотеча;

4) гнійні захворювання (абсцеси, флегмони тощо).

Відносними протипоказаннями є: 1) підвищена кровоточивість або високий ризик кровотеч (при виразковій хворобі або ерозіях шлунково-кишкового тракту); 2) нестабільність гемодинаміки; 3) гіпопротеїнемія (необхідно компенсувати об'єм, що видаляється, донорською плазмою, білковими препаратами або колоїдними плазмозамісними розчинами); 4) гострі інфекційні захворювання; 5) менструація.

З метою підвищення ефективності лікування запропоновано інноваційні модифіковані варіанти МП (комбіноване застосування з іншими терапевтичними підходами - фармакологічними препаратами та біофізичними лікувальними факторами). Терапевтичні зусилля на даному етапі повинні бути спрямовані на поліпшення параметрів загальної гемодинаміки, на інтенсифікацію мікроциркуляції, ліквідацію гіпоксії, превентивне попередження рецидиву абстинентної симптоматики, ознаки якої спостерігаються через 12 – 14 годин після першого сеансу МП.

Метою цього дослідження було вивчення терапевтичних можливостей лікувального курсу МП при опіоїдній та коаксильній залежності на основі аналізу даних динамічної оцінки клінічних проявів синдрому відміни (СВ) і ступеня редукції основних психопатологічних і соматоневрологічних корелятивів стану відміни

Матеріал і методи. Нами було проліковано 182 хворих, що поступили в Харківський та Луганський обласні наркологічні диспансери. Діагностика осьових синдромів залежності проводилася по МКХ-10. У дослідження включалися хворі з встановленим діагнозом «опіоїдна (коаксильова) залежність, синдромом відміни». Для купірування стану відміни у 115 пацієнтів (основна група, ОГ), використаний метод мембранного плазмаферезу. З метою вивчення особливостей редукції психопатологічної симптоматики (швидкість, інтенсивність) в групу спостереження (ГС) були включені 67 пацієнтів з аналогічними віковими та клініко-динамічними характеристиками наркозалежності. Всі пацієнти чоловічої статі. Вік хворих становив від 18 до 35 років, середній вік - 24,18±4,56 роки в ОГ, у ГС 23,38±4,91 роки ($p>0,5$).

У всіх хворих визначалася сформована клінічна картина опіоїдної (коаксильової) залежності, що включала виражену психічну й фізичну залежність, важкий синдром позбавлення, високу толерантність, соматичні, неврологічні та психопатологічні наслідки хронічної інтоксикації, десоціалізацію і криміногенність, морально-етичне зниження, деградацію, ауто-і гетеро-агресивність, збочений інстинкт самозбереження. Тривалість захворювання варіювала від 2 до 10 років. Добові дози (по «вуличним» уявам та міркам) склали від 5 до 15 і більше мл кустарного опію, або від 0,5 до 1,5 г героїну, або 20-40 кодеїнівмісних таблеток, або 60-100 таблеток коаксилу на добу. Всі хворі приймали наркотичні суміші, виготовлені за кустарної технології, виключно ін'єкційно, велика частка з них мали в анамнезі багато спроб лікування в різних наркологіч-

них клініках. Аналіз клініко-динамічних особливостей становлення опіоїдної залежності показує, що основна група і група спостереження істотно не різнилися між собою за віком, тривалістю формування психічної та фізичної залежності, першому досвіду наркотизації опіоїдами, давності захворювання, тривалістю безперервної наркотизації, добовою дозою споживаного наркотику, тривалістю спонтанних і лікувальних ремісій в анамнезі, установкою на лікування.

З дослідження виключалися хворі з: супутніми ендогенними психічними захворюваннями; вираженими неврологічними і соматичними ускладненнями; інфекційними захворюваннями в стадії загострення (гепатити В і С, СНІД); хронічними соматичними хворобами в стадії загострення (за захворювання серця, печінки, нирок та ін.)

Перед початком дослідження хворим основної і контрольної груп проводився електрокардіографічний (ЕКГ), електроенцефалографічний (ЕЕГ) і реоенцефалографічний (РЕГ) моніторинг, клінічний аналіз крові, сечі, аналіз крові на цукор, протромбіновий індекс, біохімічні показники крові (АлАТ, АсАТ, білірубін, тимолова проба, в-ліпопротеїди, ГГТ, амілаза крові).

Основними методами дослідження були клініко-психопатологічний та статистичний. Ефективність МП оцінювалася у хворих основної групи, а отримані результати порівнювали з такими в групі спостереження, в яких лікування проводилось у відповідності зі стандартами надання медичної допомоги (Наказ МОЗ України від 21.09.2009 № 681 Про затвердження Інструкції клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Наркологія»).

Для контролю за перебігом СВ в процесі лікування використовувалися індивідуальні карти динамічного спостереження, в які були включені найбільш інформативні ознаки, що зустрічаються при цих станах. Обстеження хворих здійснювалося в день надходження, через 8-10 годин перебування хворого в умовах лікувальної депривації, а в подальшому на 3-й, 5-й, 14-й та 21-й дні, які були найбільш інформативні по динаміці, глибині та структурі редукції СВ.

Клінічне дослідження проводилося з використанням спеціально розробленого Протоколу, який максимально відповідає міжнародним вимогам GCP. Протокол включав в себе інформовану згоду пацієнта на участь у запланованому клінічному дослідженні і підтвердження дослідником такої згоди. З кожним пацієнтом попередньо була проведена бесіда з поясненням мети дослідження, роз'ясненням механізму дії МП, інформуванням про можливі побічні ефекти лікування, а також про термін дослідження. Кожному учаснику клінічного випробування була надана можливість задавати будь-які питання, що стосуються дослідження. Таким чином, були дотримані всі етичні вимоги до проведення клінічного дослідження.

Клінічна частина протоколу складалася з докладної характеристики соціального статусу та фізичного стану кожного хворого, клініко-динамічних характери-

стик захворювання та обсягу проведеної терапії.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel 2010.

У зв'язку з поставленими завданнями встановлювалася достовірність відмінностей в динаміці змін психопатологічних і соматоневрологічних розладів при терапії МП в порівнянні з традиційною терапією. Відмінності між середніми величинами визначались достовірними при рівні значимості $p < 0,05$. Кількісні показники порівнювалися за допомогою t-критерію Стьюдента.

В роботі запропонований авторами-розробниками опис наступних трьох модифікацій мембранного плазмаферезу (МП), які захищені Патентами України на корисну модель [1;2;3]: 1) Спосіб комплексної нанотехнологічної детоксикації при опіоїдній залежності; 2) Спосіб купірування рецидивуючого больового синдрому у хворих на опіоїдну залежність; 3) Спосіб інтегрованого купірування синдрому відміни при залежності від коаксилу.

1. Спосіб комплексної нанотехнологічної детоксикації при опіоїдній залежності. Серед визнаних напрямків пошуку більш ефективних методів лікування невідкладних станів наркотичного генезу є еферентна терапія, в арсеналі якої найбільш адекватним для наркології є плазмаферез в комплексному застосуванні з іншими екстракорпоральними методами детоксикації.

В основі розробки нового способу високої детоксикаційної синергетичної ефективності в наркології, була ідея селекції, комплексного поєднання таких сучасних терапевтичних біофізичних факторів, які відповідають критерію їх абсолютної або відносної причетності (асоційованості) до сфери діапазонів ультрамалих, нанотехнологічних величин («нанотехнологічна детоксикація» - по нашій термінології).

По-перше, цієї вимозі відповідає сучасний МП, ключовою особливістю якого є наявність нанотехнологічної складової в досягненні якісних селективних ультрафільтраційних ефектів гемомодифікації: високотехнологічне моделювання пор мембранного фільтру діаметром (400 нм), який менше діаметру еритроцитів (середній діаметр 7550 ± 9 нм), що забезпечує надійне їх відокремлення від забрудненої ксенобіотичними комплексами та призначеної у зв'язку з цим до екфузійного видалення плазми крові.

По друге, це застосування в детоксикаційній наркології таких нанотехнологічних біофізичних факторів, які визивають прискорені терапевтичні експрес-ефекти. Це лазерне опромінювання інфрачервоного діапазону (довжина хвилі 860 нм), патогенетичні ефекти якого здійснюються у постійному магнітному полі фізіологічної інтенсивності (потужність 50-100 мТл).

Магнітно-лазерному впливу підлягають рефлексогенні зони та крапки акупунктури (згідно патогенетично підбраного акупунктурного рецепту), які розташовані (або прилегли) в зонах болючих ділянок у хворих

на опіюїдну залежність (ОЗ). Згідно методики, яка рекомендується, магнітно-лазерній експозиції при ОЗ найбільш часто підлягають зони ліктьових та колінних суглобів, грудний та поперековий відділ хребта.

Суть нашого методу. З метою прискореної і якісної елімінації токсичних речовин, підвищення клінічної ефективності та скорочення терміну лікування, здійснюють МП 1–2 сеанси з інтервалом в 3 дні з обсягом дозованої ексфузії плазми крові в об'ємі від 600,0 до 1000,0 мл, а через 12-14 годин, при рецидивуванні больового синдрому та інших ознак синдрому відміни, додатково проводять контактено-пресорним способом (1 раз на день, на протязі 3-5 днів) трансдермальне опромінювання локальних больових зон і точок акупунктури, комбінованою магнітно-лазерною методикою з параметрами: експозиція на одну крапку – 2-2,5 хв., 4-6 крапок на один сеанс, загальна експозиція 10-15 хв., діапазон лазерного опромінювання – інфрачервоний, довжина хвилі 860-890 нм, (0,86- 0,89 мкм), потужність 5-10 мВт, магнітна індукція 40-50 мТл.

Під нашим спостереженням знаходились 96 пацієнтів на ОЗ у стані відміни (F 11.30 за МКХ-10). 64 хворих було віднесено до основної групи (ОГ), до комплексної терапії яких додавалося лікування за запропонованим методом. 32 пацієнти увійшли до групи спостереження (ГС), детоксикація в якій проводилася відповідно до загальноприйнятих терапевтичних стандартів клінічної наркології.

З метою поглибленого вивчення ефективності впливу запропонованого методу лікування на психологічний статус пацієнтів всім хворим було проведено експериментально-психологічне тестування за допомогою методики «САН» («Самопочуття (С), Активність (А), Настрій (Н)»). Тестування проводили до, під час та після лікування. Усереднені результати тестування обох груп до лікування склали С - 3,2±0,02 бали, А - 3,4±0,04 бали, Н - 1,3±0,01 бали. Всі показники значно нижче норми, однак найменший за шкалою «-Настрій». Після лікування психологічний статус був кращим у пацієнтів ОГ (С - 4,6±0,1 бали, А - 3,9±0,06 бали, Н - 3,7±0,07 бали, різниця з першим тестуванням достовірна для трьох показників, (p<0,01). В ГС (С - 3,4±0,3 бали, А - 3,6±0,2 бали, Н - 2,7±0,1 бали, різниця для трьох показників з першим тестуванням достовірна, (p<0,001), з ОГ – достовірна (p<0,01).

Таким чином, під час лікування відмічалася покращення психологічного статусу пацієнтів, особливо в ОГ, однак показники не сягнули нормальних значень, особливо в ГС по шкалі «Самопочуття» та «Настрій», що підтверджувалося клінічними спостереженнями та потребувало додаткового призначення знеболюючих та антидепресантів.

За результатами лікування у хворих ОГ відбулося суттєве зниження активності цитолітичних ферментів АлАТ (0,88±0,09 ммоль/гЧл), АсАТ (0,67±0,06 ммоль/гЧл), що вірогідно нижче ГС - АлАТ (1,63±0,06 ммоль/гЧл), (p<0,001), АсАТ (0,98±0,06 ммоль/гЧл), (p<0,001).

Для більш детального аналізу проведеного дослідження в якості критерію ступеня важкості ураження печінки ми застосували один з лабораторних маркерів цитолітичного синдрому - коефіцієнт де-Рітиса, який є відношенням активності сироваткових аспарт-амінотрансферази (АсАТ) до аланін-амінотрансферази (АлАТ) в співвідносних показниках. Про ефективність запропонованого методу свідчить достовірне зростання коефіцієнту де-Рітиса, який був значно знижений у пацієнтів обох груп до лікування ОГ 0,64±0,04 та ГС 0,62±0,03, різниця між групами не достовірна (p>0,05). Після лікування коефіцієнт де-Рітиса склав в ОГ 0,84±0,03, в ГС 0,69±0,06, (p<0,001).

Після лікування рівень загальних ліпідів знизився у хворих, які отримували МП та МЛТ з 5±0,12 ммоль/л (до лікування) до 4,82±0,12 ммоль/л (після лікування), (p<0,001). У хворих ГС навпаки, ми спостерігали підвищення рівня загальних ліпідів з 5,18±0,09 (до лікування) до 5,37±0,07 ммоль/л (після лікування).

При порівнянні інтенсивності впливу запропонованого методу та загальноприйнятої детоксикаційної терапії було встановлено, що в ОГ було значне зниження показників холестатичного синдрому, що верифікується зменшенням активності лужної фосфатази до 1,38±0,07 ммоль/гЧл та ГГТ до 627,5±42,3 ммоль/гЧл, на відміну від ГС 1,6±0,06 ммоль/гЧл, (p<0,01) та 741,1±35,5 ммоль/гЧл, (p<0,01).

Тимолова проба у хворих ОГ під час лікування достовірно (p<0,01) знизилася з 3,36±0,4 од до 2,59±0,16 од. В ГС ми спостерігали підвищення цього показника з 3,26±0,28 од (до лікування) до 3,51±0,19 од (після лікування), (p<0,01).

Таким чином, проведення МП та короткострокового застосування МЛТ на фоні традиційної медикаментозної терапії є новим ефективним підходом в купірующей детоксикаційній терапії невідкладних станів при ОЗ, який забезпечує більш якісне купірування синдрому відміни. Застосування комплексу нанотерапевтичних підходів дозволяє на протязі 3-4 днів покращити психоневрологічні та соматичні прояви абстинентної симптоматики, стабілізувати антинаркотичні мотивації.

2. Спосіб купірування рецидивуючого больового синдрому у хворих на опіюїдну залежність. Диференціально-діагностичні ознаки больового синдрому відміни, який унеможливує припинення пацієнтом наркотизації і є головними факторами ризику рецидивів при ОЗ, наступні: а) типова локалізація больових відчуттів (в м'язах, суглобах верхніх і нижніх кінцівок, спині); б) висока інтенсивність больових відчуттів; в) біль майже ніколи не буває ізольованим (моносимптомним); г) посилення больової симптоматики генерує зростання психопатологічних порушень (як складових синдрому відміни), усвідомленого (самоідентифікованого) компульсивного потягу до наркотику; посилення занепокоєння, дратівливості, нервової напруги, тривоги, ажитації; практично завжди – диссомнічних розладів.

У зв'язку з цим, сучасні стандарти надання наркологічної допомоги даному контингенту хворих обов'язково включають детоксикаційні та знеболювані терапевтичні заходи, які спрямовані на невідкладне та інтенсивне усунення абстинентних розладів інтоксикаційного генезу та купірування клінічних проявів больової складової синдрому відміни.

Серед відомих в сучасній наркології патогенетичних медикаментозних ненаркотичних анальгетиків одним з препаратів, який відповідає критерію безпеки лікування, є Кетанов. Сферою застосування Кетанову є купірування гострого больового синдрому середньої та сильної інтенсивності при артралгіях, міалгіях; нетривале знеболювання при таких станах як больовий синдром відміни наркотиків.

Суть нашого методу. Спосіб купірування рецидивуючого больового синдрому відміни у хворих на ОЗ при якому здійснюють МП - один сеанс у 3 дні, на курс до 3 сеансів, додатково, через 12-14 годин після процедури МП при ознаках рецидиву больового синдрому та інших складових синдрому відміни, додатково проводять внутрішньосудинне лазерне опромінювання крові червоним діапазоном (довжина хвилі 0,63 мкр), потужність 1,5-2,0 мВт, експозиція 20-30 хвилин, курс лікування 3-5 сеансів, при цьому лазерну терапію поєднують з внутрішньом'язовим ін'єкційним введенням 1,0 мл Кетанову щоденно один раз впродовж 2-3 днів.

У дослідженні приймали участь 60 хворих на ОЗ, у структурі синдрому відміни яких домінував больовий синдром (F 11.30 за МКХ-10). 35 хворих увійшли до основної групи (ОГ), яких лікували запропонованим методом, та 25 пацієнтів – до групи спостереження (ГС), які отримували стандартну терапію.

Під час лікування інтенсивність болю вимірювали за Візуально-аналоговою шкалою інтенсивності болю Scale в балах від 0 до 10, де 0 – біль відсутній, 10 – біль нестерпний. До лікування показник болю серед пацієнтів обох груп склав $8,2 \pm 1,06$ бали. Після першого сеансу МП показник болю у пацієнтів ОГ значно знизився до $5,6 \pm 0,8$ балів, різниця достовірна, ($p < 0,01$), тоді як в ГС цей показник на 2 день лікування продовжував зростати до $8,3 \pm 0,9$ балів, різниця не достовірна ($p > 0,05$). Після лікування рівень болю вірогідно знизився в ОГ до $1,6 \pm 0,05$ балів, ($p < 0,01$), та в ГС до $4,2 \pm 0,8$ балів, ($p < 0,01$). Різниця між показниками ОГ та ГС після лікування достовірна, ($p < 0,01$).

Стан хворих, як правило, значно поліпшувався безпосередньо після першої процедури МП: з'являвся апетит, підвищувався настрій, редукувалися та зникали прояви дисфорії та агресивної поведінки.

Для оцінки інтенсивності прозапальних процесів в сироватці крові у хворих на ОЗ визначали вміст інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1в), фактора некрозу пухлини (ФНП-6) та інших цитокінів. При порівнянні рівня цитокінів в сироватки крові хворих ОГ та ГС нами встановлено, що до лікування вірогідних відмінностей між ними не було. Зокрема, вміст ФНП-6 в ОГ складав

$85,0 \pm 5,2$ пг/мл, в ГС $90,4 \pm 3,9$ пг/мл, за критерієм Mann-Whitney не має вірогідних відмінностей ($p > 0,5$); ІЛ-1в в ОГ $97,4 \pm 10$ пг/мл, в ГС $109,2 \pm 6,0$ пг/мл, ($p > 0,05$); ІЛ-6 в ОГ $135,9 \pm 12,7$ пг/мл, в ГС $129,2 \pm 9,4$ пг/мл, ($p > 0,5$); ІЛ-8 $63,8 \pm 5,1$ пг/мл, в ГС $61,9 \pm 3,5$, ($p > 0,05$).

Аналізуючи вплив запропонованого способу лікування, встановлено, що в ОГ відбулося зниження вмісту ФНП-6 з $85,0 \pm 5,2$ пг/мл до $62,8 \pm 3,7$ пг/мл, ($p < 0,001$) за Wilcoxon. В ГС вміст ФНП-6 в сироватці крові практично не змінювався і складав $90,8 \pm 3,2$ пг/мл, ($p > 0,05$).

В основній групі після проведеного лікування відбувалося вірогідне зменшення вмісту ІЛ-1в до $57,1 \pm 5,1$ пг/мл, ($p < 0,01$); ІЛ-6 до $90,5 \pm 6,0$ пг/мл, ($p < 0,01$); ІЛ-8 до $41,6 \pm 3,3$ пг/мл, ($p < 0,01$). В ГС після лікування мало місце вірогідне по зрівнянню з показником «до лікування», зниження ІЛ-1в до $82,2 \pm 4,6$ пг/мл, ($p < 0,01$); ІЛ-6 практично не мав вірогідних відмінностей до та після лікування $145,5 \pm 7,4$ пг/мл, ($p > 0,05$); ІЛ-8 практично не змінювався протягом лікування $72,1 \pm 3,2$ пг/мл, ($p > 0,05$).

Проведена купіруюча терапія з застосуванням мембранного плазмаферезу, лазерної терапії, препарату Кетанов (на фоні традиційної та симптоматичної медикаментозної терапії у зменшених дозах препаратів) дозволяє впродовж трьох днів забезпечити більш якісне та ефективне (в 2,5 рази) купірування больового синдрому відміни у хворого на ОЗ.

3. Спосіб інтегрованого купірування синдрому відміни при залежності від коаксилу. Зловживання препаратом Коаксил (Тіанептин) з метою наркотизації відноситься до нових, надзвичайно злоякісних і терапевтично резистентних форм аддикції молодого віку, яка веде до швидкої інвалідації.

До безперечних клініко-діагностичних ознак залежності від коаксилу відноситься: а) наявність специфічної картини психоактивної інтоксикації, яка приваблює його споживачів; б) типове зростання толерантності до мегадоз; в) патологічне ваблення до стану коаксилового одурманення; г) абстинентний синдром; д) хронічне зловживання препаратом; е) резидуальні психічні розлади, тощо. Крім класичних ознак спостерігаються й особливі для даної форми залежності токсичні незворотні ураження очного дна та судин кінцівок.

Проблема лікування пацієнтів з коаксиловою залежністю пов'язана не тільки з тим, що важче та довше протікає абстинентний синдром, але й наявністю специфічних розладів психіки при даній формі залежності (тяжка тривога, занепокоєння, нервозність). При коаксильній залежності практично відсутні ремісії. Відсутні також усвідомлені мотивації на лікування з метою позбавлення від даної форми наркозалежності.

Суть методу. Спосіб інтегрованого купірування синдрому відміни при коаксильній залежності методом фармакологічної терапії, при якому додатково здійснюють мембранний плазмаферез 1–3 сеанси з інтервалом в 3 дні з обсягом дозованої ексфузії плазми

крові в об'ємі від 600,0 до 1000,0 мл, а фармакологічну терапію диференційовано доповнюють антидепресантом Депривокс 50,0–100,0 мг перорально 1–2 рази на день, на курс до 3-х місяців, гепатопротектором Дарсил (1-2 таблетки - 35-70 мг силимарина, 3 рази на день, на курс до 3-х місяців), трансцеребральним електрофорезом за біполярною методикою Анальгін (0,5% розчин, з катоду) та Димедрол (2,5% розчин з аноду) щоденно, 1 раз на день, експозиція 25–30 хвилин, на курс 3-5 сеансів.

На стаціонарному лікуванні перебували 26 хворих на ОЗ, які вживали коаксил внутришньовенно в середньому 60-100 таблеток, розтертих та розчинених у звичайній воді. Всі хворі перебували у стані абстиненції. В основній групі (ОГ) 16 хворих отримували лікування за допомогою запропонованого методу фармакологічної терапії на фоні стандартного лікування. В групі спостереження (ГС) 10 хворих отримували лише стандартне лікування.

Показник болю серед пацієнтів обох груп до лікування характеризувався хворими як «нестерпний, викручуючий, роздираючий, розриваючий м'язи, наче шолом залізний на голові», усереднений показник за Візуально-аналоговою шкалою інтенсивності болю Scale для обох груп склав $8,7 \pm 1,54$ бали. Безпосередньо після проведення першого сеансу плазмаферезу в ОГ значно зменшилися болочі відчуття в м'язах і суглобах, майже припинився головний біль, показник болю $4,2 \pm 1,2$ бали, різниця достовірна, ($p < 0,01$). У хворих ГС показник болю знижувався досить повільно, на 3 день лікування – $8,4 \pm 1,3$ бали, різниця не достовірна з показником цієї ж групи до лікування, ($p > 0,05$) та достовірна в порівнянні з ОГ ($p < 0,01$). Після лікування пацієнти ОГ практично не скаржилися на біль, інколи вранці був головний чи м'язовий біль, пацієнти ГС майже постійно відчували біль в суглобах, м'язах, попереку. Рівень болю вірогідно знизився в ОГ до $2,7 \pm 0,8$ балів, ($p < 0,01$), та в ГС до $5,6 \pm 0,3$ балів ($p < 0,01$). Різниця між показниками ОГ та ГС після лікування достовірна, ($p < 0,01$).

В усіх пацієнтів лабораторний маркер цитолітичного синдрому - коефіцієнт де-Рітиса був знижений, що на наш погляд обумовлено токсичним впливом коаксилу на стан печінки (до лікування $0,52 \pm 0,07$ в обох групах). В процесі терапії відбулася позитивна динаміка коефіцієнту де-Рітиса у всіх групах хворих, найбільш суттєвою вона була у хворих ОГ $0,76 \pm 0,03$, різниця достовірна ($p < 0,01$). В ГС усереднений показник коефіцієнту де-Рітиса склав $0,65 \pm 0,01$, різниця між показниками «до лікування» та з ОГ достовірна ($p < 0,01$). Але ні в одній групі не досягнуті нормальні значення, що потребувало подальшого лікування гепатопротектором Дарсил.

Висновки

Таким чином обґрунтовані та впроваджені сучасні модифікації мембранного плазмаферезу, що передба-

чають диференційоване асоційоване використання в лікувальних програмах медикаментозних і немедикаментозних засобів корекції (методи лазерної терапії, трансцеребральний електрофорез, препарати антидепресивної, анальгетичної, гепатопротекторної дії), які виявили високу ефективність (у 2,5 рази) купірування стану відміни у хворих на опіюїдну залежність по зрівнянню зі стандартними схемами терапії. За результатами лікування виявлено позитивний вплив інноваційних методів мембранного плазмаферезу на стан детоксикаційних систем організму, відбулося суттєве зниження активності цитолітичних ферментів, позитивна динаміка коефіцієнту де-Рітиса. Застосування інноваційних модифікацій мембранного плазмаферезу дозволило вірогідно знизити вміст прозапальних цитокінів в сироватці крові, найбільший вплив на ІЛ-1в та ІЛ-8, вплив в меншій мірі на вміст ІЛ-6.

Отримані результати клінічного дослідження дозволяють рекомендувати застосування інноваційних модифікацій мембранного плазмаферезу при лікуванні невідкладних станів в клініці опіюїдної та коаксильової залежності.

Література:

1. Патент 52855 Україна, МПК (2009) А61М 1/36 А61Н 39/00. Спосіб комплексної нанотехнологічної детоксикації при опіюїдній залежності / Сосін І.К., Шаповалов В.В., Гончарова О.Ю., Шаповалова В.О., Чуєв Ю.Ф., Шаповалов В.В., Черних В.П., заявник та власник: Харківська медична академія післядипломної освіти. - и201003564; заявл. 29.03.2010; опубл. 10.09.2010, Бюл. №17.
2. Патент 53586 Україна, МПК (2009) А61М 1/36, А61Н 39/00. Спосіб купірування рецидивуючого болювого синдрому відміни у хворих на опіюїдну залежність / Сосін І.К., Шаповалов В.В., Гончарова О.Ю., Шаповалова В.О., Чуєв Ю.Ф., Шаповалов В.В., Черних В.П., заявник та власник: Харківська медична академія післядипломної освіти. -и201004584; заявл. 19.04.2010; опубл. 11.10.2010, Бюл. № 19.
3. Патент 56682 Україна, МПК (2011.1) А61К 31/00, А61М 1/36. Спосіб інтегрованого купірування синдрому відміни при залежності від коаксилу / Сосін І.К., Шаповалов В.В., Гончарова О.Ю., Шаповалова В.О., Чуєв Ю.Ф., Шаповалов В.В., Сорокін О.І., Курижєва О.О., Сквіра І.М., Друзь О.В., заявник та власник: Харківська медична академія післядипломної освіти. -и2010 07748; заявл. 21.06.2010; опубл. 25.01.2011, Бюл. № 2.
4. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. - М.: «Новости», 2009. - 304 с.
5. Малов А.А., Борисов А.С., Жидкова О.В., Нишатаева Е.А. Дифференцированное применение модификаций плазмафереза. - Новосибирск, 2007. – 16 с.
6. Пішель В.Я., Полив'яна М.Ю., Карачевський А.Б. Лікувальний плазмаферез в терапії абстинентного синдрому у хворих на опіюїдну наркоманію. Методичні рекомендації. - Київ: УНДІ ССПН, 1998. – 12 с.
7. Постников А.А. . Издательство: , 2008. - 224 с.
8. Сосін І.К., Чуєв Ю.Ф. Наркологія. Харьков, «Коллегиум». – 2005. – 800 с.
9. Сосін І.К., Чуєв Ю.Ф., Гончарова О.Ю., Куренков А.М. Метод мембранного плазмаферезу в комплексному лікуванні невідкладних станів в наркології. Методичні рекомендації. - Київ, 2009. – 27 с.
10. Сосін І.К., Гончарова О.Ю., Шаповалов В.В., Чуєв Ю.Ф., Овчаренко М.О. Застосування інноваційних модифікацій мембранного плазмаферезу при опіюїдній залежності. Методичні рекомендації. - Київ, 2011. – 20 с.

**ИННОВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕМБРАННОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ОПИОИДНОЙ И КОАКСИЛОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ****И.К.Сосин, Е.Ю. Гончарова, Ю.Ф.Чуев, В.В.Шаповалов (мл), Н.А.Овчаренко, О.В.Друзь**

Изучена клиническая эффективность инновационных модификаций мембранного плазмафереза, тандемно примененных с лазерной терапией, трансцеребральным электрофорезом и современными препаратами фармакотерапевтического действия в комплексной терапии синдрома отмены опиоидов и коаксила. В исследование были включены 182 больных. Результаты исследования показали, что мембранный плазмаферез обладает выраженным купирующим действием на соматоневрологические и психопатологические расстройства в структуре синдрома отмены, превосходящие по итоговой результативности традиционный детоксикационный комплекс, используемый в наркологии. Наиболее выраженное влияние инновационных модификаций мембранного плазмафереза выявлено в первые 3-4 дня синдрома отмены. Рекомендованы апробированные схемы терапии.

Ключевые слова: Мембранный плазмаферез, лазерная терапия, лечение, синдром опиоидной зависимости, синдром коаксильной зависимости

**INNOVATIVE ASPECTS OF MEMBRANE PLASMAPHERESIS IN COMPLEX TREATMENT
OF OPIOID AND COAXIL DEPENDENCE****I.K.Sosin, E.Yu. Goncharova, Yu.F.Chuev, V.V.Shapovalov, N.A.Ovcharenko, O.V.Druz**

Studied the clinical efficacy of innovative modifications of membrane plasmapheresis, applied to laser therapy, transcerebral electrophoresis and pharmacotherapeutic action of modern drugs in the treatment of opioid and coaxil withdrawal. The study involved 182 patients. The results showed that the membrane plasmapheresis has a pronounced effect on the cropped somatic and neurological and psychiatric disorders in the structure of the withdrawal syndrome, superior to the traditional detoxification efficiency of the final complex used in the Addictions. The most pronounced effect of innovative modifications of membrane plasmapheresis identified during first 3-4 days of withdrawal. Recommended the testing regimen of therapy.

Keywords: membrane plasmapheresis, laser therapy, treatment, opioid dependence, coaxil dependence