



¹ Российская медицинская академия последипломного образования

² Российский университет дружбы народов

³ Российский научный центр рентгенорадиологии

⁴ ООО «АКЕЛА-Н»

Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы

Л.Л. Николаев¹, М.В. Петрова², Н.А. Болихова³,
Н.Ю. Добровольская³, А.В. Потапов⁴

Адрес для переписки: Марина Владимировна Петрова, mail@petrovamv.ru

Целью данного исследования было улучшение качества жизни пациенток, получавших высокоэметогенную химиотерапию по поводу рака молочной железы, за счет использования ксенона в качестве терапии сопровождения во время сеансов химиотерапии. Как показали результаты исследования, по сравнению со стандартной антиэметической схемой добавление ксенона способствовало подавлению острой тошноты и рвоты. Общее негативное воздействие тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, на качество жизни в областях, связанных со здоровьем, отсутствовало у достоверно большего числа пациенток в группе, где дополнительно к антиэметической терапии проводились сеансы ингаляционной терапии ксеноном в терапевтической концентрации.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, ксенон

В развитых странах в структуре онкологической заболеваемости женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е или 2-е место (20–25% всех случаев рака). Своеобразное течение и биологические особенности РМЖ обуславливают использование на определенных этапах всех существующих методов лечения – хирургического, лучевого, гормонального, химиотерапевтического, что в конечном итоге и определяет благоприятный прогноз заболевания [1].

Химиотерапевтический метод часто становится основным как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Залогом эффективности этого метода служат длительность лечения и многократное повторение курсов в течение нескольких лет, иногда

в течение всей жизни [2]. Несмотря на то что современные химиопрепараты используются в строго индивидуальной для каждого больного дозе, избежать токсического действия на здоровые ткани и органы не всегда удается.

Побочные эффекты противоопухолевых препаратов, применяемых при химиотерапии РМЖ, не только ухудшают общее самочувствие и качество жизни больных, но и препятствуют выполнению очередного курса как адьювантной, так и неадьювантной химиотерапии [3].

Среди побочных явлений преобладают реакции, обусловленные повреждающим действием цитостатиков на нормальные клетки организма с высокой регенеративной активностью (клетки – предшественники гемопоэза, эпителий

кишечника и волосяных фолликулов). Частота возникновения токсических реакций различна. Чаще регистрируется гастроинтестинальная (диарея, тошнота, рвота) и гематологическая токсичность [1].

Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией (ТРВХ), на первый взгляд не являются жизнеугрожающим состоянием, требующим немедленной интенсивной коррекции. Однако обильная и частая рвота может сопровождаться дегидратацией, анорексией, электролитными нарушениями, а также желудочным кровотечением вследствие повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (синдром Маллори – Вейсса) [3].

По времени возникновения различают острую тошноту и рвоту, индуцируемую химиотерапией или облучением в течение 24 часов от начала воздействия. Отсроченная тошнота и рвота возникает спустя 24 часа и более после введения цитостатиков и может продолжаться несколько дней. В то же время отсроченная рвота менее интенсивна, чем острая. Кроме того, приблизительно в одном случае из десяти отмечается рвота ожидания, которая проявляется за несколько минут или дней до курса химиотерапии. Во избежание формирования условнорефлекторного компонента ТРВХ целесообразно предотвращать тошноту и рвоту при проведении первого цикла химиотерапии. Существует два механизма развития ТРВХ: периферический (вызывает



в основном острую ТРВХ, опосредован 5-НТ₃-рецепторами, локализованными преимущественно в кишечнике) и центральный (вызывает отсроченную рвоту, опосредован воздействием биологически активных продуктов распада тканей на рецепторы нейрокина 1 (NK₁), сосредоточенные в головном мозге). Наибольшие успехи достигнуты в профилактике и лечении острой тошноты и рвоты, что связано с выявлением основной биологически активной субстанции, ответственной за ее развитие, – серотонина. Препараты, относящиеся к группе антагонистов серотониновых рецепторов, позволяют контролировать ТРВХ у 75% больных при использовании в адекватных дозах. До внедрения антагонистов серотонина более 99% больных, получавших такую химиотерапию, испытывали тошноту и рвоту, зачастую многократную и многодневную [3]. Несмотря на снижение эметогенности современных химиопрепаратов, разработку многокомпонентных протоколов антиэметической терапии, в 35% случаев ТРВХ остается плохо купируемым побочным действием и становится причиной отказа больных от лечения. Наибольшему риску некупируемой ТРВХ подвержены женщины моложе 50 лет с высоким уровнем тревожности, не употребляющие алкоголь и склонные к рвоте при других патологических состояниях. Данный факт способствовал поиску новых методов купирования ТРВХ, основанных на дополнительном блокировании рвотного центра при введении цитостатиков с использованием нестандартных седативных схем [1]. Одним из инновационных методов седации признано ингаляционное использование терапевтических доз медицинского ксенона (КсеМед) [4]. В соответствии с приказом Минздрава России от 8 октября 1999 г. № 363 «О разрешении медицинского применения лекарственных средств» ксенон был разрешен к медицинскому применению в качестве средства для ингаляционной анестезии. Инертный газ ксенон обладает выраженным антистрессовым,

аналгетическим, седатирующим эффектами, не вызывает физической и психической зависимости, биологически инертен и быстро элиминируется из организма в неизменном виде [5]. Кроме того, доказана эффективность ксенона в коррекции острых и хронических стрессовых расстройств [4], купировании острого коронарного синдрома, имеются указания на его нейропротекторные свойства [5]. Однако как компонент терапии сопровождения ксенон в настоящее время практически не используется. В связи с этим нами были проведены исследования, направленные на разработку метода коррекции токсических реакций при химиолучевом лечении с помощью ингаляций субнаркологических доз ксенона. *Цель исследования* – улучшить качество жизни больных, получающих высокоэметогенную химиотерапию по поводу РМЖ, за счет использования лекарственного средства КсеМед в качестве терапии сопровождения во время проведения сеансов химиотерапии.

Материал и методы исследования

В соответствии с решением этического комитета Российского научного центра рентгенорадиологии (РНЦРР) были проведены клинические исследования по применению ксенона как средства терапии сопровождения химиолучевого лечения. В исследовании участвовали 76 пациенток с РМЖ, находившихся на лечении в РНЦРР и в Радиологической клинике Российской медицинской академии последипломного образования. В исследование были включены женщины в возрасте 18–60 лет со стадией РМЖ T2N0M0–T4N3M1, морфологически верифицированным диагнозом, без учета сопутствующей патологии, получавшие адьювантную, неадьювантную химиотерапию и химиотерапию по поводу метастатического процесса. Предусматривалось не менее пяти курсов химиотерапии с интервалом 21 день. Требовалось наличие письменного и датированного информированного согласия пациенток. Исследование проводили в соот-

ветствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинкской декларацией, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией, и действующим законодательством РФ.

Пациентки были разделены на две репрезентативные группы. Больные основной группы (n = 40) получали стандартную антиэметическую терапию и ингаляции лекарственного средства КсеМед во время каждого сеанса химиотерапии, начиная с первого сеанса. Пациенткам контрольной группы (n = 36) была назначена стандартная терапия сопровождения, включавшая антиэметическую терапию по современным многокомпонентным протоколам. Группы были сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, характеру сопутствующей патологии и схемам химиотерапии. В обе группы входили больные, которым проводилась химиотерапия по наиболее агрессивным схемам согласно потенциальной эметогенности и кардиотоксичности противоопухолевых препаратов: схема FEC (Фарморубин + циклофосфан + 5-фторурацил), схема «паклитаксел + карбоплатин», схема «Гемзар + карбоплатин».

Методика проведения ингаляции лекарственного средства КсеМед

Для ингаляционного введения терапевтических доз медицинского ксенона использовалось лекарственное средство КсеМед. Каждый сеанс химиотерапии начинался с ингаляции КсеМед через специализированный ксеноновый терапевтический контур КТК-01. Процедура начиналась с заполнения контура и резервуара ксенон-кислородной смесью в соотношении 2:3 (пятилитровый резервуар). Затем пациентки после нескольких глубоких вдохов делали максимальный выдох и начинали дышать через лицевую маску по закрытому контуру, в котором поддерживалась концентрация ксенона около 30%. Химиопрепарат начинали вводить по достижении концентрации ксенона 27–30% в кислородно-ксеноновой смеси. По окончании процедуры отключалась подача ксенона и подавался

Онкология



Таблица 1. Частота возникновения острой рвоты у больных основной и контрольной групп

Курс химиотерапии	Основная группа (n=40), %	Контрольная группа (n=36), %	p
Первый	0	16	< 0,001
Второй	0	22	< 0,001
Третий	5	47	< 0,001
Четвертый	0	19	< 0,001
Пятый	5	22	< 0,001

Таблица 2. Частота возникновения отсроченной рвоты у больных основной и контрольной групп

Курс химиотерапии	Основная группа (n=40), %	Контрольная группа (n=36), %	p
Первый	40	47	> 0,001
Второй	45	38,8	> 0,001
Третий	40	50	> 0,001
Четвертый	45	58	< 0,001
Пятый	50	61	> 0,001

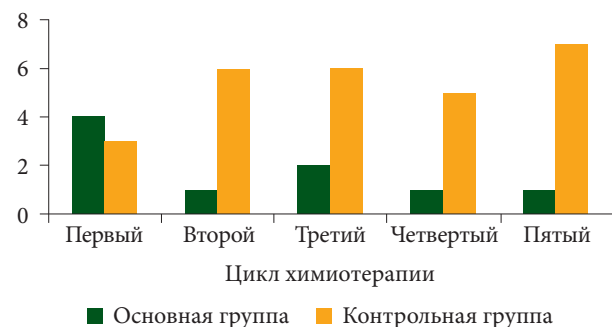


Рис. 1. Наличие рвоты ожидания перед различными циклами химиотерапии у пациенток основной и контрольной групп

кислород при газотоке 6–8 л/мин в течение 5–10 минут. Остатки газонаркоотической смеси удаляли в устройство для рециклинга ксенона. Продолжительность – 30–40 минут. Расход ксенона – 3–3,5 литра на процедуру. При наступлении тошноты сеанс повторяли. Во время сеанса проводили мониторинг ЭКГ, артериального давления, пульсоксиметрию, мониторинг концентрации ксенона и кислорода в дыхательном контуре. Клинические проявления ингаляции терапевтических доз ксенона заключались в следующем. Больные после нескольких вдохов отмечали легкие парестезии, головокружение и погружались в неглубокий сон, в котором пребывали и после прекращения

ингаляции ксенона на протяжении всего сеанса химиотерапии. Побочных реакций от ингаляционной терапии ксеноном в терапевтической концентрации не отмечено.

Оценка антиэметической эффективности проводилась по следующим критериям:

- ✓ наличие или отсутствие острой и отсроченной рвоты;
- ✓ время наступления отсроченной ТРВХ после очередного сеанса химиотерапии;
- ✓ наличие или отсутствие рвоты ожидания во время последующего сеанса химиотерапии.

Кроме того, с помощью шкалы Карновского и анкеты «Индекс полноценной жизни и рвота» (FLIE) оценивали воздействие тошноты и рвоты, возникающих на фоне химиотерапии, на повседневную жизнь пациенток.

Результаты исследования

В группе контроля, в которой проводили стандартную терапию сетронами перед каждым введением химиопрепаратов, острая рвота наблюдалась:

- после первого курса – у 16% больных;
- после второго курса – у 22%;
- после третьего курса – у 47%;
- после четвертого и пятого курсов – у 19,4 и 22% соответственно.

В основной группе, где каждый сеанс химиотерапии сопровождался ингаляцией терапевтических доз ксенона, эпизоды острой рвоты отмечались только у 2 (5%) из 40 больных (после третьего и пятого курсов). Различия достоверны при сравнении результатов после каждого курса химиотерапии (табл. 1). Отсроченная ТРВХ имеет иной механизм возникновения, чем острая рвота. Препараты, являющиеся стандартом профилактики и лечения острой ТРВХ, не влияют на отсроченную тошноту и рвоту и не дают гарантии профилактики отсроченной ТРВХ. Для профилактики и лечения отсроченной рвоты препаратами выбора остаются дексаметазон и апрепитант, воздействующие на рецепторы нейрокина в рвотном центре. В настоящем исследовании пациентки обеих

групп получали препараты для профилактики и лечения отсроченной рвоты. Однако не у всех больных антиэметическая медикаментозная терапия была эффективной.

При использовании ингаляционной терапии терапевтическими дозами ксенона во время сеансов химиотерапии не получено достоверной разницы в частоте возникновения отсроченной рвоты у больных контрольной и основной групп, за исключением четвертого курса химиотерапии (табл. 2). В то же время в основной группе отсроченная рвота наступала несколько позже (у большинства больных на четвертые сутки), чем в контрольной группе (у большинства больных на вторые сутки). Кратность рвоты также была существенно ниже в основной группе.

Больным основной группы было предложено повторять сеансы ингаляций ксенона по желанию при появлении эпизодов отсроченной рвоты. У 27 пациенток, которым выполнялись повторные сеансы ингаляционной терапии ксеноном, тошнота и рвота отсутствовали в течение 24 часов, у 13 больных после повторного сеанса рвота не возобновлялась. Тяжело переносимая рвота ожидания наблюдалась у 8 (22%) больных основной группы и у 26 (72%) больных контрольной группы (p < 0,001). Таким образом, динамика возникновения рвоты ожидания наглядно демонстрирует, что ингаляции ксенона существенно снижают риск развития данной психологически обусловленной реакции (рис. 1). Общее состояние больных, получавших адъювантную и неoadъювантную химиотерапию, оцененное по шкале Карновского, в основной группе составило в среднем 94%. Состояние пациенток было стабильным, они были способны к нормальной деятельности, симптомы и признаки заболевания были незначительными. Общее состояние больных контрольной группы составило 67%. Пациентки не были способны к нормальной деятельности или активной работе, могли самостоятельно удовлетворять часть своих потребностей, но иногда нуждались в помощи.



Схожие результаты получены при анализе опросника FLIE, который представляет собой утвержденный перечень вопросов для оценки воздействия тошноты и рвоты на повседневную жизнь. Оценивались следующие параметры: степень неудобства для больного и окружающих, способность готовить/наслаждаться пищей, наслаждаться отдыхом/досугом, проводить время с семьей/навещать друзей, а также выполнять повседневные обязанности. В целом оценивалось присутствие или отсутствие негативного воздействия ТРВХ на повседневную жизнь. В основной группе количество пациенток, у которых химиотерапия не повлияла негативно на повседневную жизнь, было достоверно больше (рис. 2).

Заключение

Представленные результаты демонстрируют эффективность инга-

ляций терапевтических доз ксенона в купировании ТРВХ у больных раком молочной железы при проведении адъювантной и неадъювантной химиотерапии.

По сравнению со стандартной антиэметической схемой добавление ингаляционной терапии лекарственным средством КсеМед способствовало подавлению острой тошноты и рвоты.

Общее негативное воздействие тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, на качество жизни в областях, связанных со здоровьем, отсутствовало у достоверно большего числа пациенток в группе, где помимо антиэметической терапии проводились сеансы ингаляционной терапии ксеноном в терапевтической концентрации ($p < 0,001$).

Для подавления отсроченной рвоты однократное использование ксенона в терапевтической кон-

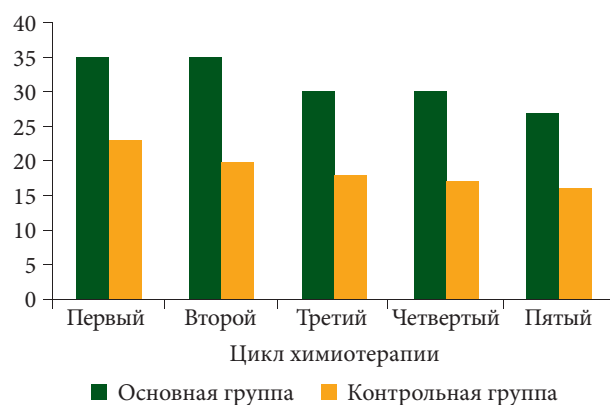


Рис. 2. Отсутствие негативного воздействия ТРВХ на повседневную жизнь у больных основной и контрольной групп

центрации во время проведения сеанса химиотерапии не является эффективным. Доказана необходимость повторных сеансов ингаляционной терапии ксеноном для уменьшения выраженности отсроченной рвоты. ☺

Литература

1. *Переводчикова Н.И.* Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2005.
2. *Птушкин В.В.* Совершенствование методов поддерживающей терапии при проведении цитостатического лечения // Современная онкология. 2002. Т. 4. № 2.
3. *Птушкин В.В.* Роль и место Китрила в современных схемах лечения тошноты и рвоты // Современная онкология. 2003. Т. 4. № 4. С. 27–28.
4. *Бубеев Ю.А., Котровская Т.И., Кальманов А.С.* Разработка метода коррекции стресса с помощью ингаляции субнаркологических доз ксенона // Боевой стресс: механизмы стресса в экстремальных условиях. М.: Истоки, 2007. С. 56–59.
5. *Буров Н.Е., Потопов В.Н., Макеев Г.Н.* Монография. Ксенон в анестезиологии (клинико-экспериментальные исследования). М.: Пульс, 2000.

Xenon as a Component of Accompanying Therapy during Chemotherapy of Patients with Breast Cancer

L.L. Nikolayev¹, M.V. Petrova², N.A. Bolikhova³, N.Yu. Dobrovolskaya³, A.V. Potapov⁴

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education

² Peoples' Friendship University of Russia

³ Russian Scientific Center of Nuclear Medicine and Radiology

⁴ LLC 'AKELA-N'

Contact person: Marina Vladimirovna Petrova, mail@petrovamv.ru

The aim of the current study was to improve patient's quality of life in women who received a highly emetogenic chemotherapy due to breast cancer by using xenon as an accompanying therapy during chemotherapy sessions. The study results revealed that in contrast to standard antiemetic regimen addition of xenon contributed to suppressing acute nausea and vomit. General negative impact by chemotherapy-induced nausea and vomit on patient's quality of life related top health state was not found in significantly more patients who received anti-emetic therapy together with additional courses of inhaled xenon applied at therapeutic concentration.

Key words: breast cancer, chemotherapy, xenon