

# **ИНГАЛЯЦИОННАЯ АНЕСТЕЗИЯ КСЕНОНОМ КАК КОМПОНЕНТ ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Николаев Л.Л., Петрова М.В., Молчанов И.В.

В развитых странах в структуре онкологической заболеваемости женщин рак молочной железы занимает 1 или 2 место (20-25% всех случаев рака). Своеобразное течение рака молочной железы и биологические особенности этой опухоли обуславливают использование на определенных этапах всех существующих методов лечения - хирургического, лучевого, гормонального, химиотерапевтического, что в конечном итоге и определяет благоприятный прогноз заболевания [8].

Химиотерапевтический компонент лечения часто становится основным и наиболее часто применяемым видом терапии, как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде, и залог его эффективности кроется в длительности лечения и периодической повторяемости многократных курсов в течение нескольких лет, иногда в течение всей жизни [7]. Несмотря на то, что введение современных химиопрепаратов осуществляется в точно определяемой для каждого больного дозе, избежать токсического действия на здоровые ткани и органы не всегда удается.

Разнообразные побочные явления противоопухолевых препаратов, применяемых при химиотерапии рака молочной железы, не только ухудшают общее самочувствие и качество жизни больных, но и препятствуют выполнению очередного курса как адьювантной, так и неадьювантной химиотерапии [6].

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. Наиболее часто регистрируется гастроинтестинальная (диарея, тошнота, рвота) и гематологическая токсичность [8].

Тошнота и рвота, вызванная химиотерапией (ТРВХ), на первый взгляд не является жизнеугрожающим состоянием, требующим немедленной интенсивной коррекции, однако обильная и частая рвота может сопровождаться дегидратацией, анорексией, электролитными нарушениями, а также и желудочным кровотечением вследствие повреждения слизистой ЖКТ (синдром Меллори-Вейса) [6].

По времени возникновения различают острую тошноту и рвоту, индуцируемую химиотерапией или облучением в течение 24 часов от начала воздействия. Вторым типом является отсроченная тошнота и рвота, возникающая спустя 24 часа и более после введения цитостатиков. Она может продолжаться несколько дней, в то же время является

менее интенсивной по сравнению с острой рвотой. Кроме того приблизительно у одного из десяти больных выделяют рвоту ожидания, которая проявляется за несколько минут или дней до курса химиотерапии. Во избежание формирования условно-рефлекторного компонента ТРВХ целесообразно предотвращать тошноту и рвоту при проведении самого первого цикла химиотерапии.

По механизму возникновения тошнота и рвота, вызываемые химиотерапией, имеют два механизма возникновения: периферический (вызывает в основном острую ТРВХ, опосредован 5-НТ<sub>3</sub> рецепторами, локализованными, преимущественно, в кишечнике) и центральный (вызывает отсроченную рвоту, опосредован воздействием биологически активных продуктов распада тканей на рецепторы нейрокина-1 (NK<sub>1</sub>), сосредоточенными в головном мозге)

Наибольшие успехи достигнуты в профилактике и лечении острой тошноты и рвоты, что связано с успешным 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 дозировках. До внедрения антагонистов серотонина более 99% больных, получавших такую химиотерапию, испытывали тошноту и рвоту, зачастую многократную и многодневную[6].

Однако, несмотря на снижение эметогенности современных химиопрепаратов, разработку многокомпонентных протоколов антиэметической терапии, ТРВХ у 35 % больных остается плохо купируемым побочным действием и служит причиной отказа от лечения. Наибольшему риску некупируемой ТРВХ подвержены женщины моложе 50 лет, с высоким уровнем тревожности, не употребляющие алкоголь и склонные к рвоте во время других патологических состояний. Данный факт способствовал поиску новых вариантов купирования ТРВХ, основанных на дополнительном блокировании рвотного центра во время введения цитостатиков путем использования нестандартных седативных схем[8].

Одним из инновационных методов седации является ингаляционное использование терапевтических доз медицинского ксенона – лекарственного средства «КсеМед» [1]. В 1999 году приказом Министерства Здравоохранения РФ № 363 ксенон был разрешён к медицинскому применению в качестве средства для ингаляционной анестезии. Было доказано, что инертный газ ксенон обладает выраженным антистрессовым, анальгетическим, седатирующим эффектом, не вызывает физической и психической зависимости, биологически инертен и быстро элиминируется из организма в неизменном виде и не влияет на показатели сердечно-сосудистой системы в наркотических концентрациях[3]. Кроме того, доказана эффективность применения ксенона при коррекции острых и хронических стрессовых расстройств [1], при купировании острого коронарного синдрома, есть указания на его нейропротекторные свойства[3]. Однако,

несмотря на это, как компонент терапии сопровождения ксенон в настоящее время практически не используется. В этой связи нами были проведены исследования, направленные на разработку метода коррекции токсических реакций при химиолучевом лечении с помощью ингаляций субнаркологических доз ксенона.

Цель настоящего исследования – улучшить качество жизни больных, получающих высокоэметогенную химиотерапию по поводу рака молочной железы, путем использования лекарственного средства «КсеМед» в качестве терапии сопровождения во время проведения сеансов химиотерапии.

#### Материалы и методы.

В соответствии с решением этического комитета ФБГУ РНЦРР были проведены клинические исследования по применению ксенона как средства терапии сопровождения химиолучевого лечения. В исследование включено 76 женщин РМЖ, находившихся на лечении в РНЦРР и в Радиологической клинике РМАПО. Критериями включения явились: женщины 18-60 лет, страдающие раком молочной железы, стадия T2N0M0 – T4N3M1, с морфологически верифицированным диагнозом, без учёта сопутствующей патологии, получавшие адъювантную, неоадъювантную химиотерапию и ХТ по поводу метастатического процесса. Предусматривалось проведение не менее 5 курсов ХТ с интервалом 21 день, а также наличие письменного и датированного информированного согласия пациента. Исследование проводилось в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинской Декларацией и действующим законодательством РФ.

Разделение на репрезентативные группы: основная группа (n=40)–больные получали стандартную антиэметическую терапию и ингаляции лекарственного средства «Ксемед» во время каждого сеанса химиотерапии, начиная с 1 сеанса; контрольная группа (n=36) – больным назначалась стандартная терапия сопровождения, включающая антиэметическую терапию по современным многокомпонентным протоколам. Группы были сопоставимы возрасту, стадии заболевания, характеру сопутствующей патологии и по схемам химиотерапии. В обе группы входили больные, которым проводилась ХТ по наиболее агрессивным схемам согласно потенциальной эметогенности и кардиотоксичности противоопухолевых препаратов: схема FEC (фармарубицин+циклофосфан+5-фторурацил), схема паклетаксел+карбоплатин, схема гемзар+карбоплатин.

#### Методика проведения ингаляции лекарственного средства «Ксемед».

Для ингаляционного введения терапевтических доз медицинского ксенона использовалось лекарственное средство «Ксемед», производства ООО «Акела-Н», Россия.

Каждый сеанс химиотерапии начинался с ингаляции лекарственного средства «Ксемед», осуществляемой через контур терапевтический ксеноновый ингаляционный КТК-01 (ООО «Ксемед», Россия, регистрационное удостоверение № ФСР2009/06037 от 05.11.2009). Процедура начиналась с заполнения контура и резервуара ксенон-кислородной смесью в соотношении 2: 3 (5-литровый резервуар), затем больная после нескольких глубоких вдохов делала максимальный выдох и начинала дышать через лицевую маску по закрытому контуру, в котором поддерживалась концентрация ксенона около 30%. Введение химиопрепарата начиналось по достижении концентрации ксенона 27-30% в кислородно-ксеноновой смеси. По окончании процедуры отключался Xe и подавался кислород при газотоке 6-8 л/мин в течение 5-10 мин. Остатки газонаркотической смеси удаляли в устройство для рециклинга Xe. Продолжительность сеанса 30-40 мин. Расход ксенона 3-3,5 литра на процедуру. При наступлении тошноты сеанс повторялся. Во время сеанса осуществлялся мониторинг: ЭЭГ 16-канальным радиотелеметрическим электроэнцефалографом «**Эксперт-16 Компакт**», ЭКГ, АД, пульсоксиметрия, мониторинг концентрации ксенона и кислорода в дыхательном контуре.

Клинические проявления ингаляции субнаркотических 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 субнаркотической концентрации не отмечено.

Оценка антиэметической эффективности проводилась по следующим критериям: наличие или отсутствие острой и отсроченной рвоты, время наступления отсроченной ТРВХ после очередного сеанса ХТ, наличие или отсутствие рвоты ожидания во время последующего сеанса ХТ. Также с помощью шкалы Карновского и анкеты «Индекс полноценной жизни и рвота» (FLIE) оценивалось воздействие тошноты и рвоты, возникающих в результате химиотерапии, на повседневную жизнь пациенток.

#### Результаты исследования.

В группе контроля, где проводилась стандартная терапия сетронами перед каждым введением химиопрепаратов, острая рвота наблюдалась у 16 % больных после 1 курса, у 22% больных после 2 курса, у 47% больных после 3 курса, после 4 и 5 курсов у 19,4 и 22% соответственно. В основной группе, где каждый сеанс химиотерапии сопровождался ингаляцией субнаркотических доз ксенона, эпизоды острой рвоты отмечены только у 2 из 40 больных (после 3-го и 5-го курсов), соответственно 5%. Различия достоверны при сравнении больных после каждого курса ХТ (таблица 1).

### Частота встречаемости острой рвоты у больных основной и контрольной групп

Курс ХТ	Основная группа (n=40),%	Контрольная группа (n=36),%	P
1 курс	0	16	<0,001
2 курс	0	22	<0,001
3 курс	5	47	<0,001
4 курс	0	19	<0,001
5 курс	5	22	<0,001

Отсроченная ТРВХ имеет иной механизм возникновения, чем острая рвота. Препараты, являющиеся стандартом профилактики и лечения острой ТРВХ, никак не влияют на отсроченную тошноту и рвоту и не дают гарантии профилактики отсроченной ТРВХ. Для профилактики и лечения отсроченной рвоты препаратами выбора остаются дексаметозон и апрепитант, воздействующий на рецепторы нейрокинина в рвотном центре. В настоящем исследовании больные обеих групп получали препараты для профилактики и лечения отсроченной рвоты. Однако не у всех больных антиэметическая медикаментозная терапия была эффективна.

При применении ингаляционной терапии субнаркотическими дозами ксенона во время сеансов химиотерапии у больных основной группы не получено достоверной разницы в частоте встречаемости отсроченной рвоты у больных контрольной и основной групп, за исключением 4 курса ХТ (таблица 2). В то же время отмечено, что в основной группе отсроченная рвота наступает несколько позже (у большинства больных на 4 сутки), чем у больных в контрольной группе (у большинства больных на 2 сутки). Кратность рвоты также была существенно ниже в основной группе.

Таблица 2

### Частота встречаемости отсроченной рвоты у больных основной и контрольной групп

Курс ХТ	Основная группа (n=40),%	Контрольная группа (n=36),%	P
1 курс	40	47	>0,001
2 курс	45	38,8	>0,001
3 курс	40	50	>0,001
4 курс	45	58	<0,001
5 курс	50	61	>0,001

Больным основной группы было предложено повторять сеансы ингаляций ксенона по желанию при появлении эпизодов отсроченной рвоты. У 27 больных, которым выполнялись повторные сеансы ингаляционной терапии ксеноном, тошнота и рвота

отсутствовала в течение 24 часов, у 13 больных после повторного сеанса рвота не возобновлялась.

Рвота ожидания, тяжело переносимая больными, наблюдалась у 8 больных основной группы (22%) и у 26 больных контрольной группы (72%)  $p < 0,001$ . Таким образом, динамика встречаемости рвоты ожидания наглядно демонстрирует, что ингаляции ксенона существенно снижают риск развития данной психологически обусловленной реакции (Рис.1).

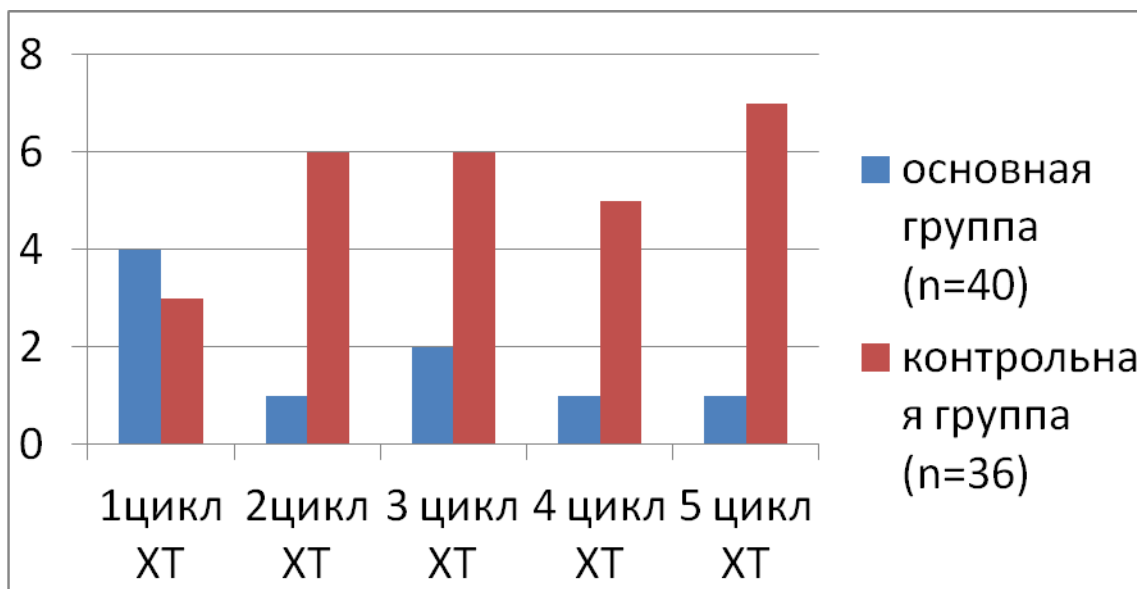
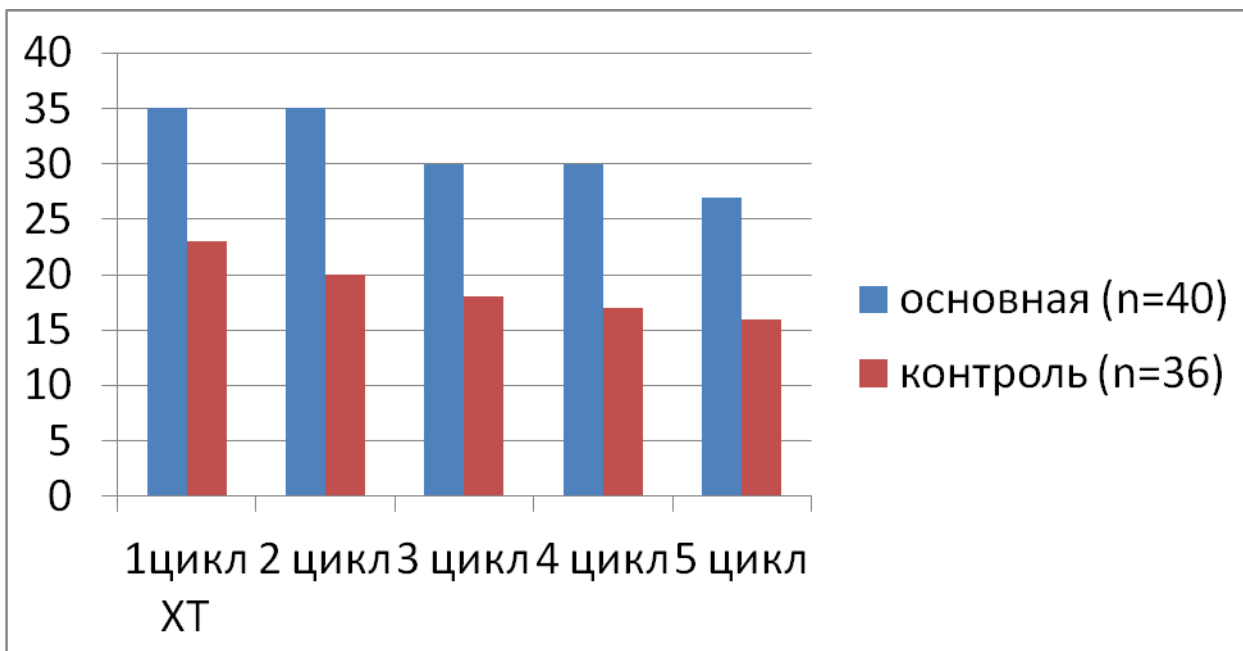


Рис.1 Наличие рвоты ожидания перед различными циклами химиотерапии у пациенток основной и контрольной группы.

Общее состояние больных, получающих адъювантную и неадъювантную ХТ, оцененное по шкале Карновского, в основной группе составляло, в среднем, 94%. Т.е. состояние пациентов было стабильным, они были способны к нормальной деятельности, симптомы и признаки заболевания были незначительными. Общее состояние пациентов из контрольной группы составляло 67%. Больные не были способны к нормальной деятельности или активной работе, были способны самостоятельно удовлетворять часть своих потребностей, но порой 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 пациентов. Оценивались следующие параметры: степень неудобства для пациента 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 больных. В основной группе количество больных, у которых химиотерапия не повлияла негативно на повседневную жизнь, было достоверно больше (Рис.2).



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

#### Заключение.

Представленные в исследовании результаты демонстрируют эффективность ингаляций субнаркологических 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 лекарственного средства «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 пациентов в группе, где дополнительно к антиэметической терапии выполнялись сеансы ингаляционной терапии ксеноном в субнаркологической концентрации ( $p < 0.001$ )

Для подавления отсроченной рвоты однократное использование ксенона в субнаркологической концентрации во время проведения сеанса химиотерапии не является эффективным. Доказана необходимость повторных сеансов ингаляционной терапии ксеноном для уменьшения выраженности отсроченной рвоты.

#### Список литературы:

1. 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
2. Буров Н.Е., Макеев Г.Н. Способ проведения анестезии ксеноном по масочному типу. Патент № 2102088 от 20.01.1998 с приоритетом от 5.09.1996.

3. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. Монография: Ксенон в анестезиологии (клинико-экспериментальные исследования). - М., "Пульс", 2000. С. 300.
4. Огай С. В. Первый опыт применения ксенонового наркоза в онкологической практике.- Вестник интенсивной терапии. 2008 - № 4 - С.22-23
5. Одышев В.М. Ксеноновая анестезия в комплексе комбинированного лечения больных раком молочной железы [Текст] / Авдеев С.В., Слонимская Е.М., Одышев В.М., Стахеева М.Н., Стуканов С.Л.// Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. – Баку, 2006. – С. 277.
6. Птушкин В. В. Роль и место китрила в современных схемах лечения тошноты и рвоты.- Современная онкология. — Том 4,N 4.
7. Птушкин В. В. Совершенствование методов поддерживающей терапии при проведении цитостатического лечения.- Современная онкология. — Том 4,N 2.
8. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Переводчиковой Н.И.-М, «Практическая медицина», 2005. С. 456

Контактная информация:

---

Адрес автора:

Москва, 125284. 2-й Боткинский проезд, д.7 Клиника ГБОУ ДПО РМАПО

Тел: +7 495 728 37 42; +7 985 997 82 10

**Email: [lnikolaev@gmail.com](mailto:lnikolaev@gmail.com)**

Автор: **Николаев Лев Леонидович**

Доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии  
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России.