

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ингаляций ксенона в терапии хронической боли в онкологии

Г.Р. Абузарова, В.Э. Хороненко, Р.Р. Сарманаева, С.В. Кузнецов

Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Реферат

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность ингаляций 50 % ксенон-кислородной смесью для лечения хронического болевого синдрома умеренной и сильной интенсивности у онкологических больных.

Материалы и методы. Две сопоставимые группы онкологических больных с хроническим болевым синдромом получали ингаляции 50 % ксенон-кислородной смесью ($n = 66$) и кислородно-воздушной смесью (плацебо) ($n = 60$). Интенсивность боли оценивали по нумерологической оценочной шкале (НОШ) от 0 до 100 мм: через 30 мин после каждой процедуры, по окончании курса терапии, через 2 нед. после завершения курса. Оценку безопасности проводили по гемодинамическим и лабораторным показателям, регистрации нежелательных явлений в каждой группе.

Результаты. Медиана снижения интенсивности боли по НОШ через 30 мин после ингаляции ксенон-кислородной смесью в исследуемой группе составила $-19,00$ (от $-24,50$ до $13,25$), в группе плацебо — $-4,00$ (от $-6,00$ до $2,00$) ($p < 0,001$). После окончания курса терапии выявлено достоверное снижение боли с $50,00$ ($40,00-60,00$) до $30,00$ мм ($20,00-41,25$) в группе исследования и недостоверное снижение с $60,00$ ($35,00-70,00$) до $55,0$ мм ($35,00-60,00$) в группе плацебо. Курс ингаляций ксеноном позволил достоверно снизить среднюю суточную дозу трамадола с $210,9 \pm 31,3$ до $150,1 \pm 28,3$ мг, а также значительно уменьшить дозы принимаемых НПВП. НЯ (в количестве 8) в группе, получавшей ксенонотерапию, наблюдались только у 7 пациентов и имели легкую степень выраженности.

Double-blind, randomized, placebo-controlled study of Xenon in cancer pain therapy

G.R. Abuzarova, V.E. Khoronenko, R.R. Sarmanayeva, S.V. Kuznetcov

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Abstract

Objectives. To evaluate safety and efficacy of administering a 50/50 mixture of xenon and oxygen gases to patients with moderate-to-severe cancer pain.

Materials and methods. The study included 131 patients with moderate-to-severe cancer pain, who had been randomized into two groups: patients to receive inhalation of a mixture of xenon and oxygen in a volume ratio of 50/50, and those to receive inhalation of a mixture of oxygen and air. Efficacy was evaluated based on the following measurements: intensity of pain by NRS 30 minutes after each procedure; at the end of treatment; 2 weeks after treatment. Safety was assessed by dynamics of hemodynamic and laboratory parameters; incidence of adverse events in each group.

Results. The study results showed that the median decrease in pain intensity measured by NRS 30 minutes after inhalation of xenon-oxygen mixture was -19.00 (-24.50 to 13.25) against -4.00 (-6.00 to 2.00) in the placebo group: the results attested to statistically significant differences ($p < 0.001$) and a superior analgesic efficacy of xenon-oxygen mixture over placebo. Following the course of treatment, a significant NRS-measured decrease from 50.00 ($40.00-60.00$) to 30.00 ($20.00-41.25$) mm was registered in the active treatment group compared to an unverifiable decrease in NRS from 60.00 ($35.00-70.00$) to 55.0 ($35.00-60.00$) mm in the placebo group. The course of xenon inhalations made it possible to significantly reduce average daily doses of tramadol from 210.9 ± 31.3 mg to 150.1 ± 28.3 , and also significantly reduce NSAID intake. AEs ($n = 8$) were observed only in 7 patients in the group receiving xenon therapy. All AEs were mild.

Conclusions. Xenon-oxygen mixture was safe and performed better than placebo for analgesia in cancer pain treatment.

Заключение. Ксенон-кислородная смесь обладает выраженным анальгетическим эффектом, безопасна и может использоваться для терапии боли в онкологии.

Ключевые слова: боль в онкологии, ксенон, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, лечение боли

✉ *Для корреспонденции:* Сарманаева Регина Рашитовна — врач Центра паллиативной помощи онкологическим больным, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: r.sarm@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Г.Р. Абузарова, В.Э. Хороненко, Р.Р. Сарманаева, С.В. Кузнецов. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ингаляций ксенона в терапии хронической боли в онкологии. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;4:48–57. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-48-57

✉ *Поступила:* 05.08.2020

✉ *Принята к печати:* 16.11.2020

Keywords: Cancer Pain, Xenon, Double-blind, Placebo-controlled study, Pain Management

✉ *For correspondence:* Regina R. Sarmanayeva — doctor palliative care center, P. Hertsen Moscow Oncology Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia; e-mail: r.sarm@mail.ru

✉ *For citation:* G.R. Abuzarova, V.E. Khoronenko, R.R. Sarmanayeva, S.V. Kuznetsov. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of Xenon in cancer pain therapy. Annals of Critical Care. 2020;4:48–57. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-48-57

✉ *Received:* 05.08.2020

✉ *Accepted:* 16.11.2020

DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-48-57

Введение

Анализ отечественной и зарубежной литературы дает основание считать, что существующие методы лечения хронического болевого синдрома (ХБС) у онкологических больных не в полной мере удовлетворяют современным требованиям, предъявляемым к безопасности и комфортности анальгезии. Около 15–20 % онкологических пациентов с сильным болевым синдромом при назначении им опиоидных анальгетиков не достигают приемлемого уровня обезболивания, даже при ротации препаратов и/или дополнительном использовании ко-анальгетиков и адьювантов [1–3]. Следовательно, актуальным является поиск способов воздействия на пути проведения ноцицептивной информации, отличных от таких широко применяемых, как активация опиоидных рецепторов, ингибирование циклооксигеназы и обратного захвата норадреналина и серотонина. Одним из весьма значимых механизмов воздействия на боль является блокада ионотропных рецепторов глутамата, селективно связывающих N-метил-D-аспартат (NMDA-рецепторы). В настоящее время блокаторы NMDA-рецепторов по ряду объективных причин не получили широкого распространения для терапии ХБС в России. Некоторые лекарственные средства, обладающие этим свойством, в частности метадон, относятся к препаратам, оборот которых в РФ запрещен. Другой

препарат — кетамин — является средством для ингаляционного наркоза и предназначен для интраоперационного использования, его применение у ослабленных онкологических пациентов сопровождается частыми тяжелыми побочными эффектами (мышечной ригидностью, психозами, галлюцинациями и др.), что требует мониторинга витальных функций в условиях стационара [4, 5]. Закись азота также является блокатором NMDA-рецепторов, но для достижения обезболивающего эффекта пациента надо ввести в начальную стадию наркоза.

Инертный газ ксенон имеет свойства блокатора NMDA-рецепторов, используется в качестве ингаляционного анестетика, зарегистрирован и разрешен для клинического применения в России с 1999 г. [6]. В отличие от закиси азота, он проявляет свои анальгетические свойства в субгипнотических дозах, при этом характеризуется минимальным влиянием на различные органы и системы [7, 8]. В последние годы ксенон активно используется в различных областях медицины (кардиологии, стоматологии, наркологии, спортивной медицине, реабилитации, неврологии и др.), тем не менее его возможности в лечении хронической боли онкологического генеза изучены недостаточно [9, 10].

Применение ксенона в высоких (анестезиологических) концентрациях (70–75 %) с целью терапии хронической боли нецелесообразно и небезопасно в условиях

отделения паллиативной помощи и дневного стационара. Следовательно, было решено выбрать для этой цели соотношение газов кислород + ксенон как 50/50 %.

Представленное в статье исследование является завершающим этапом научно-исследовательской работы «Организация и проведение клинических исследований лекарственного препарата на основе смеси инертных газов с кислородом для терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных», выполненной по государственному контракту.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения ингаляционной 50%-й смеси двух газов (ксенона и кислорода) общим объемом 4 л у пациентов с хроническим болевым синдромом средней и тяжелой степени выраженности, обусловленным злокачественным новообразованием.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Московского научного исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (выписка из протокола № 166 от 27.03.2018). Было выдано разрешение на проведение клинического исследования № 006621 от 24.04.2018 Министерством здравоохранения РФ.

Пациенты для включения в исследование прошли скрининг и при соответствии критериям включения/невключения подписывали письменное информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией и местным советом по этике (МНИОИ им. П.А. Герцена).

Критерии включения:

- 1) возраст от 18 до 85 лет;
- 2) наличие диагноза ЗНО;
- 3) ХБС, связанный с онкологическим заболеванием либо последствиями его лечения;
- 4) интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (НОШ) 30 мм и более;
- 5) отсутствие в анамнезе лечения опиоидными анальгетиками либо их применение в дозах, эквивалентных не более 120 мг морфина в сутки для приема внутрь;
- 6) физический статус 50–100 % по шкале Карновского и не более 3 баллов по ECOG;
- 7) ожидаемая продолжительность жизни ≥ 6 мес.;
- 8) показатели клинического анализа крови и биохимического анализа крови, подтверждающие стабильное состояние пациента (лейкоциты $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$; абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;

тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин ≥ 90 г/л; общий белок ≥ 55 г/л; билирубин общий не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы; АЛТ и АСТ не более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы; скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD ≥ 50 мл/мин).

Критерии не включения:

- 1) общее физическое состояние ниже 50 % по шкале Карновского и/или более 3 баллов по ECOG;
- 2) urgentные состояния;
- 3) первичные заболевания головного мозга, травмы головы, метастатическое поражение центральной нервной системы в анамнезе или в настоящее время;
- 4) состояния, сопровождающиеся тяжелыми двигательными и координационными расстройствами, когнитивными и/или тазовыми нарушениями;
- 5) заболевания, состояния и травмы, препятствующие проведению лечения с использованием ксенон-кислородной газовой смеси;
- 6) гипертермия;
- 7) кахексия;
- 8) применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) в настоящее время или в течение 8 нед. до скрининга;
- 9) для женщин — беременность и кормление грудью;
- 10) пациенты-мужчины и пациенты-женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, отказавшиеся применять адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования;
- 11) пациенты, перенесшие большое хирургическое вмешательство, потребовавшее анестезиологического пособия в предшествующие 4 нед., или любое хирургическое вмешательство, включая биопсию органов, в предшествующие 2 нед. до скрининга;
- 12) плохо контролируемая артериальная гипертензия (АД $> 140/90$ мм рт. ст. на фоне лечения) и/или брадикардия (менее 55 ударов в минуту) в предшествующие 7 дней до скрининга;
- 13) данные о ВИЧ-инфекции или хронических вирусных гепатитах у пациента;
- 14) наличие алкогольной и/или наркотической зависимости (в анамнезе или на момент включения в исследование);
- 15) участие в других исследованиях лекарственных средств;
- 16) неспособность понять предоставленную информацию о клиническом исследовании, нежелание соблюдать требования протокола исследования.

Критерии исключения из исследования:

- 1) тяжелые побочные явления от проводимой терапии препаратом;
- 2) отказ пациента от продолжения участия в исследовании;

- 3) индивидуальная непереносимость ингаляционной газовой смеси;
- 4) нарушение протокола пациентом или исследователем;
- 5) решение исследователя в интересах пациента;
- 6) выявление хотя бы одного из критериев исключения;
- 7) смерть.

Данное исследование является проспективным, рандомизированным, двойным слепым (с разослепленным фармацевтом), плацебо-контролируемым, параллельным групповым для оценки влияния ксенона на интенсивность боли. Поскольку были только две группы исследования (воздух, ксенон) с предполагаемым числом пациентов, использована простая схема рандомизации. Соответствующий рандомизационный список был сгенерирован в статистической программе с помощью генератора случайных чисел. Согласно этому списку рандомизации, пациенты получали либо ксенон, либо воздух. Препарат исследования (кислород + ксенон), а также плацебо (кислородно-воздушная смесь) поступали в центр в баллонах в газообразном виде под давлением, в готовой для использования замаскированной форме. Распределение препаратов/плацебо по пациентам проводилось согласно списку рандомизации разослепленным фармацевтом. Врачи-исследователи, проводившие сеансы ингаляционной терапии, и пациенты были ослеплены, и оба ослепления сохранялись до конца исследования.

В исследование были включены больные ($n = 131$) со злокачественными новообразованиями (ЗНО), получающие терапию по поводу ХБС средней и сильной интенсивности. Пациентов разделили на две сопоставимые по возрасту, полу и антропометрическим данным группы. Группа исследования ($n = 66$) получала кислород + ксенон 50/50 %, группа контроля ($n = 65$) — кислородно-воздушную смесь 50/50 % (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов		
Table 1. Characteristics of the studied patient groups		
Показатели	М (СО), группа исследования ($n = 66$)	М (СО), контрольная группа ($n = 65$)
Возраст, годы	61,5 ($\pm 12,8$)	61,0 ($\pm 14,76$)
Вес, кг	73,17 ($\pm 13,50$)	68,52 ($\pm 12,34$)
Рост, см	169,26 ($\pm 10,18$)	168,12 ($\pm 9,29$)
Пол, м/ж	29/37	20/45

Пациентам проводилась оценка предшествующей противоболевой терапии и сопутствующей терапии в период скрининга и на протяжении всего лечебного

периода и периода наблюдения. В ходе исследования пациенты принимали анальгетики, перечень которых был ограничен следующими препаратами:

- 1) сильными опиоидами в дозе, эквивалентной не более 120 мг перорального морфина в сутки;
- 2) трамадолом в дозе до 400 мг в сутки (у пациентов старше 70 лет — до 300 мг);
- 3) кетопрофеном в дозе до 300 мг в сутки;
- 4) диклофенаком в дозе до 150 мг в сутки;
- 5) декскетопрофеном в дозе до 100 мг в сутки;
- 6) нимесулидом в дозе до 200 мг в сутки;
- 7) прегабалином в дозе до 300 мг в сутки у пациентов с невропатической болью.

При снижении интенсивности болевого синдрома в период проведения исследования больные могли пропустить или прекратить прием анальгетиков или снизить дозу, что фиксировалось в дневнике пациента и учитывалось в первичной документации.

Исследование включало в себя следующие периоды:

- 1) скрининговый — до 7 суток (дни от -7 до -1);
- 2) лечение — визиты 1–7;
- 3) последующее наблюдение — визиты 8, 9.

Дизайн исследования представлен в табл. 2.

Общая продолжительность исследования для пациента составила 23–25 дней.

Препарат исследования / плацебо вводились в организм только ингаляционным путем через специальное устройство — «Контур терапевтический ксеноновый ингаляционный КТК-01»¹. Объем подаваемой смеси контролировался с помощью специального дозирующего устройства и был равен 4 л. Длительность ингаляции газовой смесью составляла 8–10 мин, в зависимости от остаточного объема дыхательного мешка на конец процедуры. Концентрации газов в дыхательной смеси (кислорода) контролировались с помощью газоанализатора ГКМ-03-ИНСОВТ.

С целью оценки интенсивности болевого синдрома применялась НОШ от 0 до 100 мм. Пациенты оценивали интенсивность боли на визите скрининга, до проведения сеанса ингаляционной терапии, а также через 30 мин после процедуры и на двух визитах наблюдения после окончания курса терапии (визиты 8 и 9). Расстояние от 0 до 100 мм соответствовало интенсивности болевого синдрома, где 0 — отсутствие боли, 100 мм — нестерпимая боль; 1–30 мм — слабая боль, 31–70 — боль

¹ КТК-01 — это контур ксеноновый терапевтический ингаляционный (ПУ ФСР 2009/06037), серийно выпускается ООО «КсеМед». Работа на КТК-01 обеспечивается официально утвержденной Росздравнадзором новой медицинской технологией ФС № 2010/227 «Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки КсеМед®» от 17.06.2010.

Таблица 2. Дизайн исследования

Table 2. Study design

Этапы исследования	Расписание визитов (дни)
Скрининг и рандомизация	Визит 0 (дни от -7 до -1 — скрининг, 0 — рандомизация)
Терапия	Визит 1–3 (одна или две ингаляции в день) ежедневно Визит 4–7 (одна ингаляция в день), возможен перерыв на выходной день
Наблюдение	Визит 8 (на следующий день после последней ингаляции) Визит 9, заключительный (через 2 нед. после визита 7)

средней степени интенсивности, 71–100 мм — сильная боль.

Критерии оценки эффективности препарата исследования

Первичная конечная точка — снижение интенсивности болевого синдрома по НОШ через 30 мин после процедуры (средневзвешенное значение по итогам проведения всех процедур).

Дополнительные конечные точки эффективности:

- 1) снижение интенсивности боли в период окончания лечения в сравнении с периодом начала лечения по НОШ;
- 2) степень снижения интенсивности боли в ответ на лечение;
- 3) динамика суточных доз анальгетиков, получаемых пациентами в ходе исследования;
- 4) общая удовлетворенность пациентов препаратом.

Безопасность:

- динамика показателей АД, ЧСС до и после каждой процедуры;
- динамика лабораторных показателей в каждой группе на визитах 0, 8, 9.
- частота развития неблагоприятных явлений (НЯ) и серьезных неблагоприятных явлений (СНЯ) в каждой группе.

Статистическая модель и методы анализа

Демографические и антропометрические данные, показатели эффективности и безопасности представлены по группам лечения с использованием описательной статистики.

Непрерывные (количественные) данные показаны с помощью следующих параметров:

- количества наблюдений (n);
- среднего арифметического (M);
- стандартного отклонения (CO);
- 95%-го доверительного интервала для среднего (95% ДИ);
- минимального значения (min);
- максимального значения (max);
- медианы (Me);
- межквартильного диапазона (МКД).

Для переменных, представленных в виде качественных и порядковых показателей, были рассчитаны абсолютные (n) и относительные (в %) частоты для каждой категории, а также 95% ДИ.

В начале статистического анализа выполнена проверка однородности групп по основным исходным показателям (демографическим и антропометрическим характеристикам пациентов, лабораторным данным, сведениям инструментальных и физикальных методов обследования, показателям жизнедеятельности и т. п.) для оценки успешности проведенной рандомизации (сбалансированности показателей в группах).

Для количественных показателей выполнено сравнение групп при помощи t -критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна—Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах посредством критерия Шапиро—Уилка.

Для категориальных показателей сравнение групп было проведено при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). В случае, если в любой из ячеек таблицы сопряженности ожидаемые частоты оказывались меньше 5, для сравнения был применен точный критерий Фишера. При применении критерия хи-квадрат Пирсона в случае дихотомических (бинарных) переменных использовалась поправка Йетса (поправка на непрерывность).

Результаты исследования

Общее число исследованных пациентов составило 131 (рис. 1). Вышли из исследования 8 пациентов. В группе исследования ($n = 66$) было 2 отказа в продолжении участия в протоколе по объективным причинам, не связанным с получением препарата исследования (смена плановой химиотерапии [1] и невозможность проведения завершающего наблюдательного визита 9 [1]). В контрольной группе ($n = 65$) 4 отказа были связаны с неэффективностью препарата, 1 отказ — с необходимостью проведения пациенту оперативного вмешательства из-за прогрессирования ЗНО, а в 1 случае у пациента произошла смена схемы химиотерапии.

28 пациентов (21,3 % от общего числа рандомизированных пациентов) оценивали интенсивность боли по НОШ на визите скрининга ≥ 70 мм, т. е. боль сильной степени интенсивности, у остальных 103 пациентов

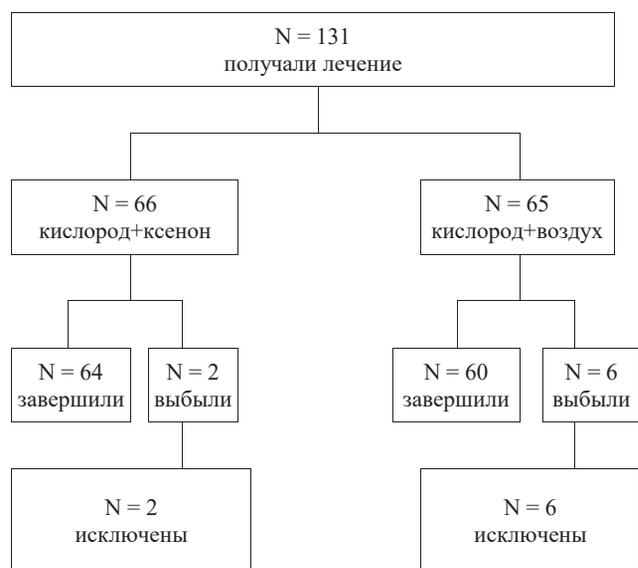


Рис. 1. Распределение пациентов по группам

Fig. 1. Distribution of patients by groups

(78,7 %) боль расценивалась как умеренная (НОШ от 30 до 70 мм). Большинство пациентов (20 из 28) с сильной болью принимали трамадол, несмотря на его недостаточный анальгетический эффект, и только 8 больных получали исходно сильные опиоиды.

Оценка эффективности обезболивающей терапии в группах исследования

Первичная конечная точка

Медиана (МКД) снижения интенсивности болевого синдрома по НОШ через 30 мин после процедуры у пациентов группы исследования составила $-19,00$ мм (от $-24,50$ до $13,25$), у пациентов группы плацебо — $-4,00$ мм (от $-6,00$ до $2,00$), различие между группами было статистически значимым ($p < 0,001$) (табл. 3). Разница усредненных значений составила $14,955$ мм, что свидетельствует о превосходящей анальгетической эффективности ксенон-кислородной газовой смеси над плацебо.

Дополнительные конечные точки эффективности

До начала курса ингаляционной терапии медиана (МКД) интенсивности болевого синдрома у пациентов обеих групп была сопоставима и составляла $50,00$ мм ($40,00-60,00$) для группы исследования и $60,00$ мм ($35,00-70,00$) в контрольной группе. По окончании курса терапии (визит 8) в обеих группах наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома по отношению к исходному значению. При этом снижение интенсивности боли по НОШ было более выражено в группе исследования, где медиана (МКД) снизилась до $30,00$ мм ($20,00-41,25$),

Таблица 3. Интенсивность болевого синдрома по НОШ через 30 мин после процедуры

Table 3. The intensity of pain according to NRS 30 minutes after the procedure

Группа	Параметр	Средневзвешенное значение снижения НОШ
Препарат исследования	<i>n</i>	64
	M	$-18,82$
	CO	$7,47$
	95% ДИ	От $-20,69$ до $-16,96$
	min	$-36,50$
	max	$-3,00$
	Me	$-19,00$
	МКД	От $-24,50$ до $-13,25$
Плацебо	<i>n</i>	60
	M	$-3,87$
	CO	$2,81$
	95% ДИ	От $-4,59$ до $-3,14$
	min	$-12,00$
	max	$0,00$
	Me	$-4,00$
	МКД	От $-6,00$ до $-2,00$
<i>p</i> (между группами)		$0,000$
Оценка		$-14,955$
95% ДИ (для разницы)		От $-16,946$ до $-12,963$

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал для среднего; M — среднее арифметическое; max — максимальное значение; Me — медиана; min — минимальное значение; *n* — количество наблюдений; МКД — межквартильный диапазон; CO — стандартное отклонение.

а в контрольной группе составила $55,0$ мм ($35,00-60,00$), рис. 2. Медиана (МКД) снижения интенсивности боли по окончании периода лечения, по сравнению с НОШ на начало периода лечения, у пациентов из группы пациентов, получавших кислород + ксенон 50/50 %, составила $-15,00$ мм (от $-20,00$ до $10,00$), у пациентов из группы плацебо — $0,00$ мм (от $-5,00$ до $0,00$), различие было статистически значимым ($p < 0,001$).

Степень снижения интенсивности боли в ответ на лечение. Обобщенные результаты

Для оценки эффективности терапии хронической боли принято изучать удельное количество пациентов

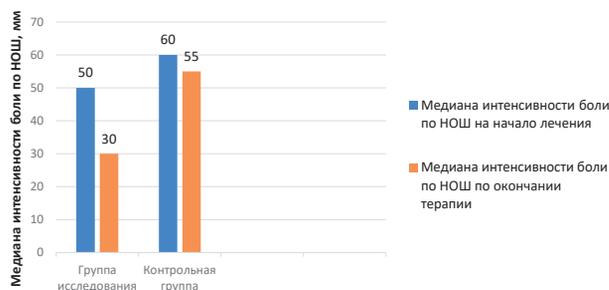


Рис. 2. Динамика оценки интенсивности боли: скрининг и наблюдение

Fig. 2. Dynamics of pain intensity assessment: screening and observation

(%) в зависимости от степени достигнутого ими обезболивания в ходе лечения. Для этого выделяют две когорты больных в каждой группе исследования:

- «пациенты, не ответившие на лечение, — имевшие незначительное (менее 20 %) снижение ин-

тенсивности боли по НОШ относительно исходного показателя;

- «пациенты, ответившие на лечение, — имевшие снижение боли по НОШ на 20 % и более от исходного уровня. Внутри этой подгруппы выделяют:
 - ▶ «клинически значимое уменьшение боли» — ослабление боли на $\geq 30\%$ от исходного уровня;
 - ▶ «высокозначимое уменьшение боли» — ослабление боли на $\geq 50\%$ от исходного уровня.

Обобщенные результаты, полученные при распределении пациентов на вышеуказанные когорты (табл. 4), показали достоверное преобладание пациентов, ответивших на лечение, а также пациентов, имеющих клинически значимое уменьшение боли и высокозначимое уменьшение боли в группе, получавшей препарат исследования, в отличие от плацебо.

Таблица 4. Снижение интенсивности боли в ответ на лечение. Обобщенные результаты

Table 4. Reducing pain intensity in response to treatment. Results

Характеристика	Препарат исследования		Плацебо		p (между группами)
	n = 64 (%)	95% ДИ	n = 60 (%)	95% ДИ	
Нет ответа на лечение	20 (31,3 %)	20,2–44,1 %	52 (86,7 %)	75,4–94,1 %	p < 0,001
Пациенты, ответившие на лечение:	44 (68,7 %)	55,9–79,8 %	8 (13,3 %)	5,9–24,6 %	p < 0,001
клинически значимое уменьшение боли	36 (56,3 %)	43,3–68,6 %	1 (1,7 %)	0,04–8,9 %	p < 0,001
высокозначимое уменьшение боли	18 (28,1 %)	17,6–40,8 %	1 (1,7 %)	0,04–8,9 %	p < 0,001

Динамика суточных доз анальгетиков, получаемых пациентами в ходе исследования

Наиболее часто назначаемыми анальгетиками у пациентов обеих групп были два препарата: слабый наркотический анальгетик трамадол и препарат из группы НПВП — кетопрофен (табл. 5), что подтверждает исходную интенсивность болевого синдрома на уровне умеренной боли у большинства пациентов. Трамадол принимали 32 пациента (50 %) из 64 в группе исследования и 29 пациентов (48,3 %) из 60 в группе плацебо. Кетопрофен принимали 33 (51,5 %) и 24 пациента (40 %) соответственно. Из сильных наркотических анальгетиков (НА) чаще пациенты принимали морфин: 4 пациента из группы исследования и 1 пациент из контрольной группы, а также трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) фентанила получал 1 пациент из группы исследования и 2 — из группы контроля. Таким образом, только 8 пациентов (6,1 %) из 131 получали сильные НА.

Исходно среднее значение М (СО) суточной дозы трамадола составило $210,9 \pm 31,3$ мг в группе исследова-

ния и $170,8 \pm 34,1$ мг в группе плацебо. После окончания полного курса ингаляционной терапии в группе исследования 1 пациент полностью отказался от приема трамадола (его суточная доза составляла 100 мг на начало исследования), редукция дозы наблюдалась у 17 пациентов (из 34), т. е. у половины пациентов, у 2 пациентов доза трамадола, в связи с сохранением болевого синдрома и недостаточным контролем боли, была повышена (со 100 мг до 150 мг у 1 пациента, с 200 мг до 300 мг у другого). Таким образом, среднее значение М (СО) суточной дозы трамадола на визите завершения (визит 9) в группе, получавшей кислород + ксенон 50/50 %, составила $150,1 \pm 28,3$ мг, что достоверно отличалось (p < 0,001) от исходных показателей.

В группе плацебо лишь 1 пациент в течение всего периода лечения снизил дозу трамадола со 100 до 50 мг, но другим 3 пациентам пришлось провести эскалацию дозы препарата. Следовательно, среднее значение М (СО) суточной дозы на завершающем визите 9 в группе плацебо не имело достоверной разницы (p > 0,001) относительно исходной ($170,8 \pm 34,1$ мг) и составило $181,3 \pm 39,8$ мг.

Наряду с трамадолом, наиболее часто назначаемыми препаратами были НПВП, которые пациенты принимали как адъюванты на фоне опиоидных анальгетиков либо как основной анальгетик. В группе исследования 38 пациентов принимали НПВП на визите скрининга, в контрольной — 26 человек. После проведения сеансов ксенонотерапии 21 из 38 пациентов из группы исследования прекратили полностью прием НПВП, 9 пациентов снизили их дозу и 8 пациентов продолжили прием препарата в подобранной дозе.

В контрольной группе только 2 пациента смогли отказаться от НПВС, при этом у одного из них пришлось повысить дозу трамадола, а 4 пациента, получавшие НПВП в монорежиме, снизили суточную дозу, но продолжали их прием.

Общая удовлетворенность пациентов лечением

Общая удовлетворенность лечением оценивалась по результатам ответов «да» или «нет» на вопрос «Удовлетворен ли пациент лечением?», который задавали на каждом визите, где это было предусмотрено протоколом (визиты 2, 4 и 8). У пациентов в группе исследования удовлетворенность лечением оказалась статистически значимо выше ($p < 0,001$) по результатам каждого визита, во время которого оценивали данный параметр. В сравнении с пациентами контрольной группы она составила 97 %, т. е. только 1 пациент из группы исследования не был удовлетворен проводимой терапией на протяжении всего периода исследования, поскольку у него не удалось достичь адекватного контроля боли.

В контрольной группе удовлетворенность лечением прогрессивно снижалась к 8 визиту. Если при первой оценке на визите 2 более половины пациентов (55 %) были удовлетворены лечением, то на визитах 4 и 8 их число снизилось до 27 и 15 % соответственно.

Оценка безопасности

Оценка безопасности исследуемого препарата / плацебо проводилась для всех субъектов исследования на каждом визите на основании учета параметров, перечисленных выше. Всего за время исследования у пациентов из группы исследования было зарегистрировано 8 НЯ, все они были легкой степени тяжести и возникли у 7 пациентов (5,3 %) из 131 (см. табл. 5). Серьезных НЯ не отмечалось.

Для 4 НЯ (50,00 %) связь с препаратом исследования определили как вероятную, для 3 НЯ (37,50 %) — как возможную, для 1 НЯ (12,50 %) — как сомнительную (это НЯ не было связано с приемом препарата и расценивалось как «боль неуточненная»). Хотя все НЯ были зарегистрированы только у пациентов, которые получали сеансы смеси кислород + ксенон 50/50 %, все они были легкой степени, не требовали фармакологической коррекции, купировались само-

стоятельно и не являлись причиной выхода пациентов из исследования.

При анализе полученных инструментальных данных, а именно данных ЭКГ и АД, не было выявлено отклонений, которые бы вышли за пределы нормальных значений. Это подтверждает отсутствие патологического влияния ксенона на сердечно-сосудистую систему, что демонстрируют исследования других авторов [11, 12].

Таблица 5. Неблагоприятные явления

Table 5. Adverse events

НЯ, МКБ-10	Препарат исследования
G47.1 Нарушения в виде повышенной сонливости (гиперсомния)	1 (1,5 %)
R11 Тошнота и рвота	5 (7,6 %)
R42 Головокружение и нарушение устойчивости	1 (1,5 %)
R52.9 Боль неуточненная	1 (1,5 %)

При анализе результатов общего и биохимического анализов крови статистически значимым оказалось отличие в показателе СОЭ на визите 8. Медиана СОЭ у пациентов из группы исследования составляла 22,5 мм/ч, у пациентов из группы плацебо — 14,0 мм/ч. Других значимых различий между группами и внутри них зафиксировано не было.

Обсуждение

В паллиативной медицине, особенно в онкологии, обеспечение пациенту приемлемого уровня обезболивания является одной из основных и трудноразрешимых задач. Появление препаратов с особенными свойствами, отличными от других анальгетиков механизмами действия, расширяет возможности врачей в достижении полноценного контроля боли.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали эффективность газовой смеси кислород + ксенон 50/50 % при лечении болевого синдрома у пациентов онкологического профиля. У большинства пациентов, получивших сеансы ксенонотерапии, был достигнут хороший анальгетический эффект, который длился в течение двух недель после окончания последней ингаляции (визит 9). Это подтверждается анализом данных первичной конечной точки — средневзвешенного значения НОШ по итогам проведения всех процедур. Медиана (МКД) снижения интенсивности болевого синдрома по НОШ через 30 мин после процедуры у пациентов группы исследования составила -19,00 мм (от -24,5 до 13,25), соответственно, у пациентов из группы плацебо — -4,00 мм (от -6,00 до 2,00). Выявле-

ны статистически значимые различия ($p < 0,001$) между группами (см. табл. 3), которые свидетельствуют о превосходящей анальгетической эффективности газовой смеси кислород + ксенон 50/50 % над плацебо.

В качестве вторичной конечной точки рассматривались усредненные показатели оценки интенсивности боли по НОШ в конце периода лечения в сравнении с началом лечения. Если до начала курса ингаляционной терапии выраженность болевого синдрома у пациентов обеих групп была сопоставима, то после ее окончания наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома по отношению к исходному значению. Однако достоверное снижение интенсивности боли отмечалось только в группе, получавшей газовую смесь кислород + ксенон 50/50 %, в то время как в группе плацебо снижение было недостоверным.

Анализ распределения пациентов по степени снижения интенсивности боли в ответ на лечение показал, что около $\frac{2}{3}$ пациентов (69 %) группы исследования отметили снижение интенсивности болевого синдрома на 20 % и более, что расценивалось как положительный ответ на лечение. В контрольной группе процент ответивших на лечение составил лишь 13,3 %. Более половины пациентов из группы исследования (56,3 %) и только 1 пациент из контрольной группы указали, что снижение интенсивности боли составило более 30 %, что расценивается как клинически значимое уменьшение боли. У 18 пациентов (28 %) в группе исследования отмечено высокозначимое уменьшение боли (снижение интенсивности боли на 50 % и более), что является доказательством высокой эффективности терапии боли газовой смесью кислород + ксенон 50/50 %.

Исследование динамики суточных доз дополнительных принимаемых анальгетиков выявило достоверное снижение доз трамадола и НПВП в группе исследования, что также подтверждает хороший анальгетический эффект курсового приема ингаляций газовой смесью кислород + ксенон 50/50 % в качестве метода терапии ХБС в онкологии.

Следует отметить, что уменьшение дозы опиоидных анальгетиков не было целью исследования, мы стремились достичь снижения интенсивности боли и обеспечения хорошего качества жизни. Нужно подчеркнуть, что при сильных болевых синдромах, когда пациенты получали морфин, ТТС фентанила, анальгетическое действие ксенона было непродолжительным и выражено слабее. Вероятно, в дальнейшем следует продолжить исследование в направлении выработки новых схем и методик ингаляций ксеноном у пациентов с тяжелым ХБС, получающих высокие дозы сильных опиоидов.

Переносимость терапии следует признать хорошей. Низкое число НЯ (всего 8 случаев у 7 пациентов [5,3 %]) и отсутствие СНЯ можно объяснить правильной предварительной подготовкой. Пациентам запрещали принимать пищу за 4 ч и пить газированные напитки за

30 мин до ингаляции, после сеанса терапии пациентам разрешалось лежать на кушетке 20–30 мин. Хорошие показатели эффективности и минимальное число НЯ отразились высоким числом положительных ответов (97 %) по удовлетворенности лечением в группе, получавшей газовую смесь кислород + ксенон 50/50 %.

Заключение

Анализ полученных результатов продемонстрировал хороший анальгетический эффект и безопасность газовой смеси кислород + ксенон 50/50 % общим объемом 4 л. Кроме снижения интенсивности болевого синдрома, многие пациенты снизили суточные дозы применяемых анальгетиков.

Исследования в этом направлении ведутся во всем мире (США, Китае, Германии, Великобритании и др.). Особое значение применение ксенона в лечении хронической боли приобретает в свете сообщений о так называемой опиоидной эпидемии, которая охватила США, Канаду, Австралию и некоторые другие страны, где тысячи пациентов погибают от передозировки медицинскими опиоидами или становятся опиоид-зависимыми. С нашей точки зрения, применение курса ксенотерапии в условиях отделения паллиативной помощи или дневного стационара позволит отсрочить эскалацию доз наркотических анальгетиков, сократит риск развития опиоид-ассоциированных побочных эффектов, а пациентам обеспечит адекватный контроль боли и хорошее качество жизни.

Несмотря на выраженный анальгетический эффект и минимальные НЯ, в настоящее время ингаляции ксеноном не рассматриваются как альтернатива слабым или сильным опиоидным анальгетикам при лечении ХБС из-за высокой стоимости препарата и неудобства его использования по закрытому дыхательному контуру. Однако есть основания считать, что уже скоро появятся новые более дешевые способы его получения, и тогда мы сможем шире применять ксенон в медицинской практике, что откроет новые перспективы для инертных газов в терапии боли.

Конфликт интересов. Исследование проведено в рамках государственного контракта на «Организацию и проведение клинического исследования лекарственного препарата на основе смеси инертных газов с кислородом для терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных», входящего в Федеральную целевую программу «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу». Производителем и разработчиком исследуемого препарата «КсенОкс® 50, газ сжатый», представляющего собой газовую смесь ксенона и кислорода в соотношении 50/50, является компания ООО «АКЕЛА-Н».

Все соавторы (Г.Р. Абузарова, В.Э. Хороненко, Р.Р. Сарманаева, С.В. Кузнецов) участвовали в опубликованном исследовании в рамках государственного контракта.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании

и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

ORCID авторов

Абузарова Г.Р. — 0000-0002-6146-2706
Хороненко В.Э. — 0000-0001-8845-9913
Сарманаева Р.Р. — 0000-0002-0727-5758
Кузнецов С.В. — 0000-0001-5317-0394

Литература/References

- [1] Reddy A., Yennurajalingam S., et al. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist*. 2013; 18: 212–220. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0269
- [2] Corli O., Roberto A., Corsi N., Galli F., Pizzuto M. Opioid switching and variability in response in pain cancer patients. *Supportive Care Cancer*. 2019; 27(6): 2321–2327. DOI: 10.1007/s00520-018-4485-6
- [3] Schuster M., Bayer O., Heid F., Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Deutsches Aertzblatt Int*. 2018; 115(9): 135–142. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0135
- [4] Fallon M.T., Wilcock A., Kelly C.A. et al. Oral Ketamine vs Placebo in Patients with Cancer-Related Neuropathic Pain. *JAMA Oncology*. 2018; 4(6): 870–872. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0131
- [5] Brockett-Walker C. The Use of Ketamine as an Adjunct to Treating Opioid Refractory Cancer-Related Pain in the Emergency Department. *Adv Emerg Nurs J*. 2019; 41(2): 101–106. DOI: 10.1097/tme.0000000000000244
- [6] Буров Н.Е., Николаев Л.Л., Потанов В.Н., Козлов С.М., Коробов А.В., Потанов С.В. Технические, экономические и анестезиологические основы рециклинга медицинского ксенона. *Клиническая анестезиология и реаниматология*. 2008; 5(3): 32–9. [Burov N.E., Nikolaev L.L., Potanov V.N., Kozlov S.M., Korobov A.V., Potanov S.V. Tekhnicheskie, ekonomicheskie i anesteziologicheskie osnovy reciklinga medicinskogo ksenona. *Klinicheskaya anesteziologiya i reanimatologiya*. 2008; 5(3): 32–9. (In Russ)]
- [7] Кукушкин М.Л. и др. Обезболивающее действие ксенона у крыс на модели воспалительной боли. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 161(10): 445–447. [Kukushkin M.L., et al. Obezbolivayushchee dejstvie ksenona u krys na modeli vospalitel'noj boli. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2016; 161(10): 445–447. (In Russ)]
- [8] Holsträter T.F., Georgieff M., Föhr K.J., et al. Intranasal application of xenon reduces opioid requirement and postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2011; 115(2): 398–407. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318225cee5
- [9] Winkler D.A., Thornton A., Farjot G., Katz I. The diverse biological properties of the chemically inert noble gases. *Pharmacology Therapeutics*. 2016; 160: 44–64. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.02.002
- [10] Arola O., Saraste A., Laitio R., et al. Inhaled Xenon Attenuates Myocardial Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Xe-Hypotheca Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(21): 2652–2660. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1088
- [11] Weber N.C., Frässdorf J., Ratajczak C., et al. Xenon induces late cardiac preconditioning in vivo: a role for cyclooxygenase 2? *Anesthesia Analgesia*. 2008; 107(6): 1807–13. DOI: 10.1213/ane.0b013e31818874bf
- [12] Mio Y., Shim Y.H., Richards E., Bosnjak Z.J., Pagel P.S., Bienengraeber M. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesthesia Analgesia*. 2009; 108(3): 858–66. DOI: 10.1213/ane.0b013e318192a520