

## Использование гидразина сульфата для оптимизации паллиативной медикаментозной терапии и улучшения качества жизни больных онкологического профиля

С.В. Стражев, А.Ю. Березанцев, Т.В. Карандеева, А.А. Дробязко

Онкологический диспансер Московской клинической больницы №57

Контакты: Андрей Юрьевич Березанцев berintend@yandex.ru

*В статье обсуждаются вопросы качества жизни и необходимости оптимизации медикаментозной терапии больных онкологического профиля, получающих паллиативную помощь. Рассматриваются механизмы действия и эффективность применения гидразина сульфата у онкологических больных.*

**Ключевые слова:** качество жизни, гидразина сульфат, паллиативная онкологическая помощь, купирование болевого синдрома

**The use of hydrazine sulfate in optimization of palliative medical therapy and improvement of quality of life in cancer patients**

*S. V. Strazhev, A. Yu. Berezantsev, T. V. Karandeeva, A. A. Drobyazko*

*Oncology Dispensary of the Moscow Clinical Hospital No. 57*

*The article discusses the quality of life and the necessity of optimization of medical therapy in patients with cancer receiving palliative care. The mechanisms of action and efficacy of the use of hydrazine sulfate in cancer patients.*

**Key words:** quality of life, hydrazine sulfate, palliative cancer care, reduction of pain syndrome

Концепция качества жизни (КЖ) в настоящее время применяется во многих сферах медицины, но впервые она была разработана для пациентов онкологического профиля [1]. Примерно половина всех исследований КЖ после 1980 г. связана с лечением онкологических больных [2]. В исследованиях по онкологии оценка КЖ является важным критерием оценки эффективности лечения и имеет прогностическое значение. В Европе под КЖ понимают интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека. В США исследователи определяют КЖ как физическое, эмоциональное, социальное, финансовое и духовное благополучие человека. Оценка КЖ представляет собой простой и надежный метод изучения состояния здоровья человека, основанный на субъективном восприятии и дающий характеристику его физического, психологического и социального функционирования.

КЖ онкологических больных определяется не только биологическими последствиями недуга для организма. Современная ориентация больных на активное вовлечение в социальную жизнь диктует необходимость сотрудничества научных работников и практических специалистов разных областей. Редкий человек после излечения от тяжелого заболевания возвращается к исходному мироощущению. Для некоторых людей болезнь (особенно опасная для жизни) и связанное с ней лечение становятся поворотным пунктом в личностном развитии. Мастэктомия является примером такого лечения, при котором для многих женщин

ухудшение КЖ после операции сопоставимо с исходным страданием [3]. При этом показатель КЖ не заменяет основных классических критериев выздоровления, а только дополняет их.

Актуальными на сегодняшний день являются вопросы корреляции между психопатологической симптоматикой, отмечающейся у пациентов со злокачественными опухолями, и качеством их жизни [4–8]. С одной стороны, онкологическое заболевание является моментом, нарушающим психическое здоровье пациента и провоцирующим появление психопатологических симптомов, с другой, не попавшие в фокус внимания медицинских работников психические расстройства, такие как тревога, депрессия, дисфория, астения, могут длительно затруднять социальную адаптацию и препятствовать улучшению КЖ [9].

Многочисленные исследования подтверждают, что, например, онкологические заболевания репродуктивной системы не только снижают КЖ по таким показателям, как физическое здоровье, психологическая сфера и уровень независимости, но многие пациенты отмечают неудовлетворенность социальными отношениями [10, 11]. Одно из важных мест в мероприятиях по улучшению КЖ пациентов с онкологическими заболеваниями и возникшей на их фоне психопатологической симптоматикой занимают различные психосоциальные вмешательства [12, 13].

Отмечено улучшение показателей КЖ после применения психотерапевтических методов лечения. Возможности больного справляться с психологическими

проблемами, часть которых практически неизбежна, зависят от целого ряда медицинских, психологических и социальных факторов:

- 1) сама болезнь (ее тяжесть, симптомы, клиническое течение, характер терапии);
- 2) общее состояние больного, сопутствующие заболевания;
- 3) препятствия для достижения жизненных целей, соответствующих возрасту и уровню развития больного (учеба, карьера, семья);
- 4) присущие больному и его окружению культурные и религиозные особенности;
- 5) личность и стиль поведения самого больного;
- 6) возможности больного в физическом и психическом плане.

В исследовании P. Salander [14] проанализированы мотивы обращения онкологических пациентов за психотерапевтической помощью. Более трети обследованных были заинтересованы в улучшении взаимоотношений, решении проблем, не связанных или опосредованно связанных с онкологическим заболеванием. В последние годы исследователей в области психоонкологии интересует вопрос о влиянии духовности на КЖ онкологических пациентов. Духовность, вера, религиозные убеждения рассматриваются как сильный ресурс, помогающий активизировать механизмы саногенеза, восстанавливать психическое здоровье и улучшать физическое самочувствие [15–17]. S.P. Cotton et al. [18] также отметили прямую корреляцию между духовным здоровьем и КЖ, исследовав 142 женщины, страдающие раком молочной железы. Многие авторы настаивают на том, что психотерапевтические программы более эффективны, когда они духовно-ориентированы. В. Cole и К. Pargament [19] изучали психическое здоровье участников программы «Преобрази свою жизнь: во время и после рака» (Re-creating your life: during and after cancer). Программа направлена на решение четырех экзистенциальных проблем, стоящих перед онкологическими пациентами: контроль, идентичность, взаимоотношения, смысл.

Таким образом, КЖ неразрывно связано с психическим здоровьем, и оценка динамики КЖ в процессе оказания психиатрической помощи пациентам онкологического профиля является важной составляющей комплексной оценки ее эффективности. При оказании паллиативной медицинской помощи онкологическим больным существует свой круг специфических задач. Эффективная реализация стратегий психосоциальных вмешательств может быть осуществима только на фоне индивидуально подобранной медикаментозной терапии, направленной прежде всего на купирование болевого синдрома. Здесь возникает вопрос о доступности медикаментозных средств и возможности замены строго учетных наркотических анальгетиков на другие фармакопейные средства, не нуждающиеся в специальных условиях хранения и учета.

Необходимо отметить, что хронический болевой синдром является серьезным патогенным фактором, снижающим КЖ пациента не только за счет непосредственного деструктивного воздействия на мироощущение пациента, но и вследствие угнетения его эмоциональной сферы, поскольку формирует и хронизирует эмоциональные нарушения — депрессию. Недавние рандомизированные исследования при паллиативной онкологической помощи показали, что аффективные нарушения у пациентов не только снижают их субъективное КЖ, но вследствие нарушения циркадных ритмов, изменения реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы повышают риск метастазирования и прогрессирования опухоли [20]. Таким образом, лечение болевого синдрома, аффективных нарушений и психосоциальные вмешательства не просто улучшают КЖ пациентов, но и положительно влияют на продолжительность жизни.

Боль — это комплексное ощущение, связанное не только с патофизиологическим воздействием на ткани, но также зависящее от психологических, социальных и культурных факторов. Это отражено в определении Международной ассоциации по изучению боли (IASP): «Боль является неприятным чувственным и эмоциональным переживанием, связанным с действительным повреждением тканей или же описанным словами, определяющими такое повреждение» ([www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org)).

Связанные с болью проблемы могут возникнуть на любом этапе болезни, но наиболее актуальными они являются для пациентов с неоперабельными и прогрессирующими формами онкологических заболеваний. Боль является субъективным переживанием, и оценка ее выраженности строится на ощущениях пациента. Правда, при этом необходимо учитывать индивидуальные особенности восприятия боли, а также индивидуально-психологические особенности пациента. Так как на восприятие боли влияют различные факторы (патоморфологические изменения, психологическое состояние и др.), то для лечения болевого синдрома используют различные методы. В зависимости от конкретной ситуации каждый из них может стать основным, другие — вспомогательными.

При купировании болевого синдрома у онкологических больных используются нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол и др.); наркотические анальгетики — слабые опиаты (кодеин и др.), сильные опиаты (морфин и др.); синтетические опиоиды; противосудорожные препараты; психотропные средства (нейролептики, антидепрессанты). В большинстве случаев препаратами выбора являются производные морфина (при необходимости длительного применения — синтетические опиоиды). Существуют препараты морфина, действующие в течение 4 и 12 ч. При использовании медленно высвобождающихся таблеток необходимы также формы краткого действия, чтобы быстро снять боль в начале лечения или при ее

резком усилении. В большинстве случаев боль постоянна, и анальгетики должны даваться регулярно. У опиатов, в первую очередь сильных, много побочных эффектов. Чаще всего проблемы вызывают запоры. Поэтому профилактически должны назначаться слабительные.

Хорошо понятны также проблемы медицинских учреждений, возникающие в связи с необходимостью хранения и медицинского применения строго учетных наркотических средств. Еще одним недостатком наркотических анальгетиков является то обстоятельство, что они лишь блокируют восприятие болевых ощущений сознанием пациентов, не оказывая влияния ни на саму злокачественную опухоль, ни на окружающие ткани. Поэтому поддержание комфортного состояния пациента, его удовлетворительного КЖ требует постепенного наращивания дозировок и применения все более сильных препаратов (независимо от рекомендованных ВОЗ терапевтических стратегий — «почасовой» или «обезболивающей лестницы»). Поэтому поиск ненаркотических средств, доступных как для врачей, так и для пациентов, не только эффективно купирующих болевой синдром, но и оказывающих определенное положительное контролирующее влияние на саму опухоль, является актуальной проблемой паллиативной онкологии. Многими подобными свойствами обладает сегидрин (гидразина сульфат), о котором далее и пойдет речь.

#### **Механизмы действия сегидрина**

В многократных опытах в системах *in vitro* и на животных было показано ингибирующее метаболизм ксенобиотиков действие сегидрина [21–24]. Ингибирующий эффект ответственен за модифицированное сегидрином действие ксенобиотиков. В частности, было замечено резкое усиление сегидрином токсичности этанола и барбитуратов [25]. Препятствующее микросомному окислению влияние сегидрина предотвращает нормальный метаболизм этих соединений, что и ведет к резкому увеличению их токсичности. Однако ингибирование метаболизма не обязательно увеличивает токсичность ксенобиотика. Здесь все зависит от характера токсического действия ксенобиотика и его метаболитов, от соотношения доз сегидрина и ксенобиотика, от последовательности и временных соотношений их введения и др. Изучение комбинации сегидрина и противоопухолевых препаратов (тиофосфамид) показало увеличение противоопухолевого эффекта [22]. То есть применение сегидрина позволяет при уменьшении дозы тиофосфамида получить противоопухолевый эффект, превосходящий таковой от полной терапевтической дозы алкилирующего препарата. Результаты объясняются ингибирующим эффектом сегидрина. Метаболизм тиофосфамида при его использовании после сегидрина замедляется, и он более длительный срок проявляет свои противоопухолевые свойства.

Сегидрин сильно воздействует на активность и изоферментный состав митохондриальной моноамин-

оксидазы (МАО) опухолей [23]. Известно, что гидразины являются конкурентными ингибиторами МАО за счет связывания с активными центрами фермента. Как видно, сегидрин не является исключением в этом отношении. При этом возможен и дополнительный вариант действия сегидрина — его специфическое влияние на биосинтез фермента. Ингибирование МАО ведет к накоплению биогенных аминов (серотонин, адреналин и др.). Сегидрин является стабилизатором цитомембран. Причем это относится как к клеточной мембране, так и к мембранам клеточных органелл. При этом на искусственные мембраны сегидрин не влияет. Сегидрин является ингибитором витамина В<sub>6</sub>, причем при постановке эксперимента наблюдалось ослабление противоопухолевого действия сегидрина [22]. Сегидрин действует на активность некоторых ферментов и вмешивается в ряд биохимических процессов. Механизм действия сегидрина на опухолевый рост состоит из нескольких звеньев; основные из них указаны выше. Некоторую роль может играть и ингибирование глюконеогенеза. Однако главным звеном является ингибирование МАО. При этом механизм может складываться как результирующая воздействий на ряд биохимических звеньев.

#### **Результаты клинического изучения сегидрина**

Оценка результатов кооперативного исследования была проведена на 740 больных злокачественными опухолями различных локализаций [21–25]. Регрессию опухолей (первичных, рецидивных и метастатических) более чем на 50 % с продолжительностью эффекта более 1,5 мес наблюдали лишь в 6 случаях: 1 — с раком легкого, 1 — с нейробластомой, 1 — с лимфогранулематозом, 1 — с фибросаркомой забрюшинного пространства, 2 больных с рецидивом десмоида передней брюшной стенки. Чаще всего стабилизирующий эффект наблюдали при лимфогранулематозе, раке молочной железы, легких, толстой, сигмовидной и прямой кишки и, что особенно интересно, — при почечно-клеточном раке (у 5 из 9 больных), раке шейки матки (у 8 из 22 больных), раке тела матки (у 7 из 9 больных), генерализованной меланоме кожи (у 12 из 31 больного). Отсутствие эффекта констатировано у 446 (60,3 %) больных. Оценивая эти результаты, следует подчеркнуть, что речь идет о больных, практически находившихся в терминальной фазе заболевания.

Особый интерес имеет *симптоматическое действие сегидрина* (приводимое в завершение, но отнюдь не последнее по значимости), которое в разной степени выраженности имело место у 344 (46,5 %) больных [22–24]. В случаях симптоматического эффекта обычно улучшение общего состояния больного наступало на 2–3-й неделе лечения, иногда в его конце и даже во время 2-го курса. Это же относится и к **уменьшению болей**. У некоторых больных с помощью сегидрина удавалось достичь такого уменьшения болей, что они

оказывались в состоянии удовлетворительной активности, вплоть до самообслуживания и прогулок. Указанный эффект мог сохраняться до 2 мес даже на фоне прогрессирования процесса. Подобный эффект наблюдался и при метастазах в кости рака молочной железы, но в более редких случаях и с меньшей выраженностью. К числу характерных проявлений симптоматического эффекта сегидрина относится его своеобразное психотропное влияние. Уже на 2–3-й неделе приема препарата более чем у половины больных наступало улучшение настроения со снижением критической оценки своего состояния, вплоть до переоценки возможности двигательной активности. Подобное влияние сегидрина могло сохраняться и при прогрессировании опухоли. В некоторых наблюдениях [22] больные выражали желание вернуться к выполнению служебных обязанностей. Указанные эффекты, безусловно, связаны со свойством сегидрина ингибировать МАО. Необходимо отметить, что к ингибиторам МАО относится целый класс антидепрессантов, до сих пор используемых в психиатрии (например, ипрониазид, также являющийся производным гидразина), хотя некоторые из этих препаратов и изъяты уже из использования в психиатрической практике. Указанный факт может свидетельствовать о возможности использования некоторых антидепрессантов в комплексном лечении онкологических больных, поскольку они могут оказывать не только психотропное действие, но и тканевое, связанное непосредственно с ростом опухоли. Хотя этот вопрос и нуждается в дополнительном изучении.

Таким образом, к особенностям действия лекарственного препарата относятся:

- купирование болевого синдрома, вплоть до отказа от наркотических и обезболивающих препаратов;
- противоопухолевое действие (стабилизация роста опухоли);
- повышение эффективности цитостатических препаратов;
- нормализация лабораторных показателей;
- повышение аппетита и снижение интенсивности потери веса;
- улучшение общего самочувствия, повышение двигательной активности, улучшение настроения;
- отсутствие влияния на артериальное давление.

При лечении сегидрином следует соблюдать меры предосторожности. Так, одновременный прием сегидрина с барбитуратами, этанолом, транквилизаторами, антипсихотическими лекарственными препаратами (нейролептиками) может привести к резкому усилению токсичности сегидрина. Необходимо исключение из рациона алкогольсодержащих напитков, а также продуктов, богатых тирамином: сыр, изюм, консервированные продукты, колбасы, йогурты. Сегидрин является фармакопейным противоопухолевым лекарственным препаратом, оказывающим паллиативное действие. Сегидрин назначают внутрь за 1–2 ч или через 1–2 ч после еды или приема других препаратов. Взрослые принимают по 1 таблетке 3 раза в день. Курсовая доза – 100 таблеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fallowfield L. The quality of life: the missing measurement in health care. London: Souvenir Press, 1990.
2. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Качество жизни онкологических больных. Вопросы онкологии 1998;44(6):749–52.
3. Бурковский Г.В., Левченко Е.В., Беркман А.М. Об исследованиях здоровья и качества жизни. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2004;1:27–8.
4. Бухтояров О.В., Архангельский А.Е. Психогенный кофактор канцерогенеза. Возможности применения гипнотерапии. СПб.: Алетей, 2008. 264 с.
5. Бехер О.А. Нервно-психические расстройства у женщин, страдающих раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2007. 24 с.
6. Holland J. Psycho-oncology: overview, obstacles and opportunities. Psychooncology 1993;1(1):1–13.
7. Ganz P.A., Desmond K.A., Leedham B. et al. Quality of life in long-term disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. J Natl Cancer Inst 2002;94(1):39–49.
8. Schou I., Ekeberg O., Karesen R. Psychosocial intervention as a component of routine breast cancer care – who participates and does it help? Psychooncology 2008;17(7):716–20.
9. Kissan D.W., Maj M., Sartorius N. Depression and cancer. World Psychiatric Association, 2010. 258 p.
10. Галиуллина С.Д. Нервно-психические нарушения у больных раком молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2000. 130 с.
11. Hersh J., Juraskova I., Price M., Mullan B. Psychosocial intervention and quality of life in gynaecological cancer patients: a systematic review. Psychooncology 2009;18:895–910.
12. Jacobsen P.B., Jim H.S. Psychological intervention for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. CA Cancer J Clin 2008;58(4):214–30.
13. Walton L.M., Reeve J., Brown P.M. et al. Gynecologic cancer patients' need and experiences of supportive health services in New Zealand. Psychooncology 2010;19(2):201–8.
14. Salander P. Motives that cancer patient in oncological care have for consulting a psychologist – an empirical study. Psychooncology 2010;19(3):248–54.
15. Whitford H.S., Olver I.N., Peterson M.J. Spirituality is a core domain in the assessment of quality of life in oncology. Psychooncology 2008;17(11):1121–8.
16. D'Souza R. The science of well-being-spiritual values and well-being: a need in mental health care. WPA Regional Meeting SPb 2010 Materials. S.-Petersburg, 2010. P. 151.
17. Pi E.H. The role of spirituality in psychiatric care. WPA Regional Meeting SPb 2010 Materials. S.-Petersburg, 2010. P. 153.
18. Cotton S.P., Levine E.G., Fitzpatrick C.M. et al. Exploring the relationship among spiritual well-being, quality of life, and psychological adjustment in women

- with breast cancer. *Psychooncology* 1999;8(5):429–38.
19. Cole B., Pargament K. Re-creating your life: a spiritual/psychotherapeutic intervention for people diagnosed with cancer. *Psychooncology* 1999;8(5):395–407.
20. Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *Psychooncology* 2012;21:588–93.
21. Филов В.А. Сегидрин – противоопухолевый препарат нового типа. *Вопросы онкологии* 1994; 40(1–3):3–14.
22. Филов В.А. Основные эффекты и механизмы действия сегидрина. *Русский медицинский журнал* 2002;10(24):1135–8.
23. Филов В.А., Данова Л.А., Гершанович М.Л. и др. Результаты клинического изучения препарата гидразинсульфат. *Вопросы онкологии* 1990;36(6):721–6.
24. Filov V.A., Gershanovich M.L., Danova L.A., Ivin B.A. Experience of the treatment with Sehydriin (Hydrazine Sulfate, HS) in the advanced cancer patients. *Invest New Drugs* 1995;13(1):89–97.
25. Стуков А.Н., Разумейко О.Б., Филов В.А. О несовместимости гидразинсульфата с этанолом и барбитуратами. *Деп. ВИНТИ* № 1706–75. *Деп.* 1975.