

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.006.6277.3

Вопросы онкологии, 2012, том 58, № 6

В.М. Иванов¹, Г.Г. Матякин¹, О.В. Иванова¹, М.В. Шейкин², М.Г. Романцов³

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

ГБУЗ онкологический диспансер, г. Астрахань,
ЦКБП Управления делами Президента РФ, г. Москва
ООО «НТФФ «Полисан»

В статье рассматривается практика проведения дезинтоксикационной терапии с целью минимизации нежелательных токсических реакций при проведении химиотерапии и лучевом лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта у 88 пациентов, которым вводился 1,5% раствор реамберина. Показано значительное улучшение параметров функциональной активности печени, общего самочувствия пациентов. Проанализированы основные симптомы токсичности химиотерапии и лучевого лечения больных обеих групп. Включение раствора реамберина в качестве терапии сопровождения онкологическим больным, получавшим химиопрепараты и лучевое лечение рака слизистой полости рта, позволило снизить число и выраженность степени тяжести токсических осложнений.

Ключевые слова: химиопрепараты, токсичность, местно-распространенный рак, лучевая терапия, реамберин, дезинтоксикационная функция.

В структуре онкологической заболеваемости рак слизистой полости рта занимает скромное место. На его долю в России приходится около 0,7% от общего числа злокачественных новообразований [10]. Внедрение в лечебную практику результатов новейших научных исследований, новых поколений химиопрепаратов, совершенствование организации и качества профилактических осмотров не привели к заметному снижению смертности от этой патологии. Оперативные вмешательства травматичны, результаты лечения остаются неудовлетворительными. Уровень оказания медицинской помощи больным раком слизистой полости рта не соответствует современным требованиям [1].

Злокачественные опухоли слизистой полости рта являются причиной не только инвалидизации, но и смертности пациентов, а 5-летняя продолжительность жизни не превышает 12-40%. Несмотря на доступность для визуального осмотра полости рта, 50-70% больных по-

ступают на лечение уже с распространенным опухолевым процессом [2-4, 14, 21].

При лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта лучших результатов можно добиться при комбинированном и комплексном воздействии на опухолевый процесс, при котором нередко возникают осложнения местного и общего характера. Особенностью применения химиопрепаратов у больных злокачественными опухолями является поиск оптимального сочетания эффективности лечения и токсичности препаратов. Повышение дозы химиопрепаратов приводит к увеличению эффективности терапии, но неизбежно сопровождается ростом частоты и степени выраженности токсических/лекарственных реакций, а снижение дозы химиопрепаратов уменьшает токсичность и снижает эффективность лечения. Токсические эффекты химиопрепаратов и лучевой терапии проявляются кумулятивной миелотоксичностью, нефротоксичностью, формированием вторичных иммунодефицитных состояний. Риск развития гепатотоксичности высок при проведении химиотерапии онкологических заболеваний. Наиболее значимые побочные эффекты, влияющие на выбор терапии, проявляются при применении противоопухолевых антибиотиков нарушением функциональных печеночных тестов у 25% больных [4, 5, 9, 19].

В печени осуществляется активация и распад большинства противоопухолевых лекарственных средств, а их токсические метаболиты повреждают орган; частота гепатотоксичности при проведении химиотерапии варьирует от 14,6 до 100%. Гепатотоксический эффект обусловлен накоплением токсических продуктов обмена, оказывающих негативное влияние на функциональное состояние печени. Важное место при этом занимает нарушение функции гепатоцитов за счет снижения антиоксидантной защиты и повышения активности лизосомальных ферментов. Существенную роль в поражении печени играют эндогенная интоксикация, сопутствующая вирусная и бактериальная инфекции [8, 20]

Развитие мукозита с нарушением акта приёма пищи, болевым синдромом, явлением психической депрессии заставляет снижать дозу препаратов или прерывать курс специального лечения, не позволяя проводить его в полном объёме с получением полного клинического эффекта от применения химиопрепаратов [4, 18].

Консервативное лечение, приводящее к разрушению опухолевых клеток и, в определённой степени, нормальных тканей, способствует повышению в кровеносном русле уровня токсических метаболитов, угнетению дезинтоксикационных процессов, углублению уже имеющихся нарушений за счёт гомеостаза, повышая вероятность возникновения различных осложнений на фоне общей гипоксии. К метаболическим лекарственным средствам, ориентированным на лечение токсических поражений печени, относится меглюмина натрия сукцинат (МНС)—реамберин, который является активной транспортной формой янтарной кислоты—«субстрата энергетического обмена» или «субстратного антигипоксанта». Применение таких лекарственных средств в качестве сопроводительной терапии (назначение для переносимости химиопрепаратов, лучевой терапии, улучшающих качество жизни больных в процессе лечения) занимает существенное место в современном комплексном лечении онкологических заболеваний, включая и рак слизистой полости рта [11-13, 15, 17].

Цель настоящего исследования сводилась к совершенствованию сопроводительной терапии больных местно-распространённым раком слизистой полости рта путем включения сбалансированного полиионного раствора с добавлением смешанной N-метилглуктаминной соли янтарной кислоты (меглюмина натрия сукцинат) или реамберина в виде 1,5% раствора.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Астраханского областного онкологического диспансера и радиологического отделения Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента России. Анализу подверглись 188 больных местно-распространённым раком слизистой полости рта, получавшие базовую терапию. Пациенты получали 5-фторурацил в 1, 2, и 3 дни по 1000 мг/м² каждые 24 часа в режиме непрерывной инфузии в течение 96 часов, цисплатин в дозе 100 мг/м² внутривенно капельно в 4-й день на фоне интенсивной гидратации. Проводилось 2 цикла химиотерапии, один из которых—непосредственно перед началом облучения, а второй—после подведения к опухоли СОД—40 Гр [1-я группа].

Больным (88 человек, 1-я группа) до проведения химиотерапии и лучевого лечения и в процессе терапии внутривенно вводили 1,5% раствор реамберина согласно инструкции по медицинскому применению с целью нивелирования токсических/лекарственных побочных реакций. Препарат за счет антигипоксического эффекта нормализует энергетику клетки, определяющую остальные ее функции. Основ-

ной фармакологический эффект обусловлен способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с параллельным увеличением внутриклеточного фонда макроэргических соединений аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ), стабилизацией гепатоцитов, кардиомиоцитов и других клеток организма [12].

Больные, не получавшие раствор реамберина (n=100), составили группу сравнения одинакового возраста, степени распространенности процесса, гистологического строения опухоли, регионарного метастазирования и сопутствующей патологии [2-я группа].

У всех пациентов опухоль морфологически была представлена плоскоклеточным раком. Перед началом лечения проводилось физикальное обследование, выполнялись стандартные клинические и биохимические исследования крови. Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью пакетов программ для статистической обработки «Microsoft Excel for Windows 4.0 и «Statistika 6.0».

Результаты исследований и их обсуждение

Печеночная клетка (гепатоцит) при сохранной архитектонике выполняет ряд функций: прежде всего, синтез белков, мочевины, обезвреживание токсичных продуктов, участие в метаболизме лекарств, в пигментном обмене. При нарушении указанных функций наблюдаются серьезные патофизиологические и клинические последствия, проявляясь синдромом печеночно-клеточной недостаточности (цитотоксического, холестатического и смешанного характера) [7, 16].

В экспериментальных исследованиях при моделировании токсического повреждения печени различными иницирующими агентами, сравнивая фармакологическую активность реамберина и мафусола, показано более выраженное гепатопротективное действие реамберина, позволяющее рекомендовать его в качестве эффективного метаболического корректора с выраженной антигипоксантами активностью при токсических/лекарственных поражениях печени [12].

Используя стандартные тесты, характеризующие функциональную активность печени, нами проведен сравнительный анализ, позволяющий оценить влияние злокачественного процесса на функциональную активность печени, формирование токсического/лекарственного повреждения и исследовать влияние используемой терапии сопровождения на функциональное состояние клеток печени с целью нивелирования токсических побочных реакций (табл. 1).

У наблюдаемых больных на фоне приема химиопрепаратов и лучевой терапии отмечали умеренный цитолиз и синдром холестаза (в 1,2-1,3 раза превышающий уровень нормы), что указывает на наличие умеренно выраженного синдрома печеночно-клеточной недостаточности смешанного генеза [7].

Таблица 1.

Функциональная активность печени наблюдаемых больных

Показатели	Норма	Группы наблюдаемых, число больных		
		Исходные показатели до начала терапии, n=188	Группа 1, n=88, реамберин	Группа 2, n=100, без реамберина
АсАТ (ед/л)	21,4±1,1	25,7±0,7**	30,2±0,8	31,4±1,4
АлАТ (ед/л)	19,4±1,2	22,6±0,8**	33,6±0,4*	37,3±0,7*
АсАТ/АлАТ	1,1±0,2	1.1±0.1	0.9±0.05*	0.8±0.04*
ЩФ (Ед/л)	64,5±1,4	82,±2,52**	84,7±1,7*	88,6±1,5*
ГГТФ (Ед/л)	24,4±1,6	19,9±1,05**	32,6±1,7*	38,6±2,1*
ЛДГ (Ед/л)	±	203,9±9,54	239,9±6,3	248,4±5,7
Общий белок (г/дл)	8,2±0,1	7,5±0,05	7,9±0,03*	6,2±0,03*
Альбумины (г/дл)	4,2±0,9	4,26±0,02	4,16±0,01	4,00±0,01
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	11,6±0,4	13,5±0,5**	20,6±0,9*	32,8±0,8*
Прямой билирубин (мкмоль/л)	3,2±0,3	1,55±0,09**	2,3±0,1*	6,2±0,1*

Обозначения: * $p < 0.05$ при сравнении показателей у больных 1 и 2 –й групп; ** $p < 0.05$ между исходным уровнем обследования больных и нормальными значениями

Таблица 2.

Нежелательные токсические реакции у наблюдаемых больных

Токсические проявления	I группа (реамберин) n=88, абс.число/процент		II группа (без реамберина) n=100, абс.число/процент	
	Все случаи	Случаи III-IV ст.	Все случаи	Случаи III-IV ст.
Периферическая невропатия	32/36,4	н/о	36/36,0	2/2,0
Миалгия, артралгия, оссалгия	18/20,5	1/1,1	22/22,0	3/3,0
Тошнота	15/17,0	н/о	24/24,0	2/2,0
Астения, слабость	7/7,9	1/1,1	29/29,0	2/2,0
Рвота	6/6,8	н/о	18/18,0	1/1,0
Аллергические реакции	6/6,8	2/2,3	10/10,0	3/3,0
Снижение аппетита	4/4,5	н/о	17/17,0	1/1,0
Диарея	4/4,5	н/о	15/15,0	8/8,0
Икота	1/1,1	н/о	3/3,0	1/1,0
Головокружение	1/1,1	н/о	8/8,0	н/о
Сердцебиение	1/1,1	н/о	8/8,0	2/2,0
Парестезии	1/1,1	н/о	4/4,0	н/о
Мукозит	14/15,9	н/о	26/26,0	7/7,0
Токсическое поражение печени	28/31,8	н/о	64/64,0	8/8,0
Частота нежелательных реакций на 1 больного	1,6		2,8	

Аминотрансферазы (АлАТ, АсАТ) являются внутриклеточными ферментами, в наибольших концентрациях находятся в гепатоцитах, клетках скелетной мускулатуры, кардиоцитах. В результате гибели клеток ферменты попадают в кровь, где в норме их активность невелика. Увеличение активности ферментов сыворотки крови коррелирует с выраженностью повреждения клеток в результате воспаления и некроза, проявляясь клинически цитолитическим синдромом. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови повышается при холестазах различного проис-

хождения, включая и токсические/лекарственные поражения печени, предшествуя развитию желтухи. Активность гаммаглутаминтрансферазы (ГГТФ) повышается параллельно увеличению активности щелочной фосфатазы в рамках синдрома холестаза [7, 8, 16].

У больных, получавших реамберин (1-я группа), по окончании терапии сопровождаемая наблюдали улучшение показателей, характеризующих функциональную активность печени, по сравнению с пациентами, не получавшими раствор реамберина. Так, показатели цитолиза и

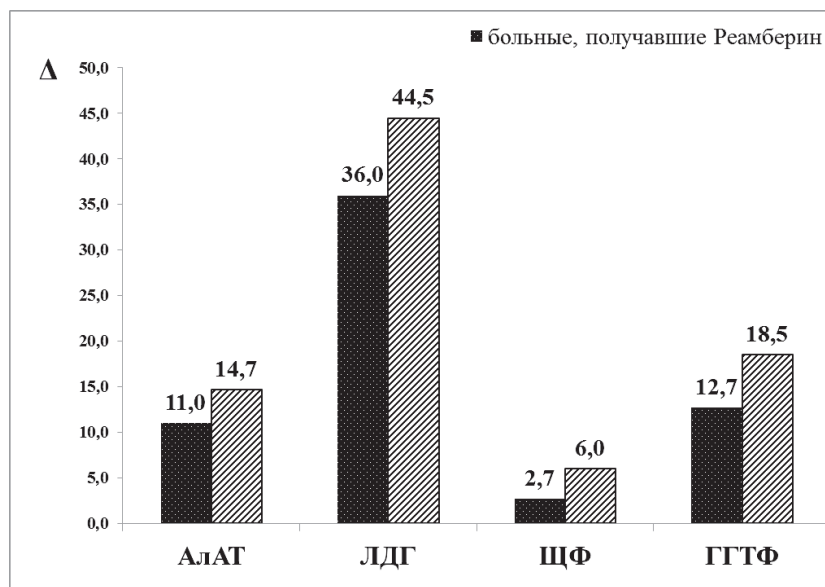


Рис. 1. Индивидуальная динамика активности ферментов у наблюдаемых больных

холестаза превышали таковые пациентов, получавших раствор реамберина, соответственно, на +3,7 ед/мл (по уровню АлАТ) и на 8,5 ед/л по активности ЛДГ, и на 3,3 и на 6,0 ме/мл (по уровню ЩФ и ГГТФ); уровень прямого билирубина превышал на 3,9 мкмоль/л данный показатель больных, получавших раствор реамберина, указывая на преобладание смешанного типа печеночно-клеточной недостаточности (рис. 1).

Проведена сравнительная оценка появления токсических нежелательных реакций у наблюдаемых пациентов сравниваемых групп (табл. 2). Наиболее часто регистрировались токсические реакции со стороны печени (132/70%), диспептические расстройства, поражение желудочно-кишечного тракта (84/44,7%), нарушения со стороны периферической нервной системы (68/36,2%), с одинаковой частотой выявлены артралгические поражения и мукозит (40/21,3%).

У больных 2-й группы, не получавших реамберин, чаще встречались нежелательные токсические реакции (токсичность III-IV ст.) в виде диспептического синдрома, артралгических болей, поражения периферической нервной системы, сердцебиения; у пациентов 1-й группы, получавших препарат, эти реакции не наблюдались. С учетом всех случаев выявленных токсических реакций необходимо отметить их преобладание также у пациентов 2-й группы, не получавших реамберин, причем токсическое поражение печени выявлялось в 2 раза чаще, а расчет частоты нежелательных токсических реакций на одного больного показал их доминирование у пациентов 2-й группы, составив 2,8 против 1,6. Сравнительная оценка развития мукозита, позволяет выявить превалирование пора-

жения слизистых (в первую очередь стоматита) у 40 пациентов, а у 26 больных имело место проявление мукозита тяжелой степени с вовлечением в процесс всех составляющих компонентов ротовой полости с нарушением ряда функций (еда, речь и развитие болевого синдрома). Среди аллергических реакций у пациентов 2-й группы следует выделить повышение уровня эозинофилов и повышение иммуноглобулина Е у одного пациента, а также отек Квинке тоже у одного больного, что потребовало приостановки лечения. У двух больных значительно выраженный астенический синдром не позволил продолжать лечение и проводить сопроводительную терапию.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о том, что реамберин улучшает дезинтоксикационную функцию печени. На фоне лечения реамберинотерапией отмечается улучшение самочувствия, минимизация диспептических расстройств при проведении химиотерапии, что обеспечивает улучшение качества жизни пациентов. В связи с этим, реамберин целесообразно рекомендовать в качестве дезинтоксикационного средства перед назначением химиотерапии и проведением лучевой терапии и на их фоне с целью минимизации негативных последствий воздействия на печень.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Смертность населения России и стран СНГ //Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М. 2010.-Т.21, №2. — С. 87-117.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ. //Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010.-Т. 21, №2. — С. 52-89.

3. Аладин А.С., Васильев Ю.С. Местно-распространенный рак полости рта: стратегия комбинированного лечения //Мат. конф. памяти профессора Г.В. Фалилеева. Москва. 2011.- С. 8-9.
4. Важенин А.В. Эффективность различных схем химиолучевой терапии больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки ротовой полости и ротоглотки //Тез.5 съезда онкологов стран СНГ. Ташкент, 2008. С.154.
5. Джумаев М.Г. Гиперфракционированная лучевая терапия больных местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки органов полости рта.// Опухоли головы и шеи.- 2011. №2.- С.27-30.
6. Заплутанов В.А., Коваленко А.Л., Суханов Д.С. Реамберин: экспериментальные и клинические исследования /Реф. сборник научных работ под редакцией С.В.Оковитого. Санкт-Петербург. 2012.
7. Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. М., 2003. С.30-39.
8. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Проблемы гепатотоксичности при проведении противоопухолевой терапии онкологических заболеваний и методы ее коррекции //Фарматека.-2010.-17.- С.82-90.
9. Моисеенко В.М. Модификация доз цитостатиков с учетом нефро- и гепатотоксичности //Лекции по фундаментальной и клинической онкологии /Под ред. В.М.Моисеенко, А.Ф. Урманчеевой, К.П. Хансона. 2004. С.565-572.
10. Нырклов Б.С. Обоснование принципов управления системой своевременной диагностики рака слизистой полости рта //Автореф. дисс. ...к.м.н. -Воронеж. 2008. -24с.
11. Оболенский С.В. Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. Метод. рекоменд. СПб.- 2003.- 23с.
12. Петров А.Ю., Заплутанов В.А., Бизенкова М.Н. и др. Фармакологическая активность меглюмина натрия сукцината при моделировании повреждения печени различными иницирующими агентами // Фундаментальные исследования 2011.-№10.- С.345-350.
13. Резникова Е.А., Косенок В.К., Нечаева Г.И. Оценка кардиотоксических эффектов химиотерапии рака молочной железы и возможности их коррекции //Экспериментал. и клин. Фармакол. 2010.-№7.-С.36-39.
14. Семин Д.Ю., Медведев В.С., Мардынский Ю.С. и соавт. Органосохранная химиолучевая терапия рака слизистой оболочки полости рта, ротоглотки // Опухоли головы и шеи. 2011.- №2.- С.15-18.
15. Черенков В.Г., Петров А.Б. Онкология. Великий Новгород. 2012. 248с.
16. Шифф Ю. Роль лекарственных препаратов в многофакторных заболеваниях печени. Болезни печени по Шиффу. Москва. 2011.- С.123-125.
17. Эделева Н.В., Якубовская Р.И., Осипова Н.А., Сергеева Т.В. Коррекция клеточного метаболизма у онкологических больных в послеоперационном периоде препаратами антиоксидантного действия. Пособие для врачей. Москва. 2003.-20 с.
18. Buentzel J., Glatzel M., Frohli D. et al. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC) // Radiotherap. Oncol.—2004.—Vol.73 (suppl. 1),- abstr. 716.
19. Falli C., Bolner A., Gava A. et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy—a multicenter randomized trial // Update at 5 years. // Radiotherap. Oncol.—2004.—Vol.73 (suppl. 1).—abstr. 676.
20. Floyd J., Mirza I., Sach B. Hepatotoxicity of chemotherapy.//Semin Oncol -2006. Vol. 33(1).- P.50-67.
21. Waznakula S. Global epidemiology of oral and orofaringeal cancer. //Oral Oncol. -2009. -Vol. 45(4-5). -P.309-316.

*V.M. Ivanov, G.G. Matyakin, O.V. Ivanova,
M.V. Sheikin, M.G. Romantsov*

SUPPORTING THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CANCER OF THE ORAL MUCOSA

The article discusses the practice of detoxication therapy to minimize undesirable toxic effects during chemo- and radiotherapy for locally advanced cancer of the oral mucosa in 88 patients treated with 1.5% solution of reamberine. There were showed a significant improvement in the parameters of the functional activity of the liver as well as general well-being of patients. There were analyzed the main symptoms of the toxicity of chemotherapy and radiation treatment in both groups. Inclusion of solution of reamberine as therapy support to cancer patients who received chemotherapy and radiation treatment for cancer of the oral mucosa allowed reducing the number and severity of toxic complications.