

О.М. Тарасова

Інститут медичної радіології ім.
С.П. Григор'єва АМНУ,
м. Харків

Профілактика ускладнень хемотерапії раку грудної залози та жіночих геніталій альгігелем

Prevention of chemotherapy complications in breast and genital cancer in women using Algigel

Цель работы: Изучить профилактический эффект альгигеля в отношении токсичности химиотерапевтических средств (ХТС) лечения рака груди, тела и шейки матки, яичников по количественной шкале.

Материалы и методы: Исследования проведены в двух рандомизированных группах больных: I – контрольной (26) и II – основной (87). Степень токсичности ХТС оценивали по шкале Yarbrow (1993).

Результаты: Установлено достоверное снижение степени токсичности ХТС лечения рака груди, шейки и тела матки, яичников под влиянием альгигеля по всем изученным критериям, за исключением гепатологических (гематологических, метаболических, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, почечно-мочевых).

Выводы: Альгигель можно рекомендовать к применению в онкологической практике как профилактическое средство для снижения побочных эффектов химиотерапии рака груди и женских гениталий.

Ключевые слова: токсичность химиотерапевтических препаратов, альгигель.

Objective: To study the preventive effect of Algigel as to the toxicity of chemotherapeutic drugs (CTD) in treatments of cancer of the breast, uterine body and cervix, ovaries with the use of quantitative scale.

Material and Methods: The study was performed in two randomized groups of patients: group 1 — the controls (26) and group 2 — study group (87). The degree of toxicity of the CTD was evaluated using Yarbrow scale (1993).

Results: Significant reduction of CTD toxicity degree in cancer of the breast, uterine body and cervix, ovaries in all the studied criteria (hematological, metabolic, cardiovascular, gastrointestinal, urorenal) except hepatologic was observed when Algigel was administered.

Conclusion: Algigel can be recommended for administration in oncology practice as a preventive means to reduce side-effects of chemotherapy for breast and genital cancer in women.

Key words: toxicity of chemotherapeutic drugs, Algigel.

Ускладненням хемотерапії злоякісних новоутворень, їх профілактиці та лікуванню присвячено чимало як зарубіжної, так і вітчизняної літератури [1—6]. У більшості праць із цієї проблеми розглядаються або окремі типи ускладнень (гематологічні, імунологічні тощо), або ж якісно оцінюються загальні ускладнення, що утруднює зіставлення результатів досліджень.

Останнім часом у зв'язку із введенням практики оцінки нових лікарських засобів на основі результатів багатоцентрових клінічних досліджень пропонуються кількісні показники ступеня тяжкості їх побічної дії [6]. Запропоновано кілька шкал ступенів токсичності хемопрепаратів різними дослідницькими групами (SWOG, CALGB, WHO (7)), але найбільш визнаною є шкала за Yarbrow [6], яка узагальнює особливості всіх інших шкал.

Дану роботу присвячено визначенню ступеня профілактичного ефекту вітчизняного препарату «Альгігель» — гелю природного натрію альгініату з бурих морських водоростей при застосуванні його в процесі хемотерапії (ХТ) раку яєчників (РЯ), шийки (РШМ) і тіла матки (РТМ) та грудної залози (РГЗ) за кількісною шкалою.

Методика дослідження

Дослідження проведено на двох рандомізованих групах пацієнтів: I – контрольній (26 осіб) та II – основній (87 осіб). У контрольній групі було 13 хворих на РГЗ, по 4 — на РТМ і РШМ та 5 — РЯ. Основну групу склали 35 хворих на РГЗ, 10 — на РЯ, 14 — на РШМ та 28 — на РТМ.

В обох групах хворих проводили ад'ювантну ХТ за класичними протоколами. При РЯ застосовували циклофосфан по 400 мг внутрим'язово через день (20 днів) з додатковими внутривенними ін'єкціями його по 50 мг на 1-й і 8-й день та платинолу у дозі 100 мг. Рак шийки матки лікували внутривенними ін'єкціями платинолу (або цисплатину) у дозі 100 мг, доксорубіцину 50—70 мг та циклофосфану внутрим'язово у дозі 1000 мг. Залежно від рівня лейкоцитів у периферичній крові хемотерапевтичні засоби (ХТЗ) вводили 1—3 дні протягом тижня. Всього проводили 3 курси лікування. Для терапії РТМ застосовували схеми CMF або CAMF, а РГЗ — CAMF.

Лікування хворих контрольної та основної груп відрізнялося лише призначенням у II групі разом з ХТ альгігелю по 15,0 внутрішньо 3-4 рази на добу впродовж усього терміну лікування.

Ступінь сторонніх ефектів ХТЗ визначали інтегрально наприкінці терміну лікування відповідно до шкали, наведеної у табл. 1.

Результати та їх обговорення

У табл. 2 наведені дані про зменшення ступеня токсичності ХТЗ при лікуванні РГЗ, РШМ, РТМ і РЯ під впливом альгігелю. Гематологічні ускладнення ХТ — це падіння в периферичній крові

Таблиця 1 — Шкала ступенів загальної токсичності хемопрепаратів (за Yarbro J. W., 1993)
The degree of general toxicity of chemotherapeutic drugs (according to Yarbro J. W., 1993)

Показник токсичності	Ступінь				
	0	1	2	3	4
Гематологічні:					
Гемоглобін (г/л)	MH	>100	80–100	65–79	<65
Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	MH	>75	50–74,9	25–49,9	<25
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	$\geq 4,0$	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	<1,0
Гранулоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	$> 2,0$	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	<0,5
Лімфоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	$> 2,0$	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	<0,5
Шлунково-кишкові:					
Нудота	В	Н	Істотне зниження прийому їжі		Неможливість їсти
Блювання	В	1/доб	2–5/доб	6–10/доб	>10/доб
Діарея	В	2–3/доб	4–6/доб або тенезми	7–9/доб, безперервно, жорсткі тенезми	
Слизові:					
Стоматит	В	Безболісні виразки, незначна болісність	Болісна еритема, набряк, але можна їсти	Біль і набряк, завада прийому їжі	Необхідність парентеральної підтримки
Фарингіт, езофагіт	В	Безболісні виразки, незначна дисфагія	Дисфагія, але можна їсти без наркотика	Неможливо приймати тверду їжу	Необхідність парентеральної підтримки
Алопеція	В	Незначна	Певна		
Втрата ваги	<5%	5–9,9%	10–19,9%	>20%	
Печінкові:					
Білірубін	MH		1,5 НР	1,5–3,0 НР	>3,0 НР
Лужна фосфатаза	MH	2,5 НР	2,6–5,0 НР	5,1–20 НР	>20 НР
Серцеві:					
Аритмія	В	Безсимпт., мінуща	Постійна, без лікування	Вимагає лікування	Вимагає невідкладних заходів
Ішемія	В	Неспецифічні Т-зміни	ST- і Т-зміни ішемічного характеру	Біль без інфаркту	Гострий інфаркт
Перикардит	В	Безсимпт.	Симптоми м'які	Потрібен дренаж	Тампонада
Судинні:					
Гіпертензія	БЗ	Безсимпт. або підвищення на 20 мм Hg	Поворотна, >150/100	Вимагає терапії	Гіпертонічний криз
Гіпотензія	БЗ	Ортостатична	Вимагає рідин без госпіталізац.	Вимагає госпіталізації <48 год	Вимагає госпіталізації >48 год
Флебіти	В		Поверхові	Глибокі	Легенева емболія
Набряки	В	1+	2+	3+	4+
Ниркові та сечові:					
Дизурія	В	М'яка	Помірна, без лікування	Значна	
Гематурія	В	Мікро-	Велика, без згустків	Велика, зі згустками	Потрібна трансфузія
Метаболічні:					
Гіонатріємія (мг-екв/л)	БЗ	131–135	126–130	121–125	<120
Гіперкальціємія (мг/л)	БЗ	106–115	116–125	126–135	<135
Гіпокальціємія (мг/л)	БЗ	84–78	77–70	69–61	<60
Гіперглікемія (мг/л)	БЗ	116–160	161–250	251–500	>500
Гіпоглікемія (мг/л)	БЗ	55–64	40–54	30–39	<30
Неврологічні:					
Атаксія	В	Незначна	Тремор, дисметрія	Локомотор. атапія	
Афазія	В	Уривчаста мова	Моторна афазія	Мовчанка	
Головний біль	В	Легкий	Значний, мінущий	Жорсткий	
Дерматологічні:					
Еритема	В	Безсимпт.	Свербляча		
Алергія	В	Пропасниця <38°C	Уртикарія	Бронхоспазм	Анафілаксія
Імундепресія	В	Незначна	Помірна	Жорстка	Загроза життя

Примітки. Вжито такі скорочення: MH — межі норми; В — відсутні; Н — незначні; НР — нормальний рівень; БЗ — без змін.

5-й ступінь ускладнень означає смерть як результат уведення хемопрепарату.

вмісту гемоглобіну, тромбоцитів і лейкоцитів (гранулоцитів та лімфоцитів). Такі прояви токсичності ХТЗ у хворих контрольної групи за частотою і вираженістю були на третьому місці після алопеції та шлунково-кишкових розладів (середній ступінь алопеції, шлунково-кишкових і гематологічних ускладнень $2,90 \pm 0,10$; $2,31 \pm 0,06$ і $1,90 \pm 0,05$ відповідно). Ці три типи проявів токсичності ХТЗ були найбільш значимими у лікованих хворих на РГЗ, РЯ, РТМ і РШМ. При прийомі альгігелю середній ступінь гематологічних і шлунково-кишкових розладів знижувався більш ніж у 4 рази, а алопеції — вдвічі. Відзначено також значне послаблення слизових проявів токсичності ХТЗ (середні значення ступенів їх проявів у контролі й основній групі були відповідно $1,62 \pm 0,05$ і $0,33 \pm 0,01$). Прояви ж метаболічні (гіпонатріємія, гіпокальціємія, гіперглікемія), серцеві (аритмія, прояви ішемії міокарда, перикардит), нирково-сечові (дизурія, гематурія) та судинні (гіпертензія чи гіпотензія, флебіти, набряки) у хворих контрольної групи проявлялися меншою мірою ($1,03 \pm 0,02$; $0,25 \pm 0,02$; $0,30 \pm 0,01$ і $0,56 \pm 0,05$), а позитивний вплив прийому альгігелю на дані критерії токсичності був слабшим і не перевищував 1,5 разу.

Але в усіх групах розглянуті критерії зниження ступеня вираженості реакції на ХТ під впливом альгігелю були статистично вірогідними ($p < 0,05$). І лише печінкові розлади в онкологічних хворих при прийомі альгігелю достовірно не знижувалися ($p > 0,05$). Таким чином, можна стверджувати, що альгігелю властивий широкий діапазон профілактичної дії при ХТ і його можна рекомендувати до застосування в онко-

логічній практиці.

Висновки

Альгігель знижує прояви токсичності хемотерапевтичних засобів при лікуванні раку грудної залози, тіла і шийки матки та яєчників за гематологічними, метаболічними, слизовими, серцево-судинними, шлунково-кишковими і нирково-сечовими показниками.

Література

1. Тарасова О.М. // УРЖ. — 2000. — Т. VIII, вип. 4. — С. 368—371.
2. Хомен В.В., Корытова Л.И., Коврыжкіна Т.А. // Мед. радиол. — 1991. — №2. — С. 22—25.
3. Partridge S.E., GOWDell C.P. // Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 11, №3 — P. 187—189.
4. Glassoni P., Taccini G., Paolorossi F. et al. // J. Pineal. Res. — 1999. — №3. — P. 169—173.
5. Bertuccelli M., Carlei F., Falcone A. et al. // Tumori. — 1997. — Vol. 83, №2. — P. 559—603.
6. Yarbro J. W. The Oncologist's Pocket Guide // WB. Saunders, Philadelphia, 1993.
7. Decission Making in Oncology. Edit. B. Djulbegovic a. D. Sullivan. // Churchill Livindstone, 1993.

Дата находження: 31.07.2001.

Адреса для листування:

Тарасова Оксана Миколаївна,
Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна

Таблиця 2 – Зменшення ступеня токсичності ХТЗ під впливом альгігелю

Reduction of CTD toxicity when Algigel is used

Критерій токсичності	Середні та їх похибки ($\pm m$) ступеня токсичності ХТЗ	
	Контроль	Альгігель
Гематологічні	$1,90 \pm 0,05$	$0,39 \pm 0,01^*$
Метаболічні	$1,03 \pm 0,02$	$0,60 \pm 0,01^*$
Шлунково-кишкові	$2,31 \pm 0,06$	$0,52 \pm 0,01^*$
Печінкові	$1,20 \pm 0,04$	$0,87 \pm 0,07$
Нирково-сечові	$0,30 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,00^*$
Серцеві	$0,25 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,01^*$
Судинні	$0,86 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,02^*$
Слизові	$1,62 \pm 0,05$	$0,33 \pm 0,01^*$
Алопеція	$2,90 \pm 0,10$	$1,42 \pm 0,03^*$

Примітка: * - вірогідна різниця порівняно з контролем при $\alpha = 0,05$