

# Применение препарата глутоксим у больных раком желудка, получающих платиносодержащую химиотерапию

Г.М. МАНИХАС, Н.В. ЖУКОВА

СПБ ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», кафедра онкологии ФПО Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова

## Use of glutoxim in gastric cancer patients receiving platinum-containing chemotherapy

G.M. MANIKHAS, N.V. ZHUKOVA

City Clinical Oncology Dispensary; Department of Oncology, I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

Проведен анализ эффективности профилактики осложнений химиотерапии (цисплатин + 5-фторурацил) у больных, оперированных по поводу рака желудка. Все пациенты ( $n=51$ ) были разделены на 2 группы в зависимости от применения гемоиммуностимулирующей терапии (глутоксим). Оценивались гематологические осложнения. Выявлено, что применение глутоксима вызывает уменьшение частоты глубокой нейтропении в 1,8 раза и тромбоцитопении в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой.

*Ключевые слова:* рак желудка, осложнения химиотерапии, глутоксим.

The effectiveness of prevention of complications due to chemotherapy (cisplatin + 5-fluorouracil) was analyzed in patients operated on for gastric cancer. All the patients ( $n=51$ ) were divided into 2 groups depending on the use of hemoimmunostimulation therapy (Glutoxim). Hematological complications were evaluated. It was revealed that use of Glutoxim reduces frequency of severe neutropenia by 1.8 times and frequency of thrombocytopenia by 1.6 times in comparison with the control group.

*Key words:* gastric cancer, chemotherapy complications, Glutoxim.

Рак желудка занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности как в мире, так и в России. Основная часть впервые зарегистрированных случаев приходится на III—IV стадию заболевания [3, 5, 7]. Несмотря на развитие химиотерапии, использование новых цитостатиков и таргетной терапии, успехи лечения диссеминированных форм рака желудка остаются крайне скромными, выживаемость таких больных не превышает 8—12 мес. Поэтому основные попытки улучшить результаты лечения больных раком желудка должны предприниматься на более ранних сроках с применением комплексных методов [1, 8].

Основным методом лечения рака желудка остается хирургический. Однако становится очевидным, что одного только хирургического вмешательства недостаточно. Учитывая высокую смертность в течение первого года, ведутся разработки по увеличению безрецидивной и одногодичной выживаемости [10, 14]. В настоящее время в лечении рака желудка III—IV M0 стадии отдается предпочтение комбинированному и комплексному подходу, включающему химиотерапию, лучевую терапию или их комбинацию [11]. Существует много мнений в разных странах, но единых выводов нет. В европейских клиниках отдают предпочтение периоперационной химиотерапии [9]. В США стандартом является дополнение хирургического лечения химиолучевой терапией [12]. В Восточной Азии применяют адьювантную химиотерапию фторпиримиди-

нами [13]. Таким образом, повсеместно преобладает выбор в пользу комплексного подхода.

Проведение полихимиотерапии сопровождается широким спектром побочных реакций, существенно ухудшающих качество жизни и имеющих дозолимитирующий характер. Принимая во внимание, что все противоопухолевые препараты, в том числе и препараты платины в комбинации с фторпиримидинами, обладают токсичностью в той или иной степени, чрезвычайно важной остается проблема поддерживающего лечения онкологических больных, получающих цитостатическую терапию, за счет профилактики осложнений. К моменту начала химиотерапии пациенты, оперированные по поводу рака желудка, чаще всего ослаблены как основным заболеванием, так и проведенным хирургическим лечением. Принципиальное значение для таких больных имеет снижение токсичности лечения при сохранении эффективности, что является основой актуальности нашего исследования. В последние годы значительно расширен спектр рекомендуемых профилактических мер, обеспечивающих безопасность и переносимость химиотерапевтического лечения. Изучено влияние профилактической противоэметогенной терапии, применение колониестимулирующих факторов (КСФ). Однако поиск новых средств снижения токсичности химиотерапии по-прежнему актуален.

Наше внимание привлекли исследования применения в качестве сопроводительной терапии окисленного

© Коллектив авторов, 2012

© Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2012

*Onkologiya (Mosk) 2012; 1: 44*

*Манихас Георгий Моисеевич* — д-р мед. наук, профессор, зав. каф. онкологии, гл. врач Городского клинического онкологического диспансера; 198225 Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

## Характеристика больных местно-распространенным раком желудка

Характеристика больных	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=26)	p
Средний возраст, годы	56±1,7 (37–67)	58±1,3 (39–70)	0,5
Пол:			
женщины	16 (64%)	12 (46%)	0,2
мужчины	9 (36%)	14 (54%)	
Вид операции:			
гастрэктомия	19 (76%)	13 (50%)	0,1
субтотальная резекция желудка	6 (24%)	13 (50%)	
Стадия опухолевого процесса:			
II	5 (20%)	2 (8%)	0,2
IIIА	6 (24%)	10 (38%)	0,3
IIIВ	4 (16%)	8 (31%)	0,2
IV (M0)	10 (40%)	6 (23%)	0,3

глутатиона — фармакологического аналога естественно-го метаболита, биологически активного соединения. Сообщения в литературе свидетельствуют об определенных успехах применения данного препарата в онкологической практике [2, 4, 6]. Применение глутоксима в качестве сопровождения химиотерапевтического лечения рака желудка не изучено.

## Материалы и методы

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния глутоксима на гематологическую токсичность при проведении комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины пациентам, оперированным по поводу рака желудка без признаков диссеминации.

В работе использованы данные о 51 пациенте, получавшем стационарное и амбулаторное лечение в отделении химиотерапии Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, на базе кафедры онкологии ФПО Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова в период с 2009 по 2011 г.

Критерии включения пациентов в исследование:

- морфологически (гистологически) подтвержденный рак желудка;
- II–IV стадия болезни (любая T любая N M0);
- проведенное оперативное лечение (резекция желудка или гастрэктомия);
- отсутствие предшествующей лучевой и химиотерапии;
- общее состояние больных по шкале ECOG 0–1;
- возраст от 18 до 70 лет;
- ожидаемая продолжительность жизни более 12 нед;
- согласие больного на участие в исследовании;
- показатели периферической крови (лейкоциты  $\geq 3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы  $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $\geq 100 \text{ г/л}$ ).
- показатели функции печени и почек (трансаминазы менее  $1,25 \times$  верхней границы нормы, креатинин менее  $115 \text{ мкмоль/л}$ ).

Все пациенты получали химиотерапию по схеме: цисплатин в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в 1-й день на фоне пре- и постгидратации; 5-фторурацил в дозе  $750 \text{ мг/м}^2/\text{день}$  внутривенно 100-часовая инфузия.

Антиэметическая терапия — стандартная. Циклы химиотерапии повторяли с интервалом 21 день.

Все пациенты ( $n=51$ ) были разделены на 2 группы в зависимости от применения гемоиммуностимулирующей терапии как метода профилактики осложнений химиотерапии рака желудка: 1-я группа (с включением в схему лечения препарата глутоксим) — 25 пациентов, 2-я группа (контрольная) — 26 пациентов.

Для снижения гематотоксичности использовали препарат «Глутоксим», зарегистрированный ЗАО «ФАРМА ВАМ». Глутоксим — фармакологический аналог естественного метаболита, биологически активного соединения — окисленного глутатиона, важнейшего клеточного эффектора системы редокс-регуляции клеточных функций. По современной классификации относится к группе продуктов пептидной природы, иммуностимулирующим средствам. Глутоксим сенсibiliзирует рецепторы к действию эндогенных биорегуляторов, например, эритропоэтина, КСФ, подавляет активность механизмов множественной лекарственной резистентности, связанной с Р-гликопротеином. Иными словами, глутоксим обладает рядом фармакологических эффектов, востребованных при проведении химиотерапии.

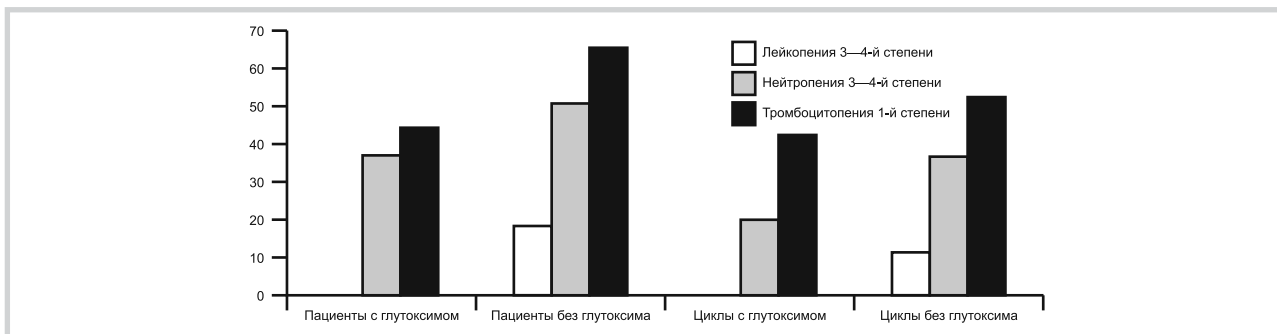
Схема применения глутоксима стандартная: за 1 ч до начала введения химиопрепаратов внутримышечно вводилось 2 мл 3% раствора для инъекций. Дальнейшие введения препарата осуществлялись на 2-й день химиотерапии и далее через день до начала следующего цикла химиотерапии.

Оценка гематологической токсичности проводилась в соответствии с критериями ВОЗ в версии CTC-NCIC от 2002 г. Клинический анализ периферической крови у пациентов в каждой группе проводился в 1, 8, 15 и 22-й дни каждого цикла химиотерапии.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице.

В 1-й группе (с глутоксимом) за все время лечения 25 пациентов получили 95 циклов химиотерапии (в среднем 3,8 цикла на пациента), гематологическая токсичность была оценена по результатам 72 циклов. Во 2-й группе (контрольной) 26 пациентов получили 81 цикл химиотерапии (в среднем 3,1 цикла на пациента), оценены 56.

Сводные данные по всем больным показали статистически достоверные различия между показателями ней-



**Частота возникновения лейкопении 3—4-й степени, нейтропении 3—4-й степени и тромбоцитопении 1-й степени при проведении химиотерапии пациентам местно-распространенным раком желудка.**

тропении, лейкопении, тромбоцитопении в группах сравнения (рисунок). Это проявлялось в уменьшении частоты возникновения лейкопении 3—4-й степени (по ВОЗ) по числу циклов (0% против 11% в группе сравнения) и по числу пациентов (0% против 19%); нейтропении 3—4-й степени (по ВОЗ) — в 1,8 раза по числу циклов (21% против 38% в группе сравнения) и в 1,4 раза по числу пациентов (38% против 52% в группе сравнения); тромбоцитопении 1-й степени — в 1,6 раза по числу циклов (33% против 54% в группе сравнения) и в 1,5 раза по числу пациентов (46% против 67% в группе сравнения).

При токсичности 2—4-й степени цикл химиотерапии откладывался до нормализации показателей. Случаев фебрильной нейтропении в обеих группах зарегистрировано не было, КСФ не применялись. Редукций доз цитостатиков не было. Побочные эффекты у пациентов исследуемой группы зарегистрированы не были.

## Выводы

1. Применение глутоксима у пациентов местно-распространенным раком желудка, получавших химиотерапевтическое лечение с включением в схему цисплатина и 5-фторурацила, вызывает уменьшение частоты глубокой нейтропении в 1,8 раза и тромбоцитопении в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой.

2. Способность глутоксима опосредованно влиять на гемопоэз позволяет рассматривать его в качестве перспективного средства профилактики и лечения различных вариантов цитопении, так как он не нарушает физиологических механизмов стимуляции кроветворения и сокращает расход дорогостоящей сопроводительной терапии, позволяя оставить в качестве препаратов резерва лекарственные формы эритропоэтина, КСФ, тромбопоэтина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Миндра Н.В., Зубрихина Г.Н. Изучение гемостимулирующих свойств препарата глутоксим у больных НМРЛ, получающих цитостатическую химиотерапию. В кн.: Тезисы докладов X национального конгресса «Человек и лекарство». М 2003; 489.
2. Горбунова В.А., ред. Лекарственное лечение рака желудка и колоректального рака. Горбунова В.А., Бесова Н.С., Бредер В.В. и др.; 2-е изд. М: Литера, 2011; 98—145.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20: 3, прил. 1: 8—17; 91—100.
4. Манихас Г.М., Филатова Е.И., Былинская Е.Н. и др. Применение препарата глутоксима при сочетанной лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки. Рос онкол журн 2008; 1: 23—28.
5. Мерабишвили В.М., Шербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году. Ежегодник популяционного ракового регистра. СПб 2010; 16: 31—35.
6. Смирнов А.И., Кожемякин Л.А., Левашев Ю.Н., Орлов С.В. Серосодержащие олигопептиды в лечении больных немелкоклеточным раком легких. В кн.: Третья ежегодная российская онкологическая конференция. СПб 1999; 140—141.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России 2011; 4—5, 13—15, 130—137.
8. Bittoni A., Maccaroni E., Scartozzi M. et al. Chemotherapy for locally advanced and metastatic gastric cancer: state of the art and future perspectives. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010; 14: 4: 309—314.
9. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.H. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355: 1: 11—20.
10. Fujisaki S., Takashina M., Tomita R. et al. Improvements in quality of life and survival of patients with T4 gastric cancer which invaded organs after multivisceral resections through the extension of palliative gastrectomy and post-operative chemotherapy. Gan To Kagaku Ryoho 2006; 33: 12: 1881—1884.
11. Jain V.K., Cunningham D., Chau I. Preoperative and postoperative chemotherapy for gastric cancer. Surg Oncol Clin N Am 2012; 21: 1: 99—112.
12. MacDonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Eng J Med 2001; 345: 10: 725—730.
13. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T. et al., ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2007; 357: 18: 1810—1820.
14. Zhang X.F., Huang C.M., Lu H.S. et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2613 patients. World J Gastroenterol 2004; 10: 23: 3405—3408.

Поступила 20.03.2012