

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРНИТОКСА (L-ОРНИТИН-L-АСПАРТАТА) В ПРАКТИКЕ ОТДЕЛЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ВИННИЦКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ



И. В. Мацшевская

Адрес:
Мацшевская Ирина Васильевна
заведующая отделением химиотерапии
ВОКОД, Винница, ул. Хмельницкое Шоссе, 84

Ключевые слова: химиотерапия, токсичность, гипербилирубинемия, гиперферментемия, L-орнитин-L-аспартат.

Проанализировано применение препарата ОРНИТОКС (L-орнитин-L-аспартат). Отмечена быстрая нормализация биохимических показателей у 115 пациентов, имеющих нарушение функции печени и почек I–II степени по критериям NCI CTC.

Поражения печени, связанные с применением лекарственных средств, составляют около 10% всех побочных реакций организма больного. Учитывая этот немаловажный фактор, необходимо подчеркнуть, что пациенты онкологического профиля представляют собой особый контингент больных. Данное обстоятельство обусловлено несколькими причинами:

- латентным течением опухолевых поражений печени;
- токсическим воздействием полихимиотерапии (ПХТ);
- глубокой иммуносупрессией, обусловленной как самой опухолью, так и лечением;
- часто неадекватной трактовкой клинической симптоматики и клинико-лабораторных показателей на фоне инфицирования вирусами гепатитов.

Печень является главным органом метаболизма человеческого организма с более чем 70 функциями, которые обеспечиваются процессами, происходящими в клетках печеночных долек. Все это и функциональное расположение печени как барьера между кишечником и кровотоком делает печень особенно чувствительной к повреждениям [3, 4, 5]. Развитие опухолевого процесса в организме сопровождается нарушением всех видов метаболизма. Одной из основных причин структурно-функциональных нарушений гепатоцитов является синдром эндотоксикоза, развивающийся в результате опухолевой интоксикации, присоединяющихся бактериальных и вирусных инфекций, а также массивного

лизиса опухолевой ткани в ответ на введение противоопухолевых препаратов [6]. Печень является и тем органом, где метаболизируется большинство цитостатиков. В литературе накопилось значительное количество данных, демонстрирующих участие монооксигеназ печени в их метаболизме [7]. Снижение эффективности этой ферментной системы приводит к увеличению токсичности цитостатиков. Негативной стороной использования противоопухолевых препаратов является и то, что большинство из них обладает низкой селективностью действия, что обуславливает возникновение побочных эффектов и ограничивает достижение максимального лечебного эффекта.

Следует отметить, что цитостатики могут во много раз усиливать чувствительность к эндотоксину. Поскольку возможность выведения вредных для печени веществ в этих условиях достаточно проблематична, противоопухолевые агенты могут оказать кумулятивное токсическое действие на ее функциональное состояние [14, 15].

Разработана следующая коррекция доз цитостатиков в зависимости от сохранности функции печени [1, 2].

1. Уменьшение дозы антрациклинов на 50%, прочих цитостатиков — на 25% при повышении уровня общего билирубина в 1,26–2,5 раза, трансаминаз — в 2–5 раз.

2. Снижение дозы антрациклинов на 75%, прочих цитостатиков — на 50% при повышении уровня общего би-

лирубина в 2,6–5 раз, трансаминаз — в 5,1–10 раз.

3. При сохраняющемся дальнейшем отклонении лабораторных показателей от нормального уровня рекомендуется прекращение противоопухолевой терапии.

Частота встречаемости вирусных гепатитов В и С до начала лечения гемобластоза составляет 5,9%, в период ремиссии после проведения ПХТ — 18,5%, а в отдаленный период лечения — 72%, причем в 38% случаев для последней группы пациентов — в фазе репликации вируса [11, 12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2010 г. в отделении химиотерапии ВОКОД проведено 3320 циклов химиотерапии (табл. 3). В ряде случаев проведение химиотерапии лимитировалось нарушением функции печени и почек: первичным, вызванным токсическим воздействием опухоли, и вторичным, после проведения первых циклов химиотерапии, так как большинство антинеопластических лекарственных средств (АЛС) могут вызывать серьезные побочные реакции, в том числе гепато- и нефротоксичные [8, 9].

В исследовании участвовало 115 больных, которые были разделены на 3 группы (табл. 1). Пациенты 1-й группы не имели исходного нарушения функции печени или почек. В анамнезе у них были вирусные, токсические, алкогольные гепатиты.

Таблица 1 Разделение больных по группам

Группы	Абсолютное число	%
1-я	13	11,3%
2-я	58	50,4%
3-я	44	38,3%
Всего	115	100%

2-я группа пациентов с III–IV стадией заболевания с рецидивами или метастазами первичного процесса (табл. 2), с нарушениями функции печени, почек (гипербилирубинемиями, гиперферментемиями, повышением уровня креатинина в сыворотке крови, снижением клиренса креатинина) до начала химиотерапии. 3-я группа — пациенты, у которых проводимая ранее химиотерапия вызывала гиперферментемию, гипербилирубинемию, повышение креатинина сыворотки крови.

Наиболее широко использовались препараты платины, антрациклины, таксаны (см. табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из табл. 4 видно, что в 1-й группе отмечалось повышение аланинаминотрансферазы (АлАТ) у 15% пациентов; во 2-й группе билирубин был повышен у 15,5% пациентов, АлАТ — у 100%, аспаратаминотрансфераза (АсАТ) — у 91%, креатинин — у 36%; в 3-й группе билирубин был повышен у 33,3%; АлАТ

повышена у 100%, АсАТ — у 65,9%, креатинин — у 34,9% больных.

У большинства пациентов имела место I степень токсичности согласно критериям NCI CTC.

Для коррекции показателей крови больным был назначен ОРНИТОКС (L-орнитин-L-аспартат) в дозе 10,0 г/сут в/в капельно на 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы на протяжении 7–10 дней [10, 13].

Как правило, показатели крови снижались до нормы у большинства пациентов после 5–7 инфузий.

Группу обследуемых составили 115 больных. В 1-й группе пациентов показатели билирубина и АлАТ нормализовались у всех больных. Во 2-й группе билирубин нормализован у 8 больных, у 1 больного II степень токсичности перешла в I степень; АлАТ нормализовалась у 52 больных, у 6 сохранились показатели, характерные для I степени токсичности; АсАТ нормализовалась у всех пациентов; креатинин нормализовался у 18 пациентов, у 3 сохранилась I степень токсичности. У 3-й группы пациентов билирубин нормализовался у всех больных; АлАТ нормализовалась у 30 пациентов, у 3 сохранилась I степень токсичности; АсАТ нормализовалась у 27 больных, у 2 сохранилась I степень токсичности; креатинин нормализован у всех пациентов.

Препарат ОРНИТОКС в дозе 10–20 г/сут применялся внутривенно капельно в течение 8–14 дней (в дни кондиционирования и в период после химиотерапии).

Впоследствии больных переводили на прием ОРНИТОКС Гранулы (1 па-

кетик 2 раза в день). На последующих циклах химиотерапии контролируемые показатели оставались в норме.

Препарат во всех случаях хорошо переносился, не отмечалось побочных реакций.

Можно отметить, что улучшилось общее состояние больных, уменьшились проявления астенического синдрома, другие проявления токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт.

ВЫВОДЫ

ОРНИТОКС достаточно эффективен у онкологических больных с нарушением функции печени при проведении химиотерапии.

ОРНИТОКС нормализует показатели креатинина, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови.

Применение ОРНИТОКСа у больных с нарушением функции печени позволяет эффективно проводить химиотерапию согласно протоколам (с соблюдением доз и сроков введения).

Кроме того, ОРНИТОКС участвует в процессах энергетического обмена, проходящих в митохондриях. За счет этого повышается энергетическое обеспечение ткани, улучшается общее состояние больных, уменьшаются проявления астенического и диспептического синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богущ Е.А. (1997) Снижение гепатотоксичности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции монооксигеназа печени. Автореф. на соискание канд. мед. наук, М.
2. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Колмейцев О.А. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных. Государственное

Таблица 2 Распределение больных, включенных в исследование, по стадиям и нозологиям

Нозология	I–II стадия	III стадия	IV стадия	Рецидивы и метастазы первичного процесса
Рак молочной железы (n=31)	4	5	10	12
Рак яичников (n=23)	4	13	4	2
Рак желудка (n=12)	2	3	2	5
Рак ободочной и прямой кишки (n=19)	2	7	4	6
Рак бронхов и легких (n=6)	1	–	2	3
Лимфома Ходжкина (n=9)	–	4	4	1
Неходжкинская злокачественная лимфома (n=15)	–	6	4	5
Всего	13	38	30	34
	11,3%	33%	26%	29,6%

Таблица 3 Используемые схемы химиотерапии

Нозологии	I–II стадия	III стадия	IV стадия	Прогрессирование заболевания или метастазирование
Рак молочной железы (n=31)	CMF, CA	CA, CAF, PA	PA, CAF, MMM	PA, Винорельбин, Кселода
Рак яичников (n=23)	CP, ce	TC, TP, CP, ce	TC, TP	GP, VP
Рак ободочной и прямой кишки (n=19)	5Fu/Lv (режим Мейо)	FOLFOLX-6 FOL FIRJ	XELOX FOL FIRI	Кселода, XELOX, FAFOX-6
Рак желудка (n=12)	ELF	ELF ECF	IP DCF	DCF ELF ECF
Неходжкинская злокачественная лимфома (n=15)	-	CHOP-21 CHOEP-21	CHOP-21 CHOEP-21 FMP	COP-BLEO FMP
Лимфома Ходжкина (n=9)	P	BEACOPP ABVD	BEACOPP	BEACOPP ICE
Рак бронхов и легких (n=6)	EP	-	PC, GC	PC, GC, GP

Таблица 4 Распределение больных, включенных в исследование, в зависимости от степени токсичности химиотерапии (NCI CTC)

Группы больных	Уровень билирубина					Уровень АлАТ, ммоль/л					Уровень АсАТ, ммоль/л					Уровень креатинина сыворотки, ммоль/л				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
	ВГН	<1,5	1,5-3,0	>3,0-10,0	>10	ВГН	<2,5	2,6-5,0	5,120,0	>20,0	ВГН	<2,5	2,6-5,0	5,0-20,0	>20,0	ВГН	<1,5	1,5-3,0	3,1-6,0	>6,0
	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН	ВГН
1-я группа (n=13)	13	-	-	-	-	11	2													
2-я группа (n=58)	49		1	-	-	-	33	25	1	-	5	29	24	-	-	37	21	-	-	-
3-я группа (n=44)	33	11	-	-	-	-	31	2	-	-	4	28	1	-	-	18	15	-	-	-

Креатинин: 44–115 $\mu\text{mol/L}$; билирубин: 5,1–20,5 $\mu\text{mol/L}$; АлАТ: 6,3–42 U/L; АсАТ: 6,3–28 U/L

*ВГН – верхняя граница нормы

Учреждение Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва.

3. Гершанович М.Л. (1982) Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М., Медицина, 224 с.

4. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. (1986) Общие механизмы токсического действия. Л., Медицина, 279 с.

5. Городецкий В.М. (1998) Осложнения противоопухолевой терапии. Гематология и трансфузиология, 1: 11–15.

6. Горожанская Э.Г., Ларионова В.Б., Зубрихина Г.Н. и др. (2001) Роль глутатионзависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях. Биохимия, 66 (2): 273–278.

7. Ивашкин В.Т. (1998) Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. Современные аспекты мембранной терапии печени. М.: 5–8.

8. Клиническая онкогематология. Волкова М.А. (ред.) (2001) М., Медицина, 572 с.

9. Майер К.П. (1999) Гепатит и последствия гепатита. М., Медицина, 423 с.

10. Подымова С.Д., Надинская М.Ю., Буевров А.О., Богданов А.Н. (1996) Печеночная энцефалопатия: применение препарата ГЕПА-МЕРЦ и методы контроля его эффективности. Российский гастроэнтерологический журнал, 1: 45–49.

11. Поспелова Т.И. (1998) Клинико-функциональные и метаболические особенности поражения печени при некоторых формах гемобластозов.

Автореферат на соискание уч. степени д-ра мед. наук, Новосибирск.

12. Arico M., Maggiore G., Silini E. et al. (1994) Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Blood, 9 (84): 2919–2922.

13. Banko G., Zollener H. (1985) Does ornithine stimulate carbamoylphosphat? Int.J.Biochem., 17: 503–507.

14. Beli A.T. (1992) Hepatic encephalopathy. In Kaplowitz N. (ed.): Liver and Biliary Diseases. Williams & Wilkins, Baltimore, p. 552.

15. Egberts E.H., Schomerus H., Hamster W., Jurgens P. (1985) Branched chain amino acids in the treatment of latent ponosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled crossover study. Gastroenterology, 88: 887–895.

Досвід використання ОРНІТОКСУ (L-орнітин-L-аспартату) у практиці відділення хіміотерапії Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру для оптимізації проведення хіміотерапії

I.V. Mačyshevskaya

Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

Резюме. Проаналізовано застосування препарату ОРНІТОКС (L-орнітин-L-аспартат). Відзначено швидку нормалізацію біохімічних показників у 115 пацієнтів, які мають порушення функції печінки і нирок I–II ступеня за критеріями NCI CTC.

Ключові слова: хіміотерапія, токсичність, гіпербілірубінемія, гіперферментемія, L-орнітин-L-аспартат.

Experience for the use of ORNITOKS (L-ornithine-L-aspartate) in practice of department chemotherapy of regional Vinnitsry clinical oncological center for chemotherapy

I.V. Matsyshevskaya

Regional Vinnitsry clinical oncological center

Summary. Analyzed by use of the drug ORNITOKS (L-ornithine-L-aspartate). Marked by rapid normalization of biochemical parameters in 115 patients with abnormal liver function and kidney I–II century by NCI CTC criteria.

Keywords: chemotherapy toxicity, hyperbilirubinemia, hyperenzymemia, L-ornithine-L-aspartate.