

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ “ЭНОАНТА” ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АНЕМИЙ У
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
(КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

Банахевич Н.В.¹, Олійниченко Г.П.¹, Соляник Г.И.²

(Киевская городская онкологическая больница (1),

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии

им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины, Киев (2)

Ключевые слова: полифенолы, опухоли, лечение, цисплатин, гемоглобин

Ключові слова: поліфеноли, пухлини, лікування, цисплатин, гемоглобін

Key words: polyphenols, tumors, Cisplatinum, treatment, hemoglobine

Резюме

***Використання “Еноанту” для корекції анемії у онкологічних хворих
(клінічні дослідження)***

Банахевич Н.В., Олійниченко Г.П., Березецька Н.М., Соляник Г.І

Наші попередні експериментальні дослідження показали, що харчовий концентрат поліфенолів винограду “Енант” на фоні цитотоксичної терапії проявляє гемопротекторні властивості та значно стимулює еритроїдну гілку кровотворення. Перший курс хіміотерапії було проведено при рівні гемоглобіну у хворих 89.9 ± 1.5 г/л. Перед наступним курсом протипухлинної хіміотерапії хворі отримали “Еноант” (сумарна доза поліфенолів винограду – 5 г), що призвело до статистично достовірного підвищення рівня гемоглобіну на 20%, який на початку наступного курсу становив 104.4 ± 5.5 г/л. Це дало змогу провести протипухлинну хіміотерапію без затримки та в повному обсязі. Проведені дослідження показали, що “Еноант” є ефективним, безпечним та дуже добре сприйнятим пацієнтами стимулятором еритропоезу, що дозволяє рекомендувати його для широкого застосування при лікуванні онкологічних хворих з анеміями різного генезу.

Summary

Using “Enoant” for correction of anemia in patients with tumors: clinical study

Banakhevich N.V., Olinichenko G.P., Berezetska N.M, Solyanik G.I.

Our preliminary experimental study showed that food concentrate of grape polyphenols “Enoant” provided significant protective effect on Cisplatin-induced hemotoxicity increasing a red blood cell production. The first course of cancer chemotherapy was made when the hemoglobin level reached 89.9 ± 1.5 g/l. Before next schedule of anticancer treatment the patients received “Enoant” (total dose of grape polyphenols was 5 g), that resulted in more than 20% increase of hemoglobin level ($p < 0.05$) up to 104.4 ± 5.5 g/l. Using of “Enoant” gave the possibility to carried out the cancer chemotherapy treatment in time and without any dose reduction. The obtained results showed that “Enoant” is effective, safe and good accepted by patients stimulator of erythropoiesis, that allows to recommend it for wide application in therapy of cancer patients with anemia of different genesis.

Введение

Среди хронических болезней человечества онкология занимает второе место в мире по смертности (после сердечно-сосудистых заболеваний). Основная стратегия лечения онкологических больных в прошлом веке была направлена на полное излечение, т.е. на полную деструкцию первичной опухоли. Такая стратегия однозначно определяла и направленность научных исследований, в рамках которых создавались противоопухолевые препараты преимущественно цитотоксического действия. Основная мишень действия таких препаратов – опухолевая клетка. Основная цель – убить эту клетку любой ценой [6]. Переход в третье тысячелетие характеризовался формированием новой идеологии, в рамках которой на первое место выходит увеличение продолжительности жизни в сочетании с улучшением качества жизни онкологических больных [8]. Такие существенные изменения в стратегии лечения онкологических больных обусловлены как низкой эффективностью противоопухолевой терапии при лечении местно-распространенных и диссеминированных форм злокачественных новообразований, так и высокой степенью токсичности противоопухолевой терапии в отношении нормальных органов и тканей.

Известно, что спектр токсических проявлений противоопухолевой терапии очень широк (ВОЗ классифицируют более 20 видов побочных действий противоопухолевой химио- и лучевой терапии), а степень проявлений может быть очень значительной. Все осложнения цитотоксической терапии снижают качество

жизни, а некоторые из них (такие как гемотоксичность, нефротоксичность и кардиотоксичность) представляют непосредственную угрозу для жизни пациента. Такая особенность противоопухолевой терапии ставит вопрос о поиске новых фармакологических средств - протекторов для профилактики и борьбы с ее токсическими проявлениями.

В последнее время большое внимание в мире уделяется полифенолам винограда как реальным кандидатам на роль протекторов гематотоксичности и нефротоксичности противоопухолевой терапии [9]. Доклиническими исследованиями, проведенными в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им.Р.Е.Кавецкого НАН Украины, было показано, что пищевой концентрат полифенолов винограда «Эноант», значительно снижает гемотоксичность и нефротоксичность противоопухолевого препарата Цисплатин [1]. При этом наиболее значительное протекторное и стимулирующее действие «Эноант» оказывал на эритроидную ветвь кроветворения, что указывает на возможность использования этого концентрата для коррекции анемий, возникающих у онкологических больных.

Следует отметить, что анемия у онкологических больных возникает как вследствие развития опухолевого процесса, так вследствие проведения противоопухолевой терапии. Частота встречаемости анемии у первичных онкобольных составляет порядка 30% [3,7]. При этом наличие анемии ухудшает качество жизни больных и лимитирует проведение адекватной и эффективной противоопухолевой терапии, что увеличивает относительный риск смертности среди онкологических больных на 65%.

Сама противоопухолевая терапия индуцирует анемию более чем у 60% пациентов. Однако, несмотря на то, что анемия представляет серьезную угрозу жизни больных, своевременное выявление и эффективная терапия может устранить анемические проявления и тем самым улучшить качество жизни онкологических больных и увеличить продолжительность их жизни [4]. Спектр препаратов, используемых в мировой клинической практике для коррекции анемий, не очень большой. Преимущественно это эритропоэтины и железосодержащие препараты [2]. Поэтому поиск новых агентов для коррекции анемий является актуальным в онкологии.

В этой связи целью работы была клиническая апробация использования пищевого концентрата «Эноант» для коррекции анемий различного генеза у онкологических больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 онкологических больных, которые на момент госпитализации имели симптомы анемии, основным критерием которой был уровень гемоглобина ниже 90 г/л. Причиной госпитализации было проведение противоопухолевой полихимиотерапии (ПХТ). 80 % больных были женщины и 20 % - мужчины. Средний возраст составлял 50 ± 2.6 лет. Распределение больных по спектру онкопатологии был следующим: 35 % - рак молочной железы, 30 % - онкогинекология, 15 % - лимфомы, и у остальных - единичные случаи рак легкого, рак прямой кишки, рак щитовидной железы и рак яичка.

30 % пациентов были первичными больными и, следовательно, анемия у них была вызвана развитием опухолевого процесса.

Длительность онкозаболевания у 70 % больных составила в среднем 29 ± 6 месяцев. Анемические симптомы у этой группы пациентов были обусловлены как развитием опухолевого процесса, так и проводимой цитотоксической терапией. Так 93 % этих больных до начала исследования получили в среднем 6.5 ± 1.3 курсов ПХТ, включающую преимущественно антрациклиновые антибиотики и платинусодержащие препараты. 50 % больных подвергались лучевой терапии.

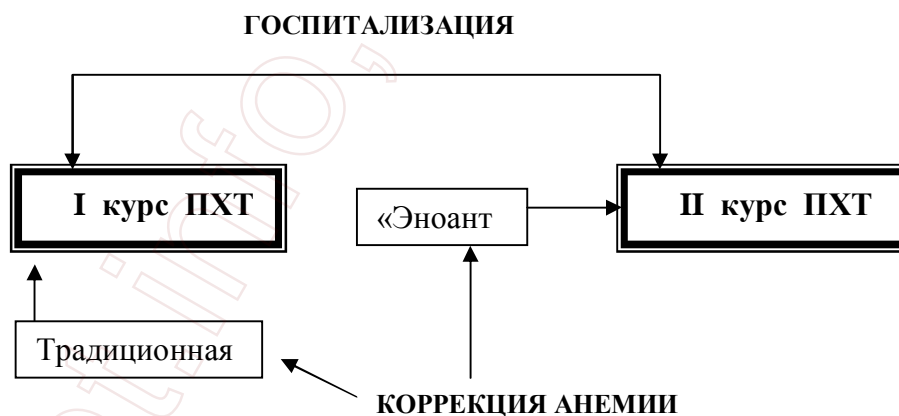


Рис. 1 Структура клинических исследований

Структура клинических исследований представлена на Рис.1. При первой госпитализации больным проводилась (традиционная) коррекция анемии, которая включала применение железосодержащих препаратов венофер и фенотек (80 %

пациентов) и введение эритропоэтина рекормон (20 % больных). Все больные в процессе ПХТ находились на белково-витаминной диете. Курс ПХТ при первой и второй госпитализации начинали только при уровне гемоглобина у больных выше 90 г/л. В промежутке между первой и второй госпитализацией, интервал между которыми полностью определялся режимами ПХТ и составил 21-28 дней, больные получали Эноант (суммарная доза - 250 мл) по 5 мл 3 раза в день в течение 17 дней, начиная с 4 дня после окончания ПХТ. В процессе исследования на момент госпитализации больных, перед началом ПХТ и на 3 день после ее окончания осуществлялся мониторинг за общим состоянием больных, показателями общего и биохимического анализа крови (включая анализ коагулограммы). После окончания каждого курса ПХТ анализировались осложнения противоопухолевой терапии.

Статистический анализ проводили с помощью дескриптивных статистических методов и критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В рамках международной классификации уровень гемоглобина 90 г/л относится к умеренно выраженным симптомам анемии [5]. Между тем в онкологической практике этот уровень определен как минимальный уровень, позволяющий проводить противоопухолевую цитотоксическую терапию онкологических больных. Все больные, включенные в исследования на момент первой (в рамках исследования) госпитализации имели уровень гемоглобина ниже минимального. В среднем на группу этот показатель составлял 85.8 ± 0.8 г/л (Рис.2). Коррекция анемии у этих больных, проводимая в стационаре традиционными медикаментозными средствами, повысила уровень гемоглобина у 85 % больных до показателей выше 90 г/л, так что в момент начала ПХТ средний уровень гемоглобина в группе составлял 94.6 ± 1.8 г/л. Задержка в проведении противоопухолевой терапии, которая потребовалась для коррекции анемии у этих больных, составила в среднем 6.5 ± 1.0 дней. При этом следует отметить, что трем пациентам не удалось повысить гемоглобин до уровня 90 г/л, что обусловило редукцию доз противоопухолевых агентов у двух из них и отмену ПХТ у одного больного.

На момент второй госпитализации уровень гемоглобина у 90 % исследуемых больных был выше 90 г/л. На момент противоопухолевой терапии средний уровень

гемоглобина составлял 104.5 ± 2.5 г/л, что на 10% ($p < 0.001$) выше, чем этот показатель на момент проведения предыдущего курса ПХТ. Это позволило без задержки провести этим больным ПХТ не только в полном объеме, но и использовать при лечении более эффективные схемы медикаментозной терапии.

У двух больных уровень гемоглобина на момент второй госпитализации был ниже 90 г/л, что обусловило задержку в проведении ПХТ на 3-4 дня. В течение этого времени медикаментозной коррекции анемии им не проводили, поэтому есть основания считать, что наблюдаемая у этих больных нормализация уровня гемоглобина была обусловлена действием Эноанта

Следует отметить, что прием Эноанта статистически достоверно не влиял на уровень лейкоцитов и тромбоцитов (Рис.3). Более того, наблюдается тенденция к стабилизации этих показателей крови, что является положительным фактом для проведения адекватной противоопухолевой терапии. Анализ биохимического состава крови, оценка общего состояния больных и фиксация осложнений проводимой ПХТ также не выявили побочных реакций Эноанта.

Выводы

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что Эноант является эффективным и безопасным средством коррекции анемий, возникающих на фоне онкопатологии.

Эноант очень хорошо воспринимается больными.

Безопасность и удобная пероральная форма приема его позволяет проводить эффективную коррекцию анемий в домашних условиях.

В перспективе все это позволяет использовать Эноант для широкого применения в клинической онкологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г.И. Соляник, О.Н. Пясковская, И.Н. Тодор, О.И. Дасюкевич. Коррекция токсических проявлений цисплатина полифенолами винограда. *Онкология*, 2004, т.6, № 3.-222-4
2. Cascinu S, Del Ferro E, Fedeli A Recombinant human erythropoietin treatment in elderly cancer patients with cisplatin-associated anemia. *Oncology* 1995; 52: 422-430
3. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue *Seminars in Oncology* 1998; 25(3 Suppl 7): 43-46

4. Demetri GD, Kris M, Wade J. et al Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response of tumor type; Results from a prospective community oncology study **J Clin Oncol** 1998; 16(10): 3412-3425
5. Grogan M, Thomas GM, Melamed I. et al The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix **Cancer** 1999; 86(6):1528-1536.
6. La Porta, CA. Links. Cellular targets for anticancer strategies. *Curr Drug Targets*. 2004 May;5(4):347-55. Review.
7. Lee WR, Berkey B, Marcial V et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27 **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 1069-1075
8. Nanda A, St Croix B. Tumor endothelial markers: new targets for cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 2004 Jan;16(1):44-9.
9. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal*. 1997;11(5):287-313.

Рис.2. Динамика изменения уровня гемоглобина у больных в процессе противоопухолевой химиотерапии (ХТ). В рамках каждого курса ХТ первый, второй и третий столбцы соответствуют уровню на момент госпитализации, начала ХТ и окончания ХТ, соответственно.

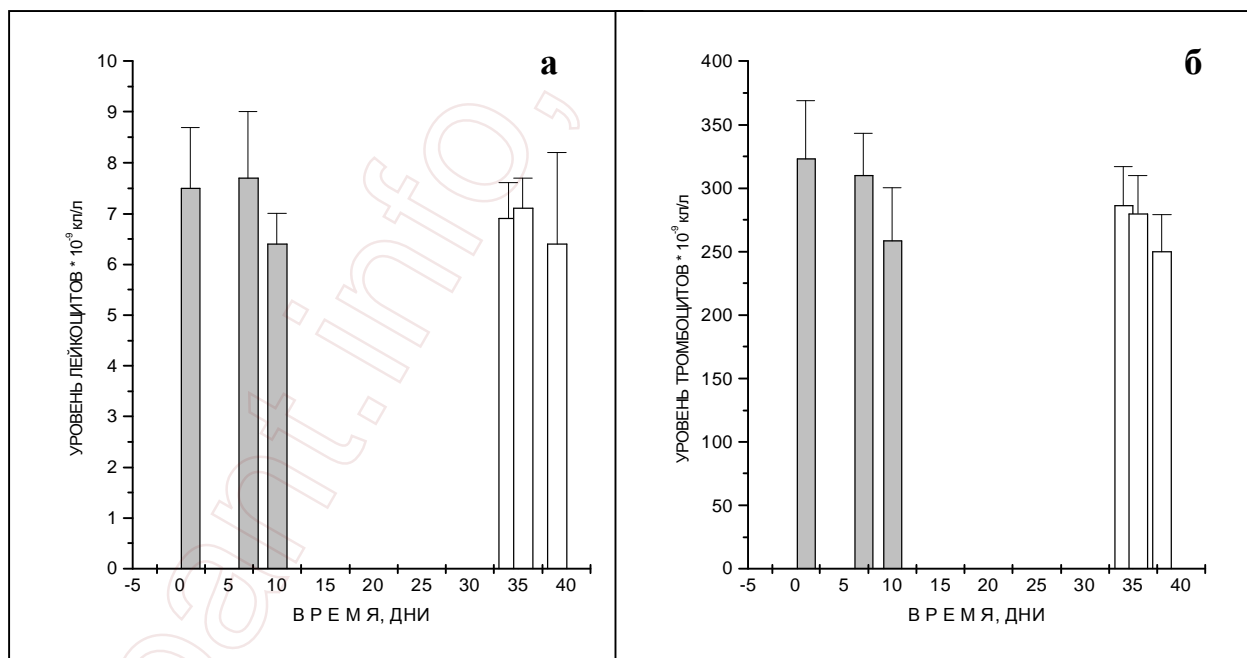
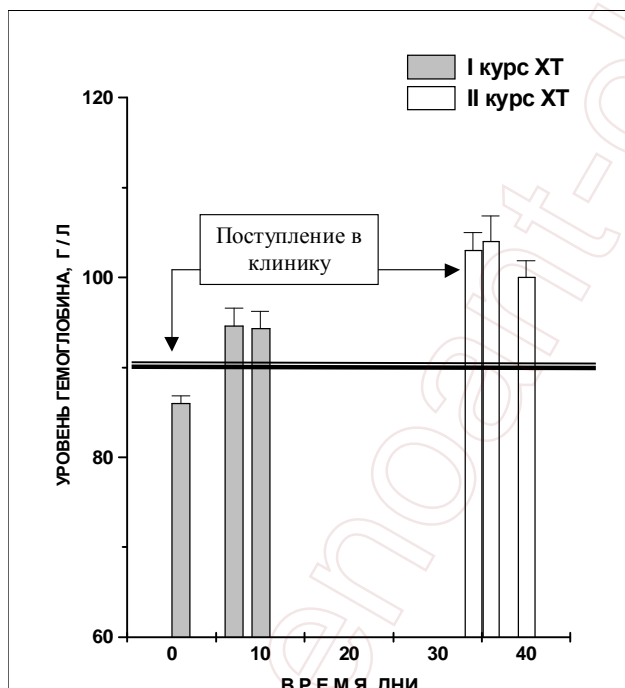


Рис.3 . Динамика изменения уровня лейкоцитов (а) и тромбоцитов (б) у больных в процессе противоопухолевой химиотерапии (ХТ). Обозначения как на Рис.1

