

Применение цитофлавина при полихимиотерапии рака молочной железы

В. А. КАШУРО, С. И. ГЛУШКОВ, С. Н. ЖЕРЕГЕЛЯ

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Cytoflavin in Polychemotherapy of Breast Cancer

V. A. KASHURO, S. I. GLUSHKOV, S. N. ZHEREGELYA

Military Medical Academy, St. Petersburg

В статье приводятся сведения об эффективности цитофлавина в качестве препарата сопровождения в химиотерапии по схеме CAF у больных раком молочной железы. Эффективность препарата оценивалась по его переносимости, динамике показателей периферической крови, изменений общего состояния пациенток (индекс Карновского) и частоте возникновения побочных явлений. С целью непосредственной оценки воздействия полихимиотерапии и цитофлавина на состояние естественной системы цитопroteкции была изучена динамика показателей обмена глутатиона и процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах пациенток.

Ключевые слова: полихимиотерапия, рак молочной железы, цитофлавин, эффективность.

The efficacy of cytoflavin as a supporting drug in the CAF chemotherapy of breast cancer was studied. It was estimated by the tolerability, the peripheric blood index dynamics, the patients general condition (Karnovsky Index) and the frequency of the side effects. For the immediate estimation of the polychemotherapy and cytoflavin effects on the cytoprotection natural system state, the dynamics of the glutathione metabolism and the lipid peroxidation in the erythrocytes was investigated.

Key words: polychemotherapy, breast cancer, cytoflavin, efficacy.

Введение

Ежегодно регистрируется более 1 млн новых случаев заболевания раком молочной железы (РМЖ), из них в РФ — свыше 50 тыс. [1]. Показатели заболеваемости данной нозологии имеют тенденцию к росту и за последние 20 лет выросли на 40%. За последние годы достигнуты определённые успехи в комплексном лечении этого заболевания, прежде всего, за счёт применения новых препаратов и различных схем полихимиотерапии (ПХТ) [2, 3].

Тем не менее ожидаемого прорыва в этой области по разным причинам не произошло. Одна из них — развитие побочных токсических эффектов в здоровых органах и тканях, существенно влияющих на результат лечения, поскольку только при хорошей переносимости лечения возможно соблюдение режима химиотерапии и введение запланированной дозы цитостатиков [4].

Следствием этого является необходимость применения лекарственных средств различных фармакологических групп, ослабляющих токсические реакции со стороны нормальных клеток,

среди них особое место занимают препараты метаболической терапии [5]. Их использование обусловлено тем, что нарушения процессов биологической регуляции, расстройства клеточного и тканевого обмена веществ, свойственные любому онкологическому заболеванию, усугубляются негативным влиянием ПХТ [6].

Существенный интерес для клинической практики может представлять цитофлавин — метаболическое средство, в состав которого входят сукцинат натрия, инозин, рибофлавин и никотинамид. Установлено, что препарат оказывает цитопротекторное, антигипоксантающее и антиоксидантное действие. Он положительно влияет на процессы биоэнергетики клетки, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты и уменьшает продукцию свободных радикалов [7].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности цитофлавина в качестве препарата сопровождения химиотерапии у больных раком молочной железы.

Материал и методы

В группу исследования вошли 60 пациенток с раком молочной железы (РМЖ) в возрасте от 42 до 65 лет. Отбор больных осуществлялся на основании следующих критериев: гистологически подтвержденный рак молочной железы (I—II стадия после радикального хирургического лечения; отсутст-

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия

Таблица 1. Частота гематологической токсичности (число циклов / %) в зависимости от режима ПХТ

Показатели	CAF (первая группа)		CAF + цитофлавин (вторая группа)	
	I—II-степень	III—IV степень	I—II степень	III—IV степень
Лейкопения	42/18,7	4/1,8	4/5,3	0/0
Тромбоцитопения	21/9,3	0/0	1/1,4	0/0
Анемия	1/0,4	0/0	0/0	0/0
Кровотечение	0/0	0/0	0/0	0/0
Инфекция	0/0	0/0	0/0	0/0

Таблица 2. Частота негематологической токсичности (число циклов / %)

Показатели	CAF (первая группа)		CAF + цитофлавин (вторая группа)	
	I—II-степень	III—IV степень	I—II степень	III—IV степень
Кардиотоксичность	19/8,4	0/0	2/2,5	0/0
Нейротоксичность	10/4,4	0/0	2/2,5	0/0
Миалгия/артралгия	9/4,2	1/0,4	2/2,5	0/0
Тошнота/рвота	31/13,8	0/0	4/5,3	0/0
Гепатотоксичность	5/2,2	3/1,3	0/0	0/0
Нефротоксичность	1/0,4	0/0	0/0	0/0

вие ранее проводившейся химиотерапии по поводу РМЖ; общее состояние по шкале Карновского — больше 80 баллов; ожидаемая продолжительность жизни > 5 мес.; удовлетворительная функция костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов более 2000/мм³, тромбоцитов более 100000/мм³, гемоглобина более 100 г/л), печени и почек.

Всем больным, включённым в исследование, проводилось лечение по схеме CAF: циклофосфан 500 мг/м² (внутривенно капельно); доксорубин 50 мг/м² (внутривенно капельно по методике, рекомендованной производителем); 5-фторурацил 500 мг/м² (внутривенно капельно). Продолжительность цикла — 21 день. Полный курс лечения включал пять циклов ПХТ. Профилактическое назначение антиэметиков осуществлялось в соответствии с общепринятыми методиками, принятыми в онкологических центрах.

В ходе исследования анализировались две группы пациентов: первая группа — 45 человек, получавших полихимиотерапию по принятой схеме; вторая группа — 15 человек, которые на фоне ПХТ получали цитофлавин. Препарат вводился внутривенно капельно по 10,0 мл в 400 мл физиологического раствора хлорида натрия 1 раз в сутки в течение 5 дней после начала очередного цикла ПХТ. Общее количество циклов полихимиотерапии в первой группе составило 225, во второй — 75.

В работе оценивались переносимость препарата, динамика показателей периферической крови, изменения общего состояния пациенток (индекс Карновского), частота возникновения побочных явлений.

С целью непосредственной оценки воздействия ПХТ и цитофлавина на состояние естественной системы цитопротекции была изучена динамика показателей обмена глутатиона и процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах пациенток путем определения концентрации восстановленного глутатиона (ВГ) [8], сульфгидрильных групп белков (СГ) [9], малонового диальдегида (МДА) [10], активности глутатионредуктазы (ГР) [11], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [12], глутатионпероксидазы (ГП) [13] и глутатион-S-трансферазы (ГТ) [14]. Данные исследования проводили перед каждым циклом химиотерапии и на 7-й день после введения препаратов.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость препарата цитофлавин, а отсутствие аллергических реакций позволило полностью выполнить запланированную программу корригирующей терапии.

Данные о токсических эффектах комбинации CAF и влиянии на них цитофлавина приведены в табл. 1.

Признаки гематологической токсичности (нейтропения) отмечались после 42 (18,7%) циклов химиотерапии в первой группе больных и после 4 (5,3%) циклов с применением цитофлавина. Выраженная (III степени) нейтропения встречалась редко (только в группе больных, получавших исключительно цитостатики), всего после 4 циклов химиотерапии. Следует отметить, что у больных, перенёсших нейтропению III степени, к началу следующего цикла химиотерапии число гранулоцитов нормализовалось, и лечение было продолжено без редукции дозы цитостатиков. Случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. В одном случае отмечена анемия II степени.

Несмотря на относительно хорошую субъективную переносимость проводимой химиотерапии, отмечались проявления негематологической токсичности, более ярко выраженные в первой группе (табл. 2). Так, в группе пациенток, получавших только цитостатики, тошнота и рвота были отмечены в 14,9% случаев, а в группе, получавшей терапию по схеме FАС+цитофлавин, в 8% случаев ($p < 0,05$). Явления нейротоксичности I степени (небольшая парестезия) отмечены в 3 наблюдениях (7,5%).

Кардиотоксичность (I степень) была выявлена в 19 (8,4%) наблюдениях в первой группе пациентов и лишь в 2 (2,5%) — во второй. Эти явления характеризовались бессимптомными изменениями ЭКГ, не требовавшими лечения, уменьшения дозы или отмены цитостатиков.

Гепатотоксичность была выявлена только у пациентов первой группы в 8 (3,5%) случаях.

Уменьшение частоты и выраженности проявлений гематологической и негематологической токсичности у лиц, получавших ПХТ по схеме

Таблица 3. Динамика изменений показателей обмена глутатиона и процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах пациентов при проведении ПХТ

Сроки исследования	1-й курс		3-й курс		5-й курс	
	до начала	на 7-е сут	до начала	на 7-е сут	до начала	на 7-е сут
Восстановленный глутатион (мкмоль/г гемоглобина)						
Первая группа	6,68 ± 0,76	5,57 ± 0,72*	6,25 ± 1,09	5,18 ± 1,36	6,03 ± 1,24	4,43 ± 1,03*
Вторая группа	7,32 ± 0,89	7,21 ± 0,68*	8,25 ± 0,94	7,59 ± 0,97	7,93 ± 1,13	7,50 ± 1,10*
Малоновый диальдегид (нмоль/г гемоглобина)						
Первая группа	15,01 ± 0,38	17,31 ± 0,57	16,15 ± 1,07	18,17 ± 0,92	16,98 ± 0,32	18,81 ± 0,38*
Вторая группа	15,31 ± 0,42	15,78 ± 0,49	15,05 ± 0,55	15,18 ± 0,83	16,15 ± 0,68	16,34 ± 0,63*
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (мкмоль/(мин·г гемоглобина))						
Первая группа	0,823 ± 0,081	0,664 ± 0,069*	0,870 ± 0,054*	0,713 ± 0,042*	0,908 ± 0,044	0,748 ± 0,047*
Вторая группа	0,816 ± 0,064	0,891 ± 0,071*	1,078 ± 0,079*	1,248 ± 0,059*	1,141 ± 0,048	1,203 ± 0,047*
Глутатионредуктаза (мкмоль/(мин·г гемоглобина))						
Первая группа	430,1 ± 23,4	384,3 ± 21,8*	453,9 ± 96,8	259,8 ± 34,1*	451,2 ± 18,4	372,5 ± 18,3*
Вторая группа	526,2 ± 60,2	500,6 ± 54,9*	494,2 ± 48,1	590,3 ± 42,7*	521,5 ± 35,1	545,6 ± 34,6*

Примечание. * – достоверность различия ($p < 0,05$) при сравнении показателей первой и второй групп.

SAF + цитофлавин, было объективизировано путем оценки состояния больных по шкале Карновского. Она указывала на возрастание количества субъективных жалоб на общее самочувствие и увеличение интенсивности их проявления у больных I группы после каждого нового курса ПХТ. Если в начале исследования общее состояние пациенток этой группы по шкале Карновского составляло в среднем 87,4 балла, то к концу исследования снижалось до 74,7 балла ($p < 0,05$). В группе лиц, получавших в качестве сопровождающей терапии цитофлавин, состояние по шкале Карновского в начале и в конце исследования практически не отличалось (86,9 балла в начале ПХТ и 84,6 балла в конце).

Исследование состояния обмена глутатиона в эритроцитах позволило установить, что снижение частоты и выраженности токсических эффектов ПХТ у пациенток на фоне использования цитофлавина тесно связано с положительным влиянием препарата на состояние естественной системы цитопротекции (табл. 3).

Так, курсовое применение цитостатиков приводило к постепенному снижению концентрации ВГ в клетках крови, в то время как корригирующая терапия цитофлавином позволяла сохранить содержание основного цитопротектора клетки на достаточно высоком уровне. Действительно, по сравнению с показателями у лиц, получавших цитофлавин, в эритроцитах пациенток первой группы после очередного введения цитостатиков отмечалось более выраженное снижение концентрации ВГ на 7-е сутки и менее интенсивное ее восстановление к началу очередного курса ПХТ. И через 7 суток после начала 5-го курса ПХТ содержание ВГ в эритроцитах пациенток, получавших препарат коррекции, в 1,69 раза достоверно ($p < 0,05$) превышало показатели первой группы.

Критическое снижение концентрации восстановленного глутатиона может стать причиной активации процессов перекисного окисления ли-

пидов, но применение цитофлавина во время проведения ПХТ позволяло ее предотвратить. Действительно, после каждого последующего курса лечения в эритроцитах пациенток первой группы отмечалось нарастание интенсивности протекания процессов ПОЛ (см. табл. 3). Так, перед началом 5-го курса ПХТ уровень МДА в этой группе был достоверно выше показателей 1-го курса в 1,13 раза ($p < 0,05$), а через 7 дней становились статистически значимыми и отличия между группами. В эритроцитах больных второй группы содержание МДА на фоне применения цитофлавина изменялось незначительно на протяжении всего срока исследования. Статистически значимыми становились и отличия концентрации МДА между исследуемыми группами пациенток на 7-й день после каждого курса ПХТ.

Таким образом, цитофлавин существенно снижал интенсивность свободнорадикальных процессов в эритроцитах больных второй группы, что лежит в основе его эффективности в качестве препарата сопровождения ПХТ.

Клиническое исследование показало, что недостаточность антиоксидантных функций при введении цитостатиков связана с нарушениями обмена глутатиона, а ведущая роль в их развитии принадлежит истощению возможностей восстановления глутатиона, связанного с недостаточной активностью глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [15]. Полученные результаты показали противонаправленность динамики изменения активности Г-6-ФДГ в исследуемых группах пациентов (см. табл. 3). До начала ПХТ достоверных отличий в активности фермента между группами больных выявлено не было. После каждого цикла ПХТ активность Г-6-ФДГ у больных первой группы снижалась, но к следующему курсу лечения восстанавливалась до исходного уровня и даже незначительно превышала его. Во второй группе больных после каждого цикла ПХТ отмечался рост активности исследу-

дуемого фермента, и после 5 курса его активность была выше в 1,35 раза, чем после первого курса ($p < 0,05$). Достоверное повышение активности Г-6-ФДГ по сравнению с первой группой отмечалось уже после первого курса лечения на 34,2 и на 60,8% после пятого курса ПХТ ($p < 0,05$).

Выраженное повышение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах пациенток второй группы явилось информативным показателем благоприятной переносимости полихимиотерапии и является признаком адекватности корригирующей терапии. Глутатионредуктазная активность в эритроцитах больных первой группы после каждого введения цитостатиков также снижалась, и была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у пациенток второй группы (см. табл. 3). Данное снижение активности ГР в эритроцитах пациенток первой группы было связано с уменьшением запасов НАДФ·Н, ресинтезируемого в глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной реакции.

Повышение интенсивности процессов перекисного окисления липидов приводило к индукции активности глутатионпероксидазы. Более интенсивное повышение активности ГП закономерно наблюдалось в эритроцитах пациенток первой группы. В этой группе перед пятым курсом ПХТ активность ГП была выше в 1,29 раза, чем перед первым курсом, а во второй группе — лишь в 1,15 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, при использовании цитофлавина в процессе ПХТ наблюдалась нормализация

показателей, характеризующих обмен глутатиона и процессы перекисного окисления липидов в эритроцитах: сохранение концентрации ВГ и снижение уровня МДА, увеличение активности Г-6-ФДГ и ГР, нормализация активности ГП. Положительное влияние препарата на обмен глутатиона связано с наличием у него антигипоксантных и антиоксидантных свойств, нормализацией процессов утилизации кислорода, что и приводит к снижению токсических проявлений химиотерапии и, на наш взгляд, свидетельствует о перспективности применения цитофлавина в качестве средства сопровождения химиотерапии данного контингента больных.

Необходимо отметить, что повышение качества жизни пациенток при применении цитофлавина, отразившееся в увеличении индекса Карновского, делает возможным проведение химиотерапии в полном объеме.

Выводы

1. Представляется перспективным включение цитофлавина в общую схему проведения ПХТ больным раком молочной железы.

2. В основе повышения качества жизни пациенток при применении цитофлавина лежит способность препарата активизировать состояние естественной системы защиты здоровых клеток и нормализовать соотношение про- и антиоксидантной систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семглазов В. Ф., Семглазов В. В., Клетсель А. Е. Неoadьювантное и адьювантное лечение рака молочной железы. М.: 2008; 288.
2. Жуков Н. В., Тюлядин С. А. Целевая терапия в лечении солидных опухолей: практика противоречит теории (обзор). Биохимия 2008; 73: 5: 751—770.
3. Корман Д. В. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: 2006; 503.
4. Гершанович М. Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М.: 1982; 223.
5. Минаева Л. В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: 2007; 20.
6. Антонов В. Г., Козлов В. К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. Цитокины и воспаление. 2004; 3: 1: 8—19.
7. Коваленко А. Л. Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефалопатии (пособие для врачей и студентов). СПб.: 2004; 44.
8. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys 1959; 82: 1: 70—77.
9. Bellomo G., Thor H., Orrenius S. Modulation of cellular glutathione and protein thiol status during quinone metabolism. Meth Enzymol 1990; 186: 627—635.
10. Uchiyama M., Michara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thio-barbituric acid test. Anal Biochem 1978; 86: 1: 271—278.
11. Carlberg I., Mannervik B. Glutathione reductase. Meth Enzymol 1985; 113: 484—490.
12. Kornberg A., Horecker B. L., Smyrniot P. Z. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-6-phosphogluconic dehydrogenase. Ibid 1955; 1: 323—327.
13. Гаврилова А. Р., Хмара Н. Ф. Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстратов. Лаб дело 1986; 12: 21—24.
14. Habig W. H., Jakoby W. B. Assay for differentiation of glutathione S-transferases. Meth Enzymol 1981; 77: 398—405.
15. Туунов Л. А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты. Вестник РАМН 1995; 3: 9—13.