

Системная и внутривезикулярная озонотерапия при циститах после радикальной лучевой терапии и комплексного лечения злокачественных опухолей малого таза

А.Д. Каприн, В.А. Титова, С.А. Иванов, А.А. Клименко, С.В. Гармаш

ФГУ РНЦ РР Росздрава

SYSTEMIC AND INTRAVESICAL OZONE THERAPY FOR CYSTITIS AFTER RADICAL RADIOTHERAPY AND COMPLEX THERAPY FOR SMALL PELVIC MALIGNANCIES

A.D. Kaprin, V.A. Titova, S.A. Ivanov, A.A. Klimenko, S.V. Garmash

Russian X-Ray Radiology Research Center, Russian Ministry of Health

Radiation-induced lower urinary tract events are currently a topical problem despite technological progress and improvement of small pelvic radiotherapy procedures. New preventive treatments for this pathology are constantly developed. The present investigation dealt with ozone therapy used in this nosological entity. It was based on the study of the pathogenesis and morphological changes in the urinary bladder wall during small pelvic radiotherapy in combination with intravesicular ozonized solution. Based on the results of use of this procedure in 40 patients receiving teloradiotherapy applied to the small pelvis, the authors developed an ozone therapy regimen. A pronounced beneficial effect of intravesicular ozone therapy was achieved in a high proportion of patients. The findings were compared with those of the control group of patients receiving no ozone therapy. They were based on a follow-up diagnostic monitoring. The findings give grounds to recommend ozone therapy for the treatment of radiation therapy-induced lower urinary tract events as one of the components of combined therapy for radiation complications.

В настоящее время при злокачественных опухолях органов малого таза (рак матки, рак предстательной железы и др.) лучевая терапия применяется не только как самостоятельный радикальный метод, но и в комбинации с хирургическими, химиотерапевтическими, гормональными методами лечения.

При радикальной лучевой терапии, а также при комбинированном и комплексном лечении токсическому воздействию подвергаются окружающие опухоль нормальные органы и ткани. Оптимизация, усовершенствование хирургической технологии, схем полихимиотерапии, лучевой терапии снижает частоту лучевых и комбинированных осложнений, но их число остается достаточно высоким. Лучевые повреждения прямой кишки, мочевого пузыря, предстательной железы и уретры возникают у 10% онкогинекологических больных, а их тяжесть определяет качество жизни [1]. При этом рост частоты комбинированных осложнений после комбинированного лечения в сочетании с полихимиотерапией увеличивается на 20% [2].

После радикальной сочетанной лучевой терапии у половины больных возникают урологические осложнения в виде дисфункции мочевого пузыря, хронической почечной недостаточности (возникающей за счет рецидива опухоли и, реже, склеротического стеноза дистальных отделов мочеточников), половых расстройств. Среди причин их возникновения могут быть как нарушения технологии лечения, так и высокая индивидуальная радиочувствительность [3].

Вопросы профилактики и лечения лучевых и комбинированных осложнений со стороны мочевыводящих путей до сих пор остаются нерешенными.

Доказано, что слизистая оболочка мочевого пузыря обладает значительной устойчивостью к инфекционным возбудителям и для возникновения цистита помимо патогенной микрофлоры необходимы дополнительные предрасполагающие факторы. Наиболее существенными являются: нарушение кровообращения в стенке мочевого пузыря и малого таза, нарушение полноценного и регулярного опорожнения мочевого пузыря, снижение иммунитета, что в сочетании с облучением, токсическим воздействием цитостатиков и хирургической травмой приводит к развитию индуцированного цистита. Ионизирующее излучение значительно снижает интенсивность регенерации и способность к ней клеток мочевого пузыря. При этом наблюдается значительное нарушение местного кровообращения, которое выражается в разрежении мелких артериальных сосудов, значительной их деформации с появлением неравномерного просвета и наличии раннего венозного оттока. Кровеносные сосуды часто расширены, что обуславливает появление телеангиоэктазий. В более крупных кровеносных сосудах обнаруживаются склеротические изменения вплоть до полной облитерации мелких артерий, что усиливает нарушение местного кровообращения. Появление артериовенозных анастомозов является компенсаторно-приспособительной реакцией на увеличение сопротивления в капиллярном русле, которое происходит из-за окклюзии мельчайших артерий и артериол вследствие паравазального склероза [4].

Гипоксия тканей приводит к развитию фиброзно-склеротических процессов в тканях мочевого пузыря, что неминуемо ведет к повреждению слизистой, образованию эрозивно-язвенных дефектов, реже — к потере эластичности и сморщиванию стенки мочевого пузыря.

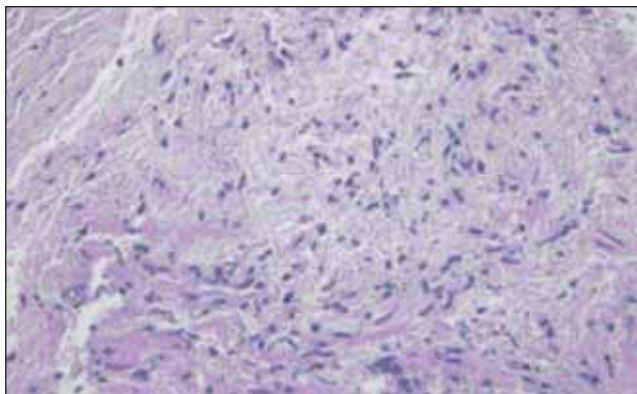


Рис. 1. Гистологическая картина стенки мочевого пузыря: острый лучевой цистит, резкое полнокровие капилляров, отек и лимфоидная инфильтрация стромы

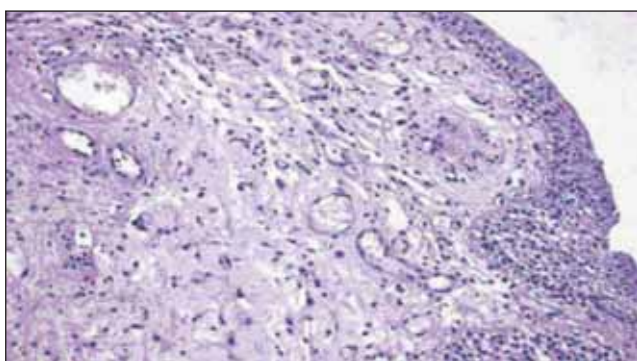


Рис. 2. Гистологическая картина стенки мочевого пузыря: фиброз подслизистого слоя с отложением гемосидерина в исходе лучевого цистита

При остром катаральном цистите I–II степени слизистая оболочка мочевого пузыря становится отечной, гиперемированной, в ней определяются клеточные лейкоцитарные инфильтраты, но эпителиальный покров еще не изменен (рис. 1).

Если же воспаление затягивается, то процесс распространяется на подслизистый слой, где возникает гнойная инфильтрация с отеком и утолщением подслизистой, слущиванием эпителия. При тяжелом цистите III степени гнойно-воспалительный процесс вовлекает мышечный слой с появлением участков изъязвления слизистой оболочки мочевого пузыря, покрытых некротическими фиброзными пленками. При тяжелых затяжных формах цистита в некоторых случаях происходят некроз и отторжение части стенки мочевого пузыря. Для хронического цистита характерно глубокое поражение стенки мочевого пузыря с разрас-

танием соединительной ткани (рис. 2). При интерстициальном цистите развивается сморщивание мочевого пузыря вследствие фиброза всех его слоев [5].

В настоящее время существует множество методик лечения постлучевых и комбинированных осложнений мочевого пузыря и уретры. Стандартные схемы лечения включают в себя антибактериальную, противовоспалительную терапию, местное лечение. С учетом патогенеза развития лучевых осложнений в стандартные схемы лечения нами была добавлена внутривезикулярная озонотерапия.

Озонотерапия в последние годы все более широко применяется в клинической практике. Озон обладает большим разнообразием лечебных свойств, включая бактерицидное, антивирусное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Он усиливает микрогемодинамику, содействует коррекции нарушений перекисного окисления липидов и повышает активность системы антиоксидантной защиты. В терапевтических дозах озон действует как иммуномодулирующее, противовоспалительное, бактерицидное, противовирусное, фунгицидное, цитостатическое, антистрессовое и анальгезирующее средство [6, 7].

Вышеизложенное позволяет применять эту методику в лечении комбинированных и лучевых циститов.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:

- аппарат ультразвукового исследования Брюль и Кьер, модель 1849;1846;
- аппарат уродинамического исследования Меркур 4000т;
- набор для цистоскопии Рихард Вольф;
- аппарат для озонирования Медозон.

Материалы и методы

Комплексное лечение, включая озонотерапию, провели 40 больным (10 мужчин и 30 женщин), получавшим лучевую терапию в сочетании с полихимиотерапией по поводу злокачественных опухолей органов малого таза (табл. 1). Средний возраст пациентов $62,0 \pm 7,3$ года (29–71 год).

Всем больным проводили специальные урологические исследования: составление дневника мочеиспусканий, заполнение анкеты IPSS, посев мочи на бактерию с определением чувствительности к антибиотикам, УЗИ мочевого пузыря с определением количества остаточной мочи, комбинированное уродинамическое исследование, нефросцинтиграфию, цистоскопию (по показаниям), цистографию (по показаниям), компьютерную томографию органов малого таза (по показаниям).

Больных обследовали в динамике (до, в процессе и после окончания лечения).

Продолжительность лучевой терапии варьировала от 3 до

Таблица 1. Клинические диагнозы

Группа	Диагноз	Количество пациентов
1-я	Рак предстательной железы (T1–T3)	10
2-я	Рак тела и шейки матки (T1–T3)	27
	Рак яичников	3

50 дней (в среднем 22,8 дня). Суммарная очаговая доза (СОД) в проекции мочевого пузыря составляла 30–50 Гр. Явления лучевого цистита на фоне проводимого лечения были отмечены в 56,4% случаев в 1-й группе и в 67,2% — во 2-й. Проявления лучевого поражения нижних мочевыводящих путей в 1-й группе развились после 8 сеансов лучевой терапии (СОД 16 Гр), во 2-й — после 10 сеансов (СОД 20 Гр).

Основными жалобами при этом были: у мужчин — болезненное мочеиспускание (81,3%), учащенное мочеиспускание (78,2%), ослабление струи мочи (31,3%), императивные позывы к мочеиспусканию (15,4%), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря (12,8%); у женщин — болезненное мочеиспускание (88,2%), учащенное мочеиспускание (79,3%), ослабление струи мочи (17,5%), императивные позывы к мочеиспусканию (11,2%), наличие примеси крови в моче (5,6%). У пациентов всех групп (56%) отмечалось снижение емкости мочевого пузыря. Большинство пациентов 1-й группы страдало также доброкачественной гиперплазией предстательной железы, с чем связаны исходно низкая максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) и высокое значение IPSS.

Системная и внутривезикулярная озонотерапия применялась сразу после окончания курса дистанционной лучевой терапии 1 раз в сутки в виде инстилляций озонированного изотонического раствора с концентрацией озона 50–60 мг/л в количестве 100 мл в течение 10–15 дней и внутривенного введения 400 мл изотонического раствора с концентрацией озона 20 мг/л. Все пациенты с лучевыми циститами II–III степени также получали нестероидную противовоспалительную терапию в виде ректальных суппозиторий (диклофенак), α -адреноблокаторы (альфузозин, тамсулозин и др.). Симптоматику оценивали по международной шкале симптомов (IPSS). Эту шкалу использовали для оценки симптомов нижних мочевыводящих путей и у женщин, так как

Таблица 2. Изменение симптомов по шкале IPSS и максимальной скорости потока мочи в группах в зависимости от сроков лечения и наблюдения

Показатель	Исходно	Срок после начала терапии, дни			
		10	20	30	60
Оценка по шкале IPSS					
общий балл	9,8/6,5	10,7/12,3	12,2/14,7	13,1/16,7	14,3/16,2
симптомы раздражения	7,3/8,9	5,6/8,7	5,2/7,6	6,1/6,9	5,1/3,4
симптомы обструкции	8,0/7,3	7,5/7,7	7,0/7,1	5,6/5,4	6,7/3,1
Качество жизни	3,6/3,1	3,4/3,2	2,9/2,8	2,6/2,4	2,1/1,9
Q_{max}	12,5/22,4	13,9/24,8	14,8/26,7	19,0/31,3	22,3/33,8

Примечание. В числителе — показатели 1-й группы, в знаменателе — 2-й.

вопросы в ней универсальны. Оценку проводили до начала терапии и через 10, 20, 30 и 60 дней.

Исходные данные и изменение симптомов по шкале IPSS и Q_{max} в группах в зависимости от сроков лечения представлены в табл. 2.

В процессе озонотерапии отмечали увеличение объема мочевого пузыря с 150 мл до 250–300 мл после окончания лечения. Увеличение объема мочевого пузыря способствовало снижению частоты императивных позывов, уменьшению дизурии.

На фоне озонотерапии было отмечено снижение болевой симптоматики. Эффект от лечения сохранялся в течение 2–3 мес после его окончания. У 27 пациентов после этого времени повторно было проведено лечение в связи с появлением дизурии.

Большинство пациентов переносили использование озонотерапии хорошо. У 3 больных озонотерапия была отменена в связи с индивидуальной непереносимостью процедур, проявлявшейся снижением артериального давления. Значительный положительный эффект от применения внутривезикулярной озонотерапии был достигнут у 34 (85%) из 40 пациентов.

Таким образом, применение озонотерапии после лучевого и комбинированного лечения по поводу различных новообразований органов таза является эффективным и хорошо переносимым. Метод можно рекомендовать больным при лечении осложнений лучевой терапии и комбинированного лечения со стороны нижних мочевыводящих путей с целью смягчения дизурии и увеличения емкости мочевого пузыря.

Литература

1. Бардычев М.С. Лучевые повреждения. В кн.: Лучевая терапия злокачественных новообразований. Под ред. Е.С. Киселевой. М., Медицина; 1996. с.437–59.
2. Добренский В.Н. Сравнение трех программ лечения рака шейки матки 2–4 клинической стадии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
3. Okuhata Y., Yasukochi H., Nagai J. et al. Radiotherapy of Uterine Cervix

Carcinoma. Jpn Soc Cancer Ther 1989;24(10)2381–5.

4. Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Валькович А.А. и др. Профилактика лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки. Вопр онкол 1990;36(9):1119–20.
5. Клименко А.А. Уродинамический мониторинг у больных после лучевой терапии по поводу опухолей органов малого таза. Автореф. дис... канд. мед. на-

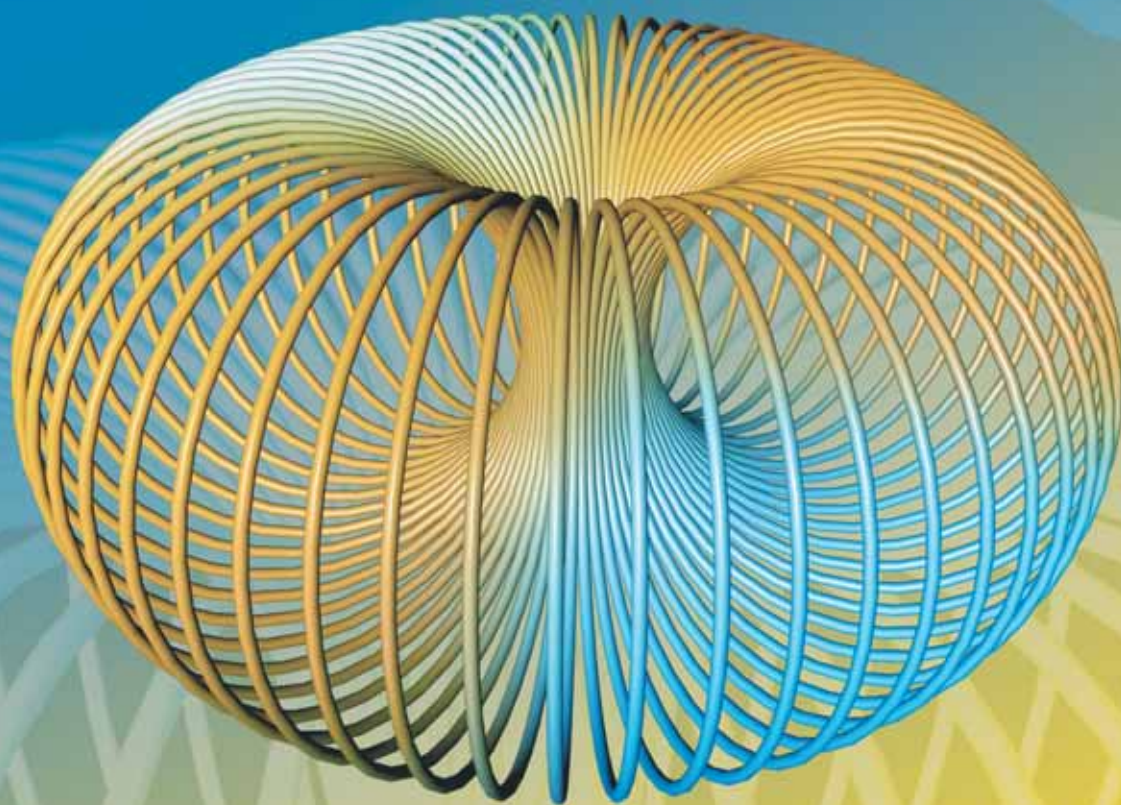
ук. М., 2005.

6. Шахова Н.М. Применение медицинского озона в комплексном лечении острого течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1996.
7. Richelmi P., Frazini M., Valdenassi L. Ossigeno-ozono terapia. Pavia Bergamo, 1995.

Бондронат®

Roche

Очевидные преимущества



Единственный бисфосфонат 3-го поколения, имеющий таблетированную форму

- **БЕЗОПАСНОСТЬ:**

Наименьшая среди бисфосфонатов частота побочных эффектов и отсутствие нефротоксичности^{1,2}

- **ЭФФЕКТИВНОСТЬ:**

Снижение риска развития тяжелых костных осложнений более, чем на 40% ($p=0.0001$)³

Снижение смертности от костных поражений на 20% ($p=0.004$)⁴

Быстрое и пролонгированное снижение интенсивности болевого синдрома и достоверное улучшение качества жизни онкологических больных

- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**

Равноэффективная инъекционная и таблетированная формы

¹ Dirk Henrich, Raoul Bergner et al, 2005

² Bengt Bergstrom, Mikhail Lichinitser et al, 2005

³ Kanis J., Diel LJ et al, 2003;

⁴ Body JJ, Lichinitser MR, et al, 2003; Scott M. et al, 2003

БОНДРОНАТ (BONDRONAT®)*

Регистрационный номер:

П № 013021/01 от 03.06.2005

(концентрат для инфузий);

№ ЛС-000836 от 14.10.2005

(таблетки, покрытые оболочкой)

Торговое название препарата: БОНДРОНАТ

Международное непатентованное название:

Ибандроновая кислота (ibandronic acid)

Лекарственная форма: концентрат для инфузий;

таблетки, покрытые оболочкой

Код АТХ: M05BA06

Фармакодинамика

Ингибитор костной резорбции, азотсодержащий бисфосфонат. Оказывает специфическое селективное действие на костную ткань благодаря высокой аффинности к минеральным компонентам кости. Подавляет активность остеокластов, снижает частоту скелетных осложнений при злокачественных заболеваниях.

Ибандроновая кислота уменьшает остеокластассоциированное высвобождение факторов роста опухоли, тормозит распространение и инвазию клеток опухоли, проявляет синергический эффект к таксанам *in vitro*. Ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную блокировкой функции половых желез ретиноидами, опухолевыми процессами или введением экстрактов опухолевой ткани *in vivo*. В дозах, значительно превышающих фармакологически эффективные, ибандроновая кислота не влияет на минерализацию костной ткани.

При гиперкальциемии ингибирующее действие ибандроновой кислоты на индуцированный опухолью остеолит, в частности на сопутствующую опухолевому процессу гиперкальциемии, сопровождается снижением уровня кальция в сыворотке крови и экскреции кальция с мочой. В большинстве случаев содержание кальция в крови нормализуется в течение 4–7 дней после введения препарата. Медиа времени до повторного повышения уровня сывороточного альбуминкорригированного кальция до 3 ммоль/л — 18–26 дней. **Ибандроновая кислота предотвращает развитие новых и снижает рост уже имеющихся костных метастазов, что приводит к снижению частоты скелетных осложнений, интенсивности болевого синдрома, потребности в проведении лучевой терапии и хирургических вмешательств по поводу метастатического процесса в костях. Все это значительно улучшает качество жизни пациентов.** Ибандроновая кислота дозозависимо ингибирует опухолевый остеолит, что определяется при помощи маркеров костной резорбции (пиридинолин и дезоксипиридинолин).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции почек: у больных с нарушением функции почек почечный клиренс ибандроновой кислоты линейно зависит от клиренса креатинина (КК). У больных с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (КК >30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У больных с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин), получавших препарат в дозе 0,5 мг внутривенно (в/в), общий, почечный и непочечный клиренс снижаются на 67; 77 и 50% соответственно. При приеме препарата внутрь у данной категории больных в дозе 10 мг перорально 21 день концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови в 2–3

раза выше, чем у людей с нормальной функцией почек, и общий клиренс ибандроновой кислоты снижается до 44 мл/мин. Однако увеличение системной концентрации не ухудшает переносимости препарата. 37% ибандроновой кислоты выводится из организма во время стандартной 4-часовой процедуры гемодиализа.

Нарушение функции печени: данных о фармакокинетике ибандроновой кислоты у больных с нарушением функции печени нет. Печень не играет существенной роли в клиренсе ибандроновой кислоты, которая не метаболизируется, а выводится через почки или связывается в костной ткани. У больных с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Кроме того, в терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови (85%), поэтому вероятно, что гипопротейнемия при тяжелых заболеваниях печени не приводит к клинически значимому повышению концентрации ибандроновой кислоты в крови.

Пожилой возраст: изученные фармакокинетические параметры не зависят от возраста. Следует учитывать возможное снижение функции почек у пожилых пациентов.

Дети: данные о применении Бондроната у лиц моложе 18 лет отсутствуют.

Показания

- 1. Метастатическое поражение костей с целью снижения риска возникновения гиперкальциемии, патологических переломов, уменьшения боли, снижения потребности в проведении лучевой терапии при болевом синдроме и угрозе переломов.**
- 2. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.**

Противопоказания

1. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата.
2. Детский возраст (отсутствие клинического опыта).
3. Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью назначают препарат при клиренсе креатинина <30 мл/мин; повышенной чувствительности к другим бисфосфонатам; при приеме в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Способ применения и дозы

Бондронат в виде концентрата для инфузий обычно применяется в условиях стационара и вводится в/в капельно в течение 1–2 ч после предварительного разведения. Концентрат для приготовления раствора для инфузий разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Таблетки принимают внутрь не менее чем за 1 ч до первого в этот день приема пищи или жидкости (кроме чистой воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя, после чего не рекомендуется ложиться в течение 1 ч. Таблетки нельзя жевать или рассасывать из-за возможного образования орофарингеальных изъязвлений. Нельзя использовать минеральную воду с большим содержанием кальция.

Метастатическое поражение костей: 6 мг в/в капельно в течение 1–2 ч, один раз в 3–4 нед или внутрь по 50 мг один раз в сутки ежедневно.

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях: Бондронат применяется только в виде 1–2-часовых внутривенных инфузий. Терапию начинают после адекватной гидратации

0,9% раствором натрия хлорида. Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии. Больным с тяжелой гиперкальциемией (альбуминкорригированный кальций сыворотки ≥ 3 ммоль/л или ≥ 12 мг/дл) однократно вводят 4 мг, больным с умеренной гиперкальциемией (альбуминкорригированный кальций сыворотки < 3 ммоль/л или < 12 мг/дл) — 2 мг. Максимальная разовая доза — 6 мг не вызывает усиления эффекта. При недостаточной эффективности первого введения или при рецидиве гиперкальциемии возможно повторное введение.

Концентрация альбуминкорригированного кальция в сыворотке (ммоль/л) рассчитывается по формуле:

кальций сыворотки (ммоль/л) - $[0,02 \times \text{альбумин(г/л)}] + 0,8$

или в мг/дл: кальций сыворотки (мг/дл) + $0,8 \times [4 - \text{альбумин(г/дл)}]$.

Дозирование у особых групп пациентов

Нарушение функции печени: коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции почек: при слабом и умеренно выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина >30 мл/мин) коррекции дозы также не требуется. При клиренсе креатинина <30 мл/мин решение о применении Бондроната должно основываться на индивидуальной оценке соотношения «риск — польза» для конкретного пациента.

Пожилой возраст: коррекции дозы не требуется.

Дети: безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена.

Постельный режим: данных о безопасности применения перорального Бондроната у пациентов, не способных стоять или сидеть в течение 60 мин после приема препарата, нет.

Побочное действие

При внутривенном введении: лихорадка, астения, головная боль, иногда — гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, оссалгия и миалгия), которые в большинстве случаев специфического лечения не требуют и исчезают через несколько часов или дней); реакции гиперчувствительности. Редко — диспепсия, диарея; бронхоспазм у больных с аспиринной бронхальной астмой. Лабораторные показатели: часто — снижение экскреции кальция почками, гипофосфатемия, не требующая терапевтического вмешательства; иногда — гипокальциемия.

При приеме внутрь: наиболее часто наблюдались явления диспепсии и гипокальциемии.

Срок годности: концентрат для инфузий — 5 лет, таблетки — 2 года.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель концентрата: «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», произведено «Рош Диагностика ГмбХ», Германия.

Юридический адрес производителя:

Рош Диагностика ГмбХ, Сандхофер Штрассе 116, Д-68305 Маннхейм, Германия.

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany.

Производитель таблеток: «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария.

Юридический адрес производителя:

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzachstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland.

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:

125445, ул.Смольная, 24Д. Тел.: 258 27 77, факс.: 258 27 71.

* *Выдержки из инструкции по медицинскому применению.*