

В.Л. Кобысь
В.Ф. Коноваленко

ГУ «Национальный институт
рака», Киев, Украина

Ключевые слова:
остеогенная саркома,
метотрексат, высокодозовая
химиотерапия, трансаминазы,
гепатопротекторы.

РОЛЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ОПТИМИЗАЦИИ ВЫСОКОДОЗОВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЕ У ДЕТЕЙ

Резюме. Проанализированы результаты лечения 31 ребенка с локальной формой остеогенной саркомы, которые получили 110 курсов метотрексата в высокой дозе (12 г/м^2). Доказано, что комплекс гепатопротекторов (эссенциальные фосфолипиды, α -липовая кислота, витамин E, энтеросорбенты в среднетерапевтических дозах) ускоряют снижение уровня трансаминаз в крови, позволяя таким образом интенсифицировать проведение химиотерапии.

ВВЕДЕНИЕ

Метотрексат был и остается одним из основных препаратов в лечении больных с остеогенной саркомой [1]; протоколы полихимиотерапии (ПХТ) с использованием метотрексата в высоких дозах показали большую эффективность, чем другие схемы ПХТ [2]. В настоящее время в лечении пациентов с остеогенной саркомой в странах Европы и США используется объединенный протокол (Euramoss 1), который также включает метотрексат в высоких дозах [3]. Современные данные свидетельствуют о необходимости применения его у детей в дозе не менее 12 г/м^2 [4]. Доказано также, что эффективность ПХТ, включающей метотрексат в высоких дозах с цисплатином и доксорубицином, зависит от количества курсов в единицу времени (от интенсивности ПХТ). По данным института Риццоли при интенсивности неoadьювантной химиотерапии (ХТ) $\geq 90\%$ плана лечения выживаемость больных на 19,2% больше, чем в группе, у которой выполняли $< 90\%$ плановой ХТ ($p < 0,02$) [5].

Причиной задержки в проведении очередного курса ХТ после использования метотрексата в высоких дозах часто является его гепатотоксичность, повышение уровня трансаминаз (Та) $> 200 \text{ МЕ/л}$ — противопоказание к продолжению ХТ [6, 7]. При проведении протокола CNR-2 нео с метотрексатом в высоких дозах частота уровня Та $> 350 \text{ МЕ/л}$ была отмечена в 32% случаев [8]. Причиной повышения уровня Та является прямое токсическое повреждение клеток печени метотрексатом и его метаболитами [9]. Поэтому препараты, восстанавливающие структуру клеток печени (эссенциальные фосфолипиды, α -липовая кислота и другие), следует использовать в лечении и профилактике гепатотоксичности [10].

На сегодня широко применяются и доказали свою эффективность препараты эссенциальных фосфолипидов и α -липовой кислоты, действие которых направлено на стабилизацию клеточной мембраны гепатоци-

тов. Особенно эффективно их сочетанное назначение, поскольку эти препараты являются синергистами, потенцируют гепатопротекторные свойства друг друга, усиливают и ускоряют процессы мембранопротекции и репарации, блокируют оксидативный стресс [11, 15]. Патогенетическое обоснование применения эссенциальных фосфолипидов заключается в повышении ими активности и текучести мембран, активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов, универсальной цитопротекции за счет встраивания молекул эссенциальных фосфолипидов в мембраны и заполнение щелей в них, ингибирования перекисного окисления липидов, снижения чувствительности мембран к повреждающему действию лимфоцитов, торможения синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшения апоптоза гепатоцитов и торможения фиброгенеза [11, 12]. Применение α -липовой кислоты основано на том, что она способствует восполнению запаса внутриклеточного глутатиона, предотвращает поражение митохондрий в ходе перекисного окисления липидов, подавляет синтез азота гепатоцитами. За счет наличия сульфгидрильных групп в молекуле препарат инактивирует свободные радикалы, повышая клеточный и тканевый уровень глутатиона на 30–70%, что повышает антиоксидантную защиту клеток печени.

На сегодня есть лишь отдельные данные относительно предотвращения и лечения токсического поражения печени вследствие применения метотрексата в высоких дозах у детей [13, 14].

Цель данной работы — оптимизировать функциональное состояние печени у детей с остеогенной саркомой, получающих лечение метотрексатом в высоких дозах, путем применения комбинированного комплекса гепатопротекторов: эссенциальных фосфолипидов и α -липовой кислоты.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ историй болезней детей, больных локальной формой остеогенной саркомы, которые лечились в Институте онкологии АМН Украины (в на-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стоящее время ГУ «Национальный институт рака») в отделении детской онкологии с 1999 по 2006 г.

В исследование включены пациенты, которые получали метотрексат в дозе 12 г/м² в течении 4 ч. Параллельно проводили инфузионную терапию в объеме 3 л/м² в течение 4 сут, ощелачивание мочи гидрокарбонатом натрия, введение кальция фолината в дозе соответственно шкале R. Kotz.

Выделено 2 группы больных. В контрольную группу включены дети, получавшие метотрексат без использования гепатопротекторов в 1-й день введения, в основную группу — дети, получавшие метотрексат в комбинации с комплексом гепатопротекторов с 1-го дня. При уровне Та сыворотки крови на 2-е сутки после введения метотрексата от 500 МЕ и выше в обеих группах применялся комплекс гепатопротекторов, при уровне Та до 500 МЕ в контрольной группе гепатопротекторы не применялись. Комплекс гепатопротекторной терапии включал: эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале форте Н, «Sanofi-Aventis», Франция), α-липоевую кислоту (Берлитион-300, «Berlin Chemie», Германия), витамин Е, энтеросорбенты в средние терапевтических дозах. Оценивали динамику изменения показателя АлАТ у 31 ребенка в ходе проведения лечения 110 курсами метотрексата в высоких дозах.

Характеристика детей контрольной и основной групп по возрасту, полу, количеству проведенных курсов метотрексатом в высоких дозах представлена в табл. 1. Средний возраст пациентов контрольной и основной групп составил 12,2 ± 0,3 и 13,6 ± 0,2 года соответственно.

Таблица 1
Распределение больных контрольной и основной групп по полу, возрасту, количеству курсов ХТ

| Показатель | Контрольная группа | Основная группа |
|---|--------------------|-----------------|
| Количество больных, n | 19 | 12 |
| Распределение по полу, n (девочки/мальчики) | 8/11 | 6/6 |
| Средний возраст, годы | 12,2 ± 0,3 | 13,6 ± 0,2 |
| Количество курсов ХТ, n | 51 | 59 |

Забор крови проводили до введения метотрексата и в течение 7–16 дней после его введения. Количественное определение Та проводили методом ФПИА на анализаторе FLx («Abbot», США), количественное определение концентрации метотрексата в крови — методом ИФА на анализаторе TDX/FLX («Abbot», США).

Оценку гепатотоксичности проводили по шкале токсичности CTC NCIC (Clinical Toxicity Criteria National Cancer Institut Canada).

Математическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2003 (Corp. Microsoft, США); для статистической оценки использовали *t*-критерий Стьюдента (Statistica 6.0, Statsoft Juc, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни гепатотоксичности в основной и контрольной группах согласно критериям шкалы токсичности CTC NCIC в 1-й день после инфузии ме-

тотрексатом в высоких дозах приведены в табл. 2. Как видно из табл. 2, уровни токсичности сопоставимы в обеих группах. На степень токсичности 2 и 3 приходится большая часть курсов ХТ: 58,6% курсов контрольной группы и 58,5% основной.

Таблица 2
Уровни гепатотоксичности в контрольной и основной группах

| Гепатотоксичность, степень | Контрольная группа, количество курсов | | Основная группа, количество курсов | |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | абс., n | относ., % | абс., n | относ., % |
| 0 | 1 | 2,0 | 9 | 15,2 |
| 1 | 16 | 31,4 | 15 | 25,4 |
| 2 | 9 | 17,6 | 11 | 18,6 |
| 3 | 21 | 41,0 | 20 | 34,0 |
| 4 | 4 | 8,0 | 4 | 6,8 |
| Всего | 51 | 100,0 | 59 | 100,0 |

С учетом таких данных в обеих группах выделены курсы метотрексат-терапии с уровнями показателей АлАТ от 100 до 500 МЕ/л и количеством контрольных замеров АлАТ в одном курсе не менее 3. С помощью программы Microsoft Office Excel 2003 вычислена отдельно (для каждого курса) скорость изменения АлАТ (наклон) по формуле:

$$b = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum(x - \bar{x})^2},$$

где *x*, *y* — выборочные средние значения в контрольной (массив 1) и основной (массив 2) группах. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3
Скорость изменения уровня АлАТ (МЕ/л) в основной и контрольной группах

| № п/п курса ХТ | Контрольная группа | Основная группа |
|----------------|--------------------|-----------------|
| 1 | -19,00 | -35,0 |
| 2 | -0,77 | -42,5 |
| 3 | -14,00 | -13,0 |
| 4 | -6,00 | -29,0 |
| 5 | -13,00 | -62,9 |
| 6 | -21,00 | -60,5 |
| 7 | -8,50 | -28,0 |
| 8 | -10,50 | -40,7 |
| 9 | -29,50 | -52,0 |
| 10 | -24,00 | -34,0 |
| 11 | -16,00 | -20,0 |
| 12 | -23,00 | -14,0 |
| 13 | -11,00 | -42,0 |
| 14 | -16,00 | -17,3 |
| 15 | -11,00 | -30,1 |
| 16 | -30,40 | -32,0 |
| 17 | -11,00 | -43,0 |
| 18 | Не проводили | -72,0 |
| 19 | Не проводили | -57,0 |

В графической форме показатели динамики изменения показателя АлАТ у детей основной и контрольной групп представлены на рис. 1.

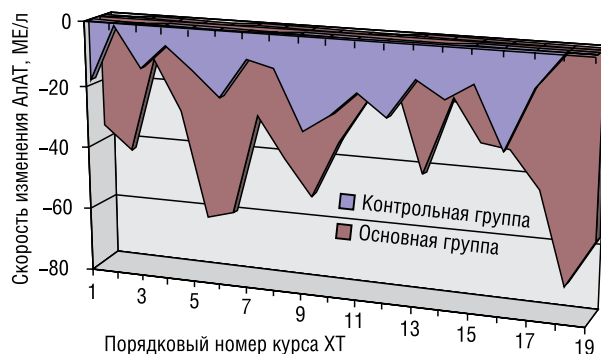


Рис. 1. Скорость снижения уровня АлАТ в основной и контрольной группах

Статистический анализ показал, что использование комплекса гепатопротекторов достоверно повышает скорость снижения уровня АлАТ в основной группе по сравнению с контрольной ($p = 0,000017$). Графически средние значения скорости снижения АлАТ контрольной и основной групп представлены на рис. 2.

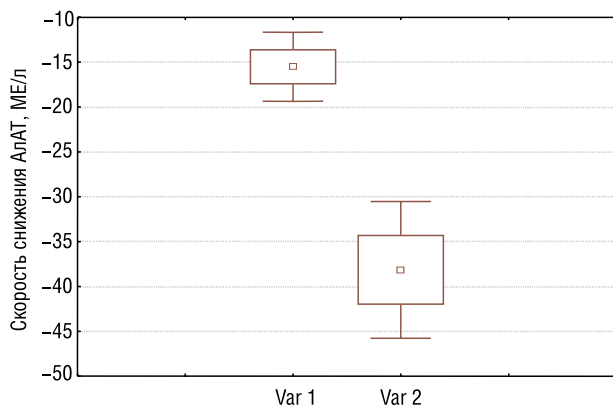


Рис. 2. Средние значения скорости снижения АлАТ у детей основной (var 2) и контрольной (var 1) групп

При анализе данных уровня АлАТ контрольной и основной групп, при уровне АлАТ 500 МЕ/л и выше, достоверной разницы между группами выявлено не было, поскольку гепатопротекторы применяли в обеих группах (так как, если уровень T_a в контрольной группе после 1-го дня введения превышал 500 МЕ, то это служило показанием для назначения гепатопротекторной терапии).

ВЫВОДЫ

1. Применение при лечении остеогенной саркомы у детей метотрексатом в высоких дозах комбинированного комплекса гепатопротекторов статистически достоверно ускоряет снижение показателей цитолитического синдрома, а именно уровня T_a (АлАТ) сыворотки крови.

2. Сочетанное применение гепатопротекторов позволяет улучшить качество лечения детей с остеогенной саркомой, получающих метотрексат в высоких дозах, — снизить на клинически значимом уровне степень выраженности побочных эффектов вследствие токсичного воздействия метотрексата на печень.

3. Использование функции скорости изменения уровня T_a в крови при гепатотоксичности ХТ с оценкой достоверности t -критерия является важным показателем эффективности применения гепатопротекторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2007; **19** (4): 341–6.
2. Neyssa M, Gebhardt M, Teotc L, et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 2004; **9** (4): 422–41.
3. Bielack S, Potratz J, Jürgens H. Osteosarcome bei Kindern, jugendlichen und Erwachsenen: Diagnostic, interdisziplinäre Therapie und Nachsorge. *J Onkologie* 2004; (8): 10–8.

4. Crews KR, Liu T, Rodriguez-Galindo C, et al. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer* 2004; **100** (8): 1724–33

5. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Relationship between dose-intensity of treatment and outcome for patients with osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 2001; **8** (4): 883–8.

6. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство / Под ред. НИ Переводчиковой / Москва: Медицина, 2005. 799 с.

7. Cooperative Osteosarcomastudie COSS — 96. Therapieprotokoll der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. 1996. 81 S.

8. Ridolfi L, Barisone E, Vivalda M, et al. Toxicity of high dose methotrexate repeated infusions in children treated for acute lymphoblastic leukemia and osteosarcoma. *Minerva Pediatr* 1996; **48** (5): 193–200.

9. Bremnes RM, Smeland E, Huseby NE, et al. Acute hepatotoxicity after high-dose methotrexate administration to rats. *Pharmacol Toxicol* 1991; **69** (2): 132–9.

10. Гундерманн КЙ. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. *Клин перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2002; (2): 21–4.

11. Звягинцева ТД. Эффективное лечение хронических диффузных заболеваний печени. *Здоровье Украины* 2007; (11): 50–1.

12. Кошечкин КА, Иванов АВ, Савлаев КФ. Изучение токсичности терапии высокими дозами метотрексата у детей с остеосаркомой. *Материалы 14 Всероссийской конференции «Человек и лекарство»*, 2007: 706.

13. Степанова НА. Биокинетические параметры показателей токсичности высоких доз метотрексата. *Журн Росс ассоц спорт мед реабил больных инвалидов* 2007; **22** (2): 57.

14. Овсиенко Н. Эффективное лечение хронических диффузных заболеваний печени. *Здоровье Украины* 2007; **12**: 50–1.

15. Ушкалова ЕА. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека* 2004; **73** (10): 10–5.

ROLE OF HEPATOPROTECTORS IN OPTIMIZING HIGH-DOSE METHOTREXAT CHEMOTHERAPY OF OSTEOGENIC SARCOMA IN CHILDREN

V.L. Kobys', V.F. Konovalenko

Summary. Results of treatment of 31 children with the local form osteogenic sarcomas who have received 110 courses of high-dose methotrexate (12 g/m²) are analysed. It is proved, that a complex of hepatoprotectors (essential phospholipids, α -lipoic acid, vitamin E, enterosorbents — in averagetherapeutic doses) accelerate decreasing of transaminase and increase thus the efficacy of chemotherapy.

Key Words: osteogenic sarcoma, high-dose chemotherapy methotrexate, hepatoprotectors, transaminase.

Адрес для переписки:

Кобысь В.Л.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

ГУ «Национальный институт рака»,
отделение детской онкологии

E-mail: inpmd@i.com.ua