

# **ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова НТФФ ПОЛИСАН**

## **МЕСТО МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ РАКА ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**


**Докладчик к.м.н., доцент  
Елена Ивановна Дрогомирецкая**

**Санкт-Петербург  
2016**

□ **Показатель первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями в России в 2014 году составил 387,3 (с учетом Крымского федерального округа – 387,6) на 100 тыс. населения, что на 3,7 % выше уровня 2013 года.**

- В 2014 году 26,7% злокачественных новообразований были диагностированы в I стадии заболевания (2013 год – 25,6%), 25,3% – во II стадии (2013 год – 25,2%), 20,6% – в III стадии (2013 год - 21,2%).
- В 2014 году в Российской Федерации 20,8% злокачественных новообразований (с учетом Крымского федерального округа – 20,7%) диагностированы при наличии отдаленных метастазов (2013 год - 21,1%).

- Доля больных, умерших в течение первого года после установления диагноза из числа взятых под диспансерное наблюдение в предыдущем году, составила 24,3% (с учетом Крымского федерального округа – 24,8%), в 2013 году – 25,3%, в 2004 году - 33,2%.
- В течение последних 10 лет наметилась положительная тенденция к снижению показателя одногодичной летальности.



**□ Бытует ошибочное, но  
распространенное мнение, что  
паллиативная помощь  
онкологическим пациентам — это  
прежде всего сиделка и  
наркотические анальгетики,  
иногда психолог и священник.**

- **«Паллиативная медицинская помощь представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан».**

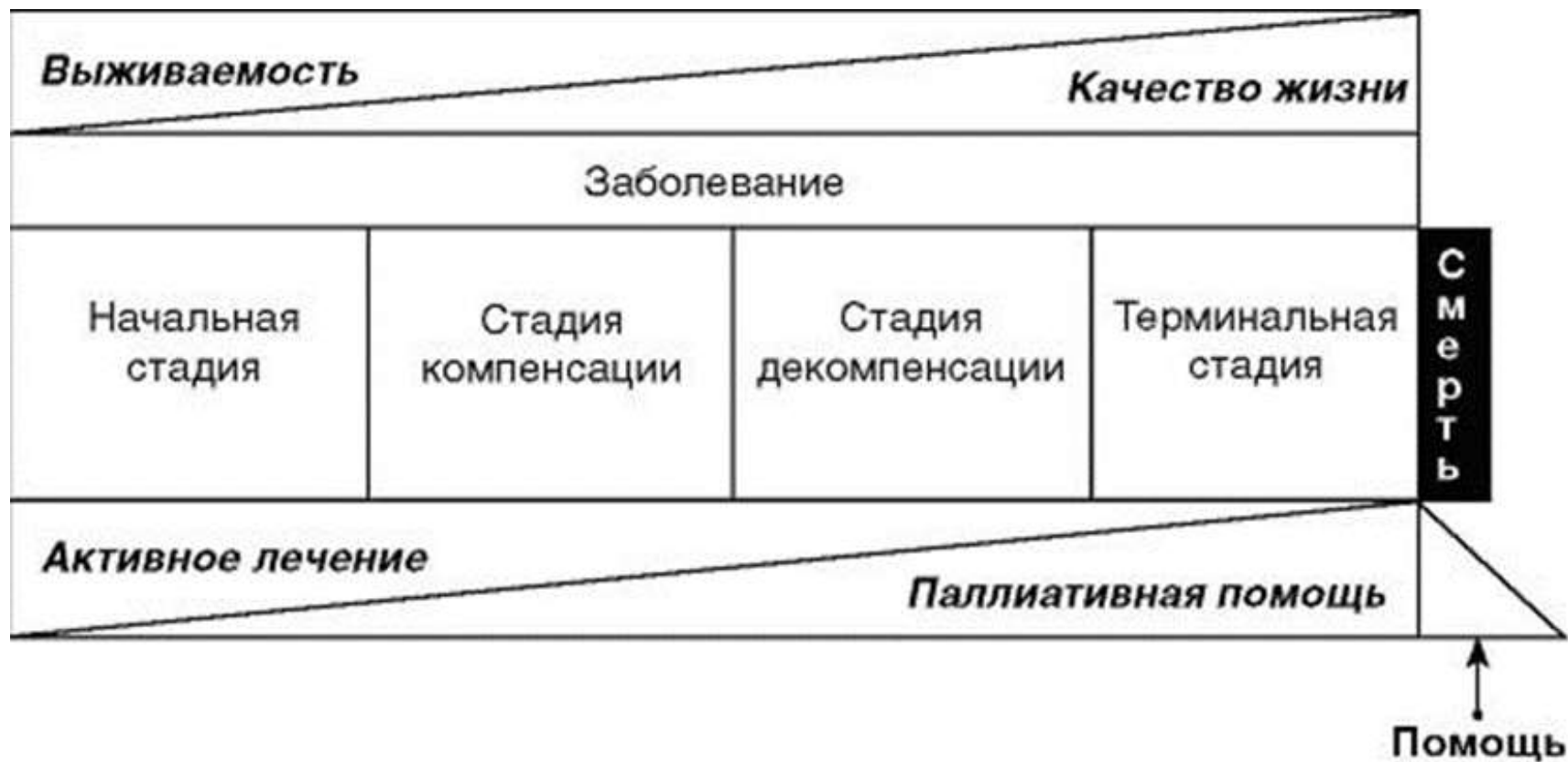
- **«Современная паллиативная медицина тесно связана с клинической онкологией, поскольку она обеспечивает действенный и целостный подход, дополняющий специальное лечение пациентов с терминальной стадией рака органов брюшной полости» .**

# ПРАВОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ

- Конституция Российской Федерации (Право на бесплатную медицинскую помощь гарантировано 41-й статьей Конституции).
- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
- Постановление Правительства РФ от 18.10.2013 № 932 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов»
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.12.2012 № 1343н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению».



*Место паллиативной медицины в современной модели  
оказания медицинской помощи  
Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. 2010.*





- Выступая на Гайдаровском форуме, премьер-министр РФ Д. Медведев отметил, что власти работают и будут дальше работать над задачей импортозамещения.
- «До конца первого полугодия должны быть приняты планы импортозамещения в ряде отраслей промышленности», — сказал он, напомнив, что часть мер уже реализуется в фармацевтике, станкостроении, нефтегазовом оборудовании и некоторых других отраслях.

- Таким образом, разработка, производство и внедрение в клиническую практику отечественных фармацевтических препаратов – на сегодняшний день одна из приоритетных задач здравоохранения.
- В тоже время, поставленная правительством задача по совершенствованию оказания паллиативной помощи, в том числе и онкологическим пациентам, диктует необходимость поиска новых подходов к лечению этой категории больных, в том числе к сопровождающей терапии в онкологии.

## Цель проведения сопровождающей терапии

- Удаление из организма токсических веществ.
- Восполнение электролитного дефицита и дефицита нутриентов, необходимых для репаративных процессов как в печени, так и в остальных органах и тканях.
- Улучшение обмена веществ во всех тканях организма, в том числе в гепатоцитах и почках, что является ключевым фактором, влияющим, в конечном счете, на течение и исход заболевания.
- Улучшение микроциркуляции паренхимы печени и других органов и тканей.
- Защита гепатоцитов от структурных повреждений и восстановление их функциональной активности до нормального уровня .

- В этой связи особую значимость приобретает разработка и внедрение лекарственных средств, сочетающих гепато-нефропротективное, и, более того, цитопротективное, дезинтоксикационное, антиоксидантное действия со свойствами метаболического корректора.
- Этому требованию полностью отвечают препараты янтарной кислоты и ее соли – сукцинаты: в медицинской литературе имеются данные о гепатопротекторных, цитопротективных и антиоксидантных свойствах сукцинатов. Кроме того, они являются энергетическими субстратами и, вследствие этого, метаболическими корректорами (Ступин В.А. с соавт., 2012).

## Механизм метаболического действия сукцинатсодержащих препаратов

- Под действием препаратов с янтарной кислотой ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение клеток, увеличивается синтез макроэргических соединений, повышается устойчивость мембран клеток к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты.

## Линейка отечественных метаболических препаратов «Реамберин», «Цитофлавин», «Ремаксол»

препарат	состав	объем
«Базовая»	Калия хлорид, магния сульфат, глюкоза («поляризующая смесь»)	до 500 мл
Реамберин	N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорид	до 400 мл
Цитофлавин	янтарная кислота, никотинамид, рибоксин, рибофлавин, N-метилглюкамин	до 20 мл
Ремаксол	янтарная кислота; N-метилглюкамин; рибоксин; метионин; никотинамид, натрия хлорида; калия хлорида; магния хлорида; натрия гидроксид.	до 400 мл

- **Янтарная кислота, ее соли и эфиры являются универсальными внутриклеточными метаболитами, выполняя по отношению к циклу Кребса каталитическую функцию, снижая содержание других медиаторов цикла, накапливающихся на ранних стадиях гипоксии.**



- **Никотинамид активирует NAD- зависимые ферменты клеток, в том числе, антиоксидантные системы убихиноновых оксиредуктаз, защищающие мембраны клеток от разрушения радикальными частицами.**

- Свойством усиления синтеза макроэргических молекул обладает рибоксин, производное пурина – предшественника АТФ.
- Антиоксидантное действие инозина (рибоксина) реализуется за счет активации синтеза NAD в митохондриях из никотинамида, где рибоксин выступает в качестве донора рибозы.

- Липотропный эффект метионина способствует синтезу холина, с недостаточным образованием которого связано нарушение синтеза фосфолипидов.
- Путем метилирования метионин обезвреживает токсичные продукты.
- Антидепрессантный эффект метионина широко известен.

- **Необходимость разработки своих схем сопровождающей терапии встала перед нами при создании на базе нашей кафедры дополнительно к хирургическому и онкологического отделений.**
- **В настоящее время нами проведен ретроспективный анализ и проспективное исследование эффективности метаболической терапии, как основы терапии сопровождения.**

- В исследовании приняли участие 220 пациентов, страдающих раком органов брюшной полости (местнораспространенным и метастатическим).
- Все они получили лечение в онкологическом отделении больницы Петра Великого (кафедра госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля СЗГМУ им. И.И. Мечникова, зав. каф. проф. Э.Э. Топузов, зав. отд. проф. Э.Г. Топузов) за период с 2000 по 2015 гг.

## Группы больных

- Рак желудка (местнораспространенный и метастатический) – 52 пациента.
- Колоректальный рак (метастатический без возможности циторедуктивной операции) – 119 пациентов.
- Рак поджелудочной железы (местнораспространенный и метастатический) – 49 пациентов.

# Распределение в группы

- Базовой терапии
- Реамберина
- Цитофлавина
- Ремаксоло

происходило случайным образом, по мере поступления пациентов и препаратов.

- В качестве дополнительной терапии в состав смесей входили глюкокортикоиды, блокаторы H<sub>2</sub> гистаминовых рецепторов, метоклопрамид, препараты калия и магния, антигистаминные препараты.
- Смеси вводились в виде внутривенной инфузии, в день инфузии системного химиопрепарата.
- Антиэметики применяли только при высокой эметогенности химиопрепарата.
- Дополнительно все пациенты получали противоязвенную терапию курсами, нутриционную поддержку и ферментные препараты.



- **Нутриционная поддержка начиналась в первые дни лечения у 132 пациентов, корректировалась в зависимости от трофологического статуса пациента, клинико-лабораторных показателей и данных биоимпедансного исследования в динамике, продолжалась весь период химиотерапии у 87 пациентов.**

- **Коррекция сопутствующих заболеваний выполнялась в динамике совместно с профильными специалистами, имеющими опыт работы с онкологическими пациентами.**
- **Обезболивающая терапия не отличалась от общепринятой: при легкой боли пациенты принимали парацетамол и/или НПВС, при слабых и умеренных болях - трамадол в комбинации с НПВС, при умеренной и значительной боли – морфин или фентанил. Предпочтение отдавали таблетированным формам и трансдермальным системам.**

- Пациенты, поступающие по скорой помощи, оперированы в хирургическом отделении, всем проведены паллиативные операции.
- На онкологическом отделении пациентам проводилась химиотерапия и сопровождающая терапия.

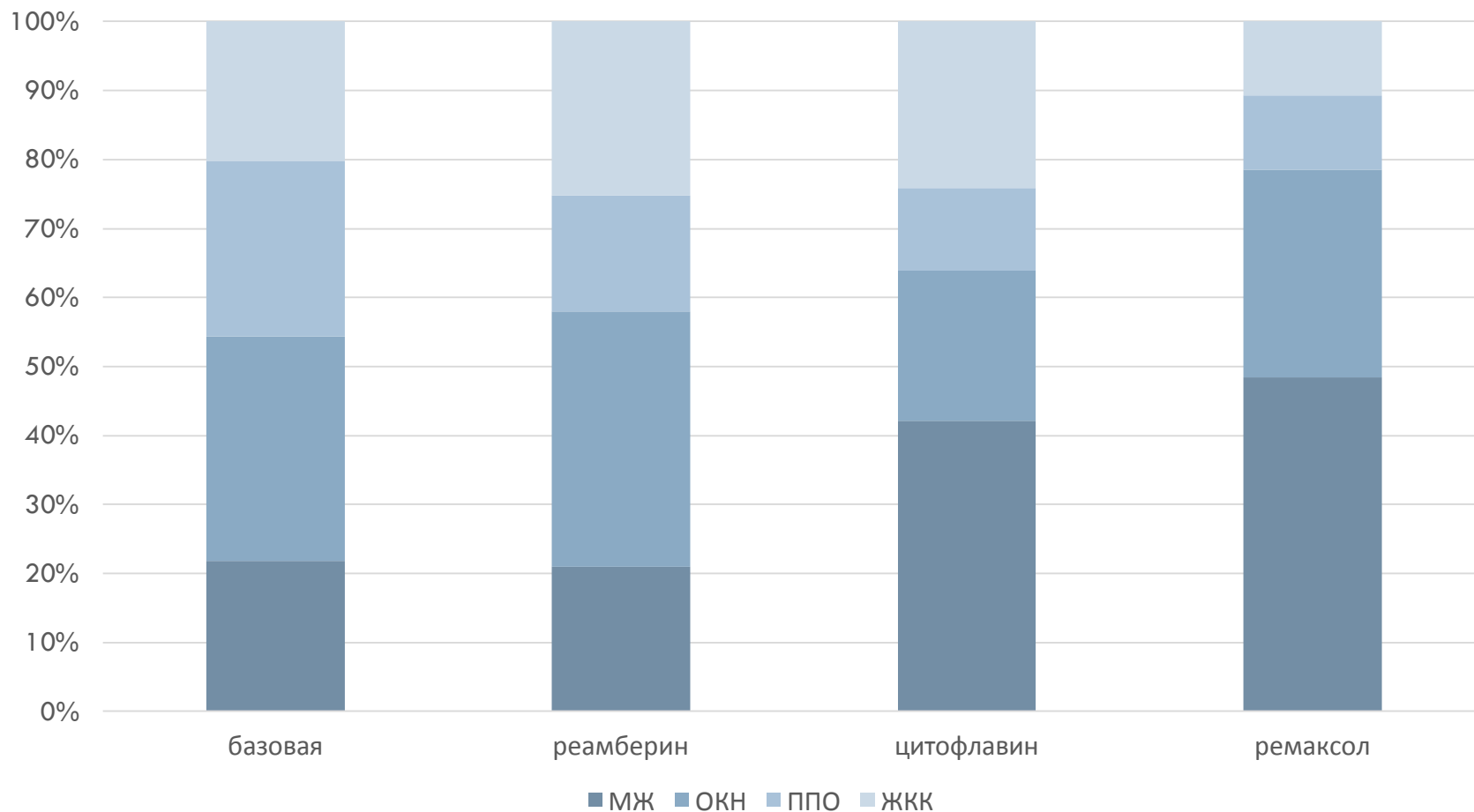
Распределение больных по виду оперативного вмешательства	n
Формирование двуствольной колостомы	47
Ушивание перфорации язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки	26
Обходной илеотрансверзоанастомоз	24
Остановка желудочно-кишечного кровотечения	42
Эндоскопическое стентирование пищевода	12
Гастростомия	6
Эксплоративная лапаротомия	17
Ушивание перфорации опухоли	13
Дренирование желчных протоков (наружное, внутреннее, наружно-внутреннее)	39
Всего оперативных вмешательств	226

режим химиотерапии	1 линия	2 линия	3 линия	4 линия
Режимы на основе производных платины	27	39	16	7
Режимы на основе иринотекана	24	20	15	12
Режимы на основе таксанов	13	18	13	2
Режимы на основе 5-фторурацила	40	20	15	3
Комбинации с таргетными препаратами	9	13	-	-
Гемцитабин в монотерапии и в составе ПХТ	35	23	13	12

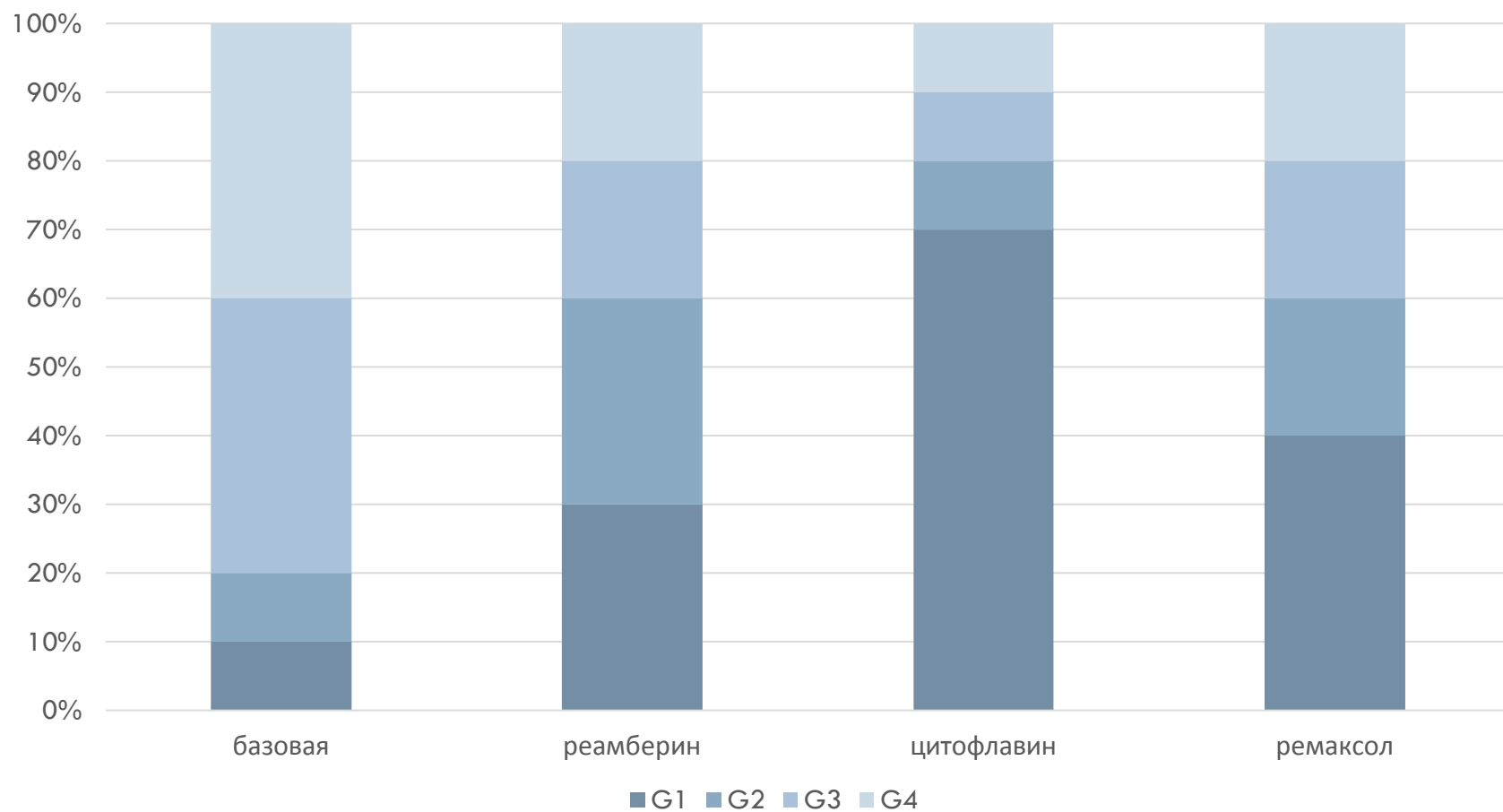
# тяжелые проявления рака органов брюшной полости

- Анемия
- Тошнота и рвота
- Печеночно-почечная недостаточность
- Неврологические осложнения
- Синдром анорексии – кахексии – слабости
- Хронический болевой синдром
- Хирургические осложнения: механическая желтуха, острая кишечная непроходимость, перфорация полого органа, кровотечения

# Частота хирургических осложнений на фоне химиотерапевтического лечения и сопровождающей терапии



# энцефалопатия

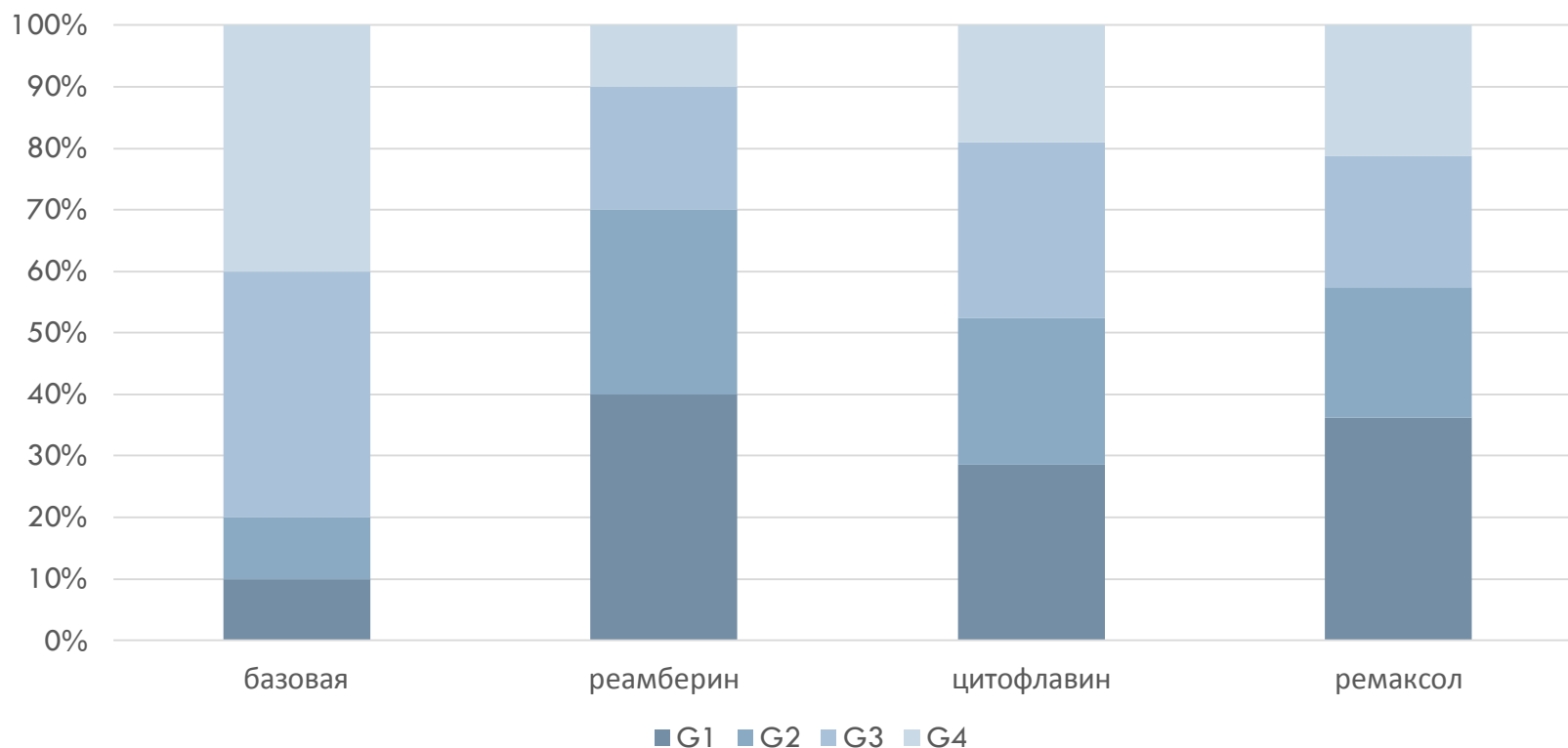




## причины анемии

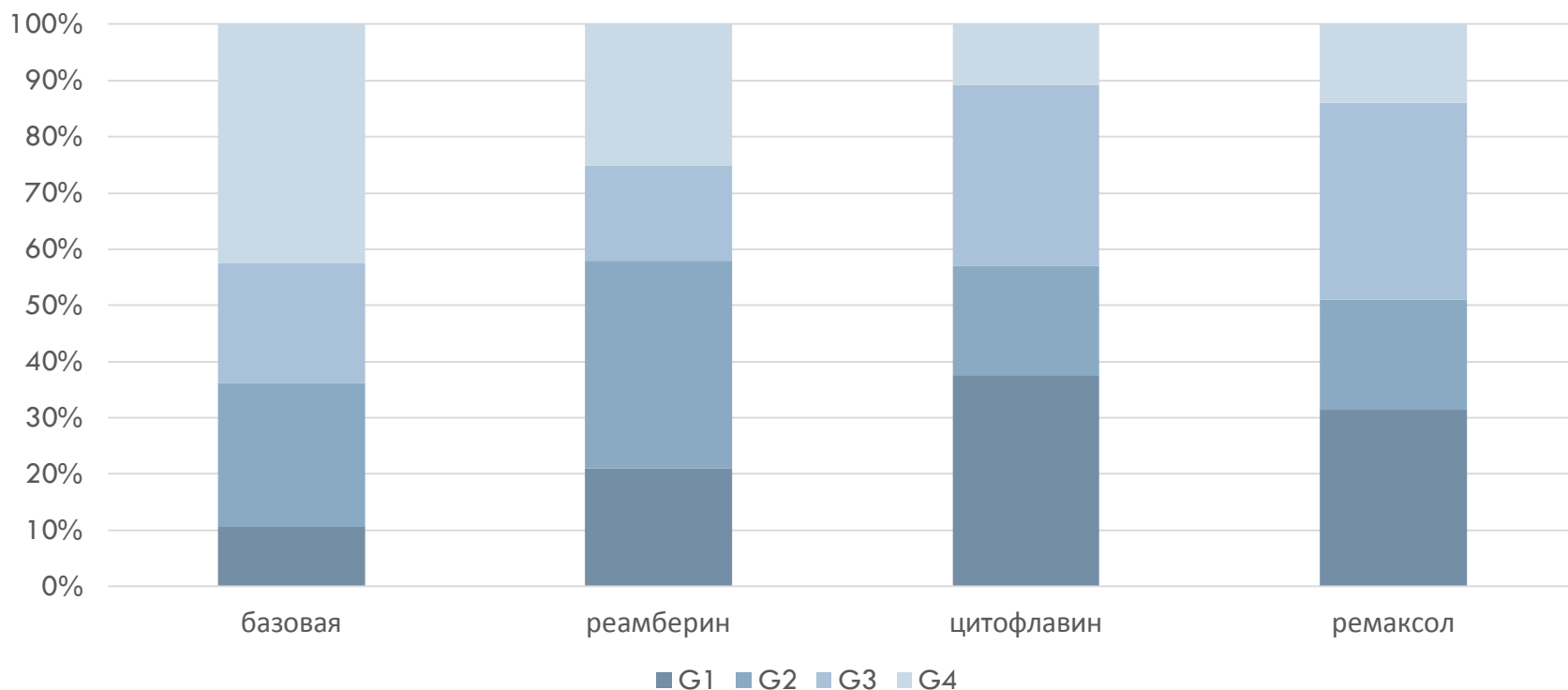
- Недостаток железа и витаминов
- Противоопухолевое лечение - индуцированная химиотерапией костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз 54%
- Наличие опухоли - инфильтрация костного мозга опухолью, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний 40%
- Сопутствующие заболевания (гемоглобинопатии, заболевания почек и др.)

## анемия



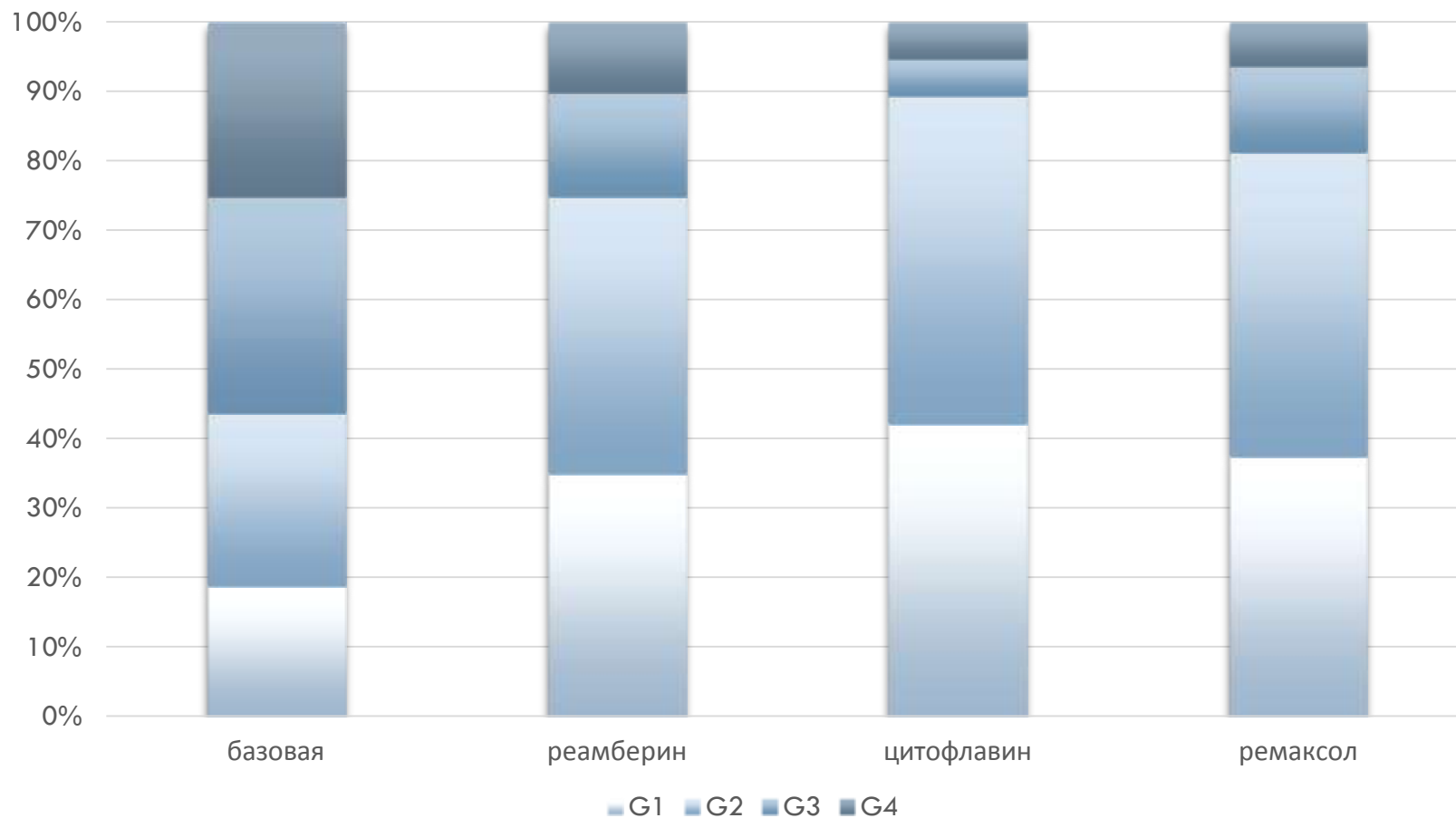
**Гематологическая токсичность в группе с Цитофлавином наступала значительно позже, чем в других группах, фебрильной нейтропении не отмечено.**

# профилактика и лечение рвоты

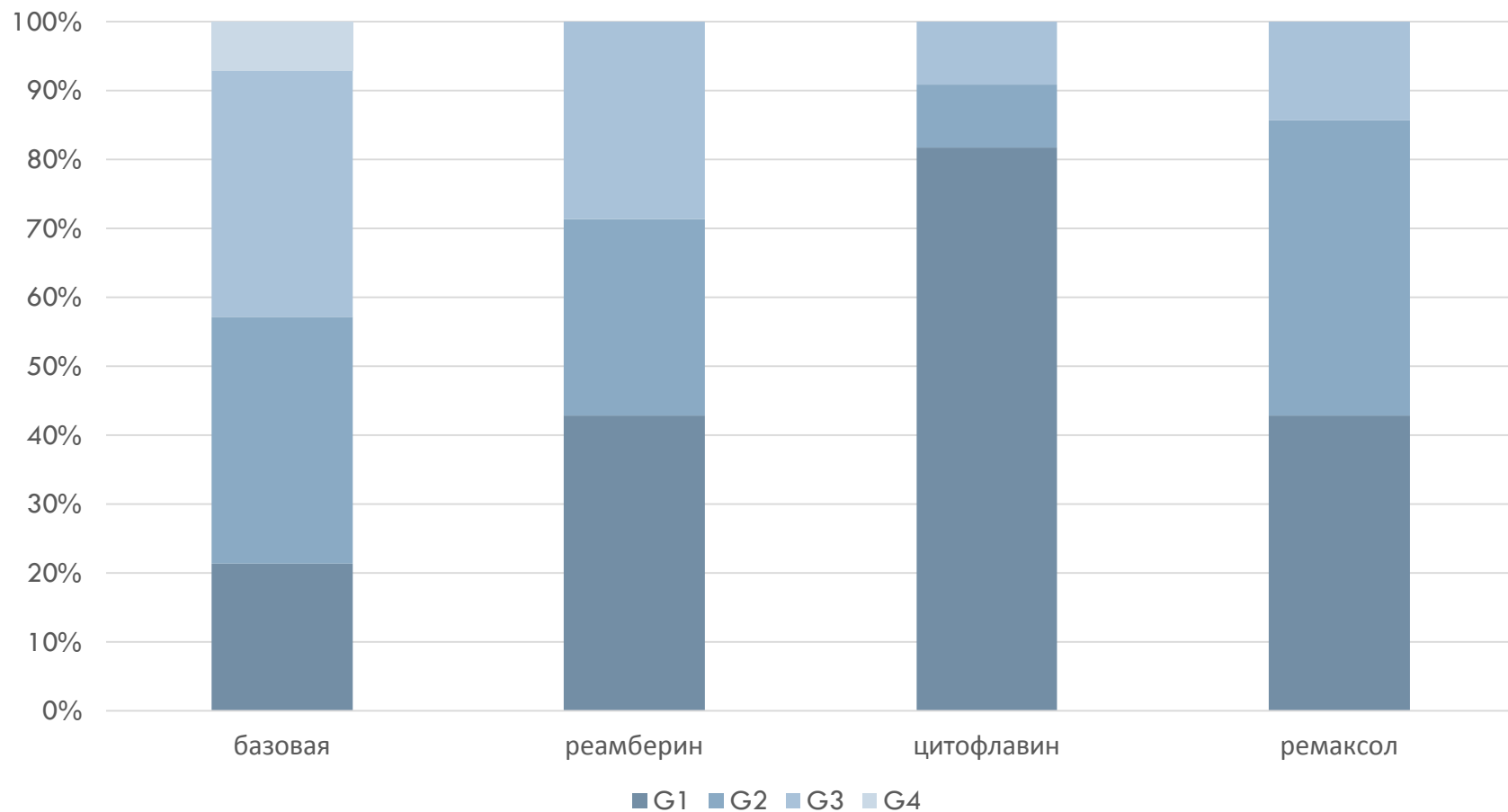


*Дополнение: при проведении ПХТ у пациентов группы Цитофлавина спектр гастроинтестинальной токсичности сместился в сторону легкого стоматита и диареи, корригируемых без отмены или уменьшения доз цитостатиков.*

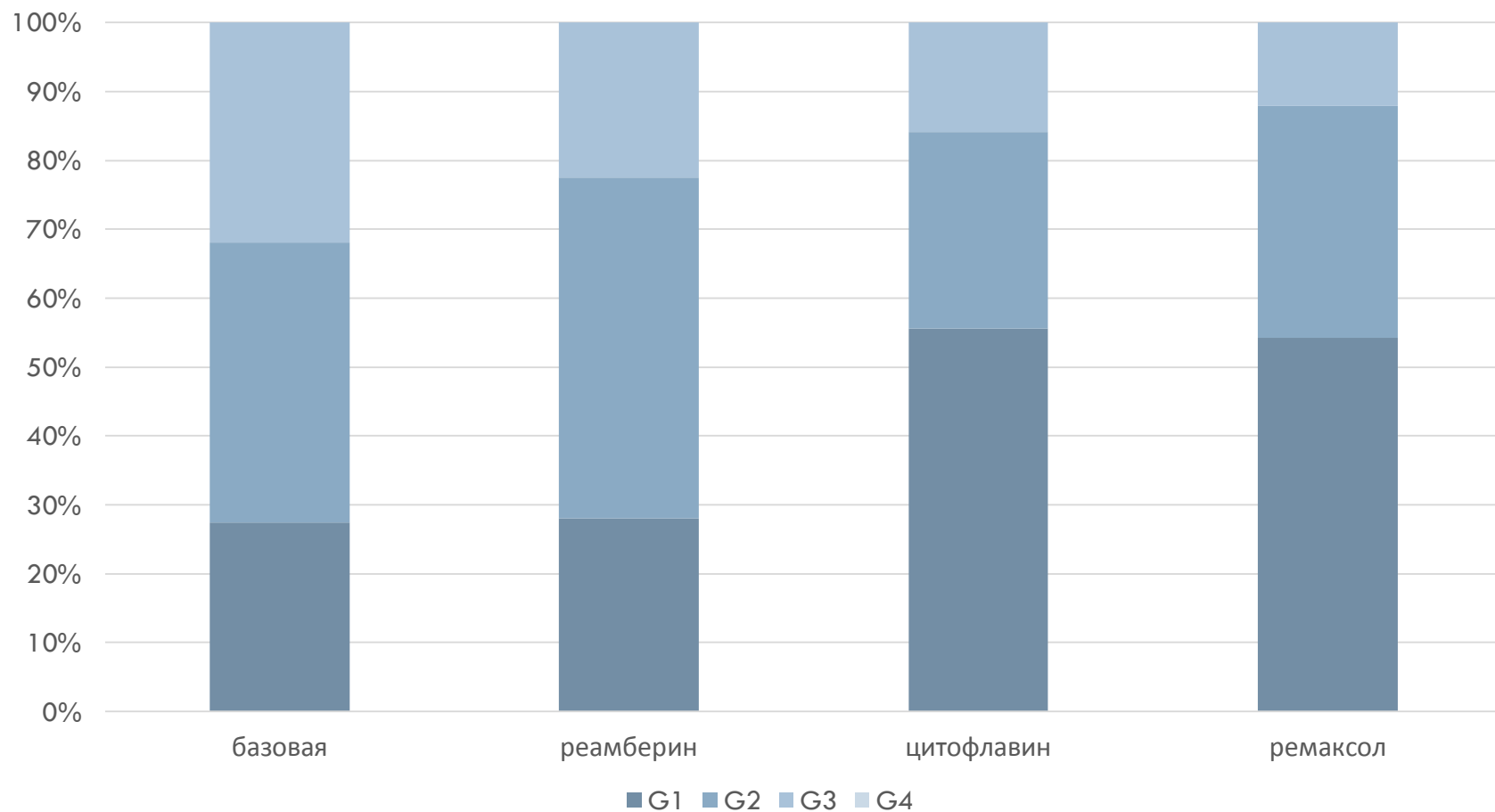
# анорексия, кахексия и слабость



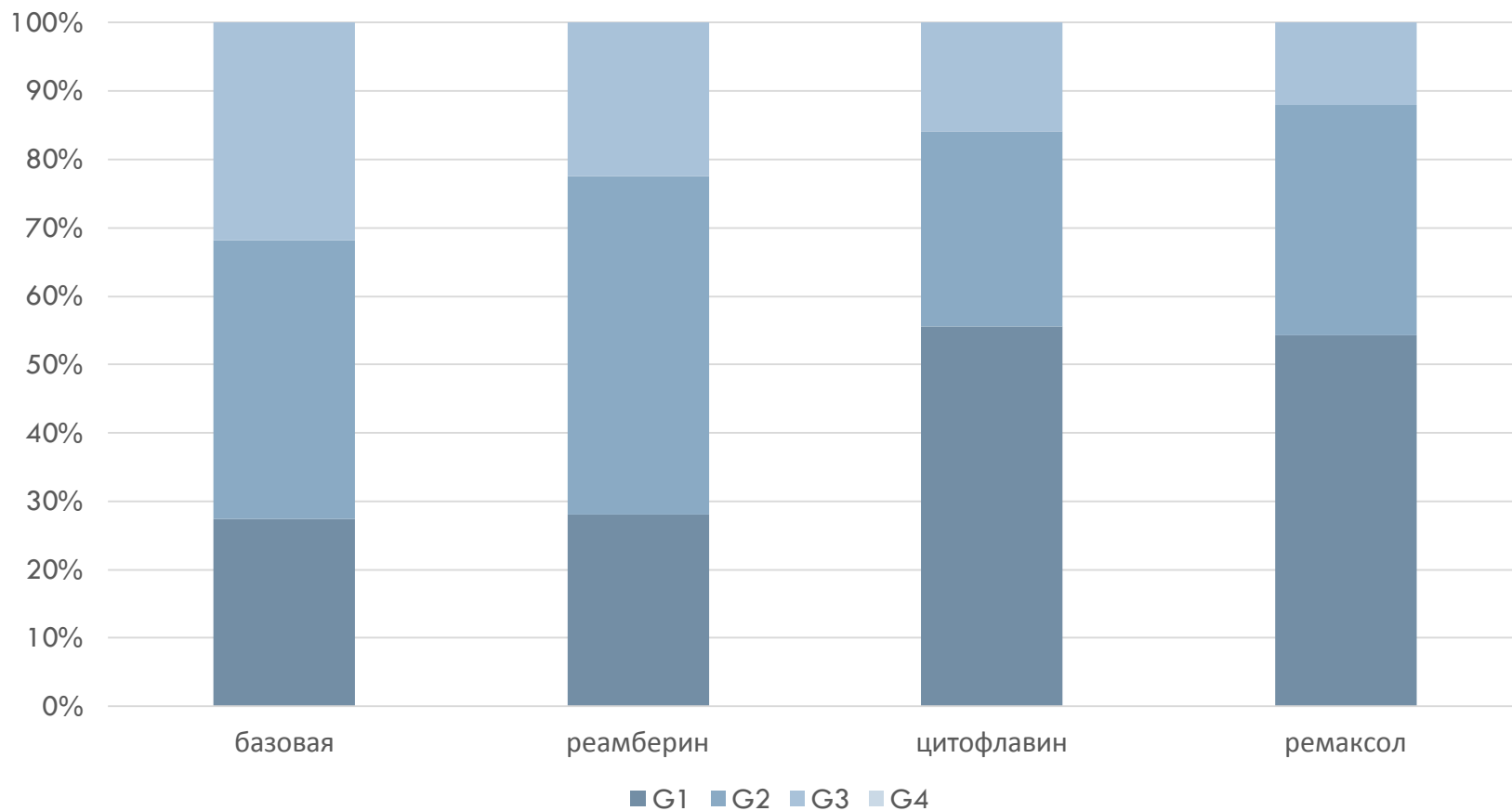
# профилактика периферической нейропатии



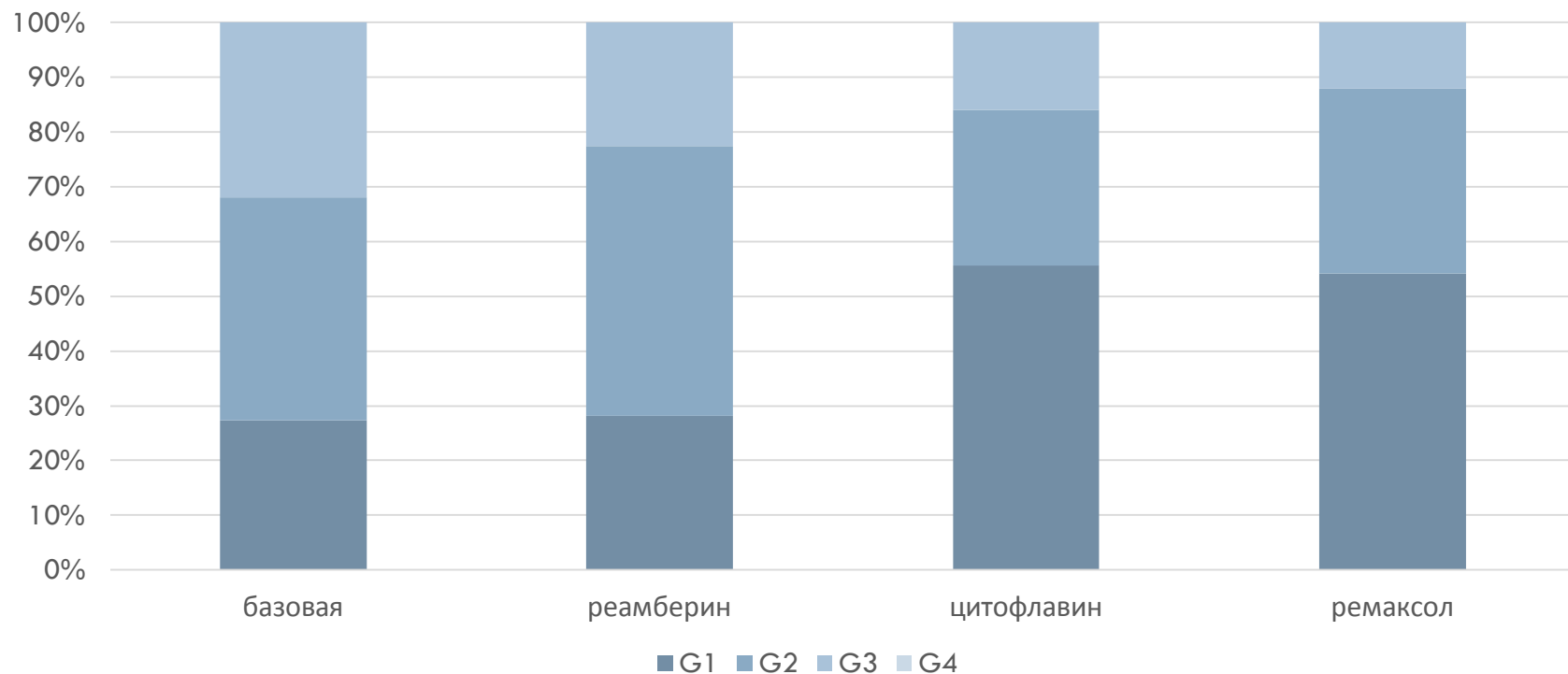
# ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



# острая почечная недостаточность



# хроническая боль



**Отмечено некоторое снижение потребности в обезболивающих препаратах в группе пациентов, получавших Цитофлавин, что требует дальнейшего изучения.**



# ВЫВОДЫ

- Симптоматическая терапия, направленная на коррекцию нарушений, вызванных опухолевым процессом в брюшной полости (электролитных, интоксикационных, анемических, нарушений пищеварения – рвота, диарея, кахексия, нарушения чувствительности) на основе метаболических препаратов позволяет достигнуть заметного облегчения симптомов в короткие сроки (24-48 часов).

# ВЫВОДЫ

- Паллиативная химиотерапия, проводимая не с целью излечения, а с целью сдерживания опухолевого роста, на фоне комплексной симптоматической терапии приводит к облегчению состояния пациента, уменьшению осложнений, что, в свою очередь влияет на качество жизни и ее продолжительность.
- Нутритивная поддержка в комбинации с препаратами янтарной кислоты способствует активизации метаболических процессов и улучшению усвоения питательных компонентов.

# ВЫВОДЫ

- Паллиативную помощь следует начинать до того, как симптомы становятся неконтролируемыми.
- Паллиативная помощь не является приоритетом хосписов, и не должна начинаться после отмены всех других видов лечения. Ее применение необходимо начинать на ранних стадиях заболевания, параллельно с другими видами лечения, направленными на продление жизни (ХТ, ЛТ)

- **Не являясь альтернативой противоопухолевого лечения, паллиативная помощь вначале выступая, как дополнительный вид помощи, становится ведущим по мере прогрессирования заболевания и ограничения возможностей противоопухолевого лечения.**



**Благодарю за внимание**