

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-38-47

Цитирование: Кайдарова Д.Р., Копп М.В., Мочалова А.С., Покровский В.С., Акимжанова Ж.М. Применение нового нутрицевтика для улучшения переносимости адъювантной химиотерапии. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3):38–47

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО НУТРИЦЕВТИКА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Д.Р. Кайдарова¹, М.В. Копп², А.С. Мочалова³, В.С. Покровский⁴, Ж.М. Акимжанова⁵, Р.З. Абдрахманов¹, Е.В. Билан⁶, А.В. Бяхов⁷, С.Н. Гуров⁸, И.А. Королёва², С.С. Повага⁹, М.В. Райгородский¹⁰, Э.М. Сайдашева¹¹, Е.В. Шилова¹¹, Б.З. Джафарова¹¹, И.В. Турова¹¹, Ю.А. Петровская¹¹, Ф.И. Петровский¹¹

1. Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан

2. Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

3. Клиническая больница МЕДСИ, Москва, Россия

4. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

5. Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Алматинский онкологический центр» Управления здравоохранения города Алматы, Республика Казахстан

6. Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

7. ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

8. ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» ДЗМ, Москва, Россия

9. НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск» ОАО «РЖД», Смоленск, Россия

10. Медицинский центр ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

11. БУВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия.

Резюме:

Введение. Лечение злокачественных новообразований часто требует применения адъювантной химиотерапии (АХТ). В реальной клинической практике доля пациентов, имеющих серьезные проявления токсичности противоопухолевого лечения, достаточно высока. Таким образом, необходимость снижения токсичности терапии и сохранение интенсивности дозы химиопрепаратов являются актуальной задачей онкологии. Данная статья посвящена результатам исследования влияния многокомпонентного нутрицевтика Онкоксин на переносимость АХТ.

Материалы и методы. В исследование было включено 133 больных раком желудка IIB-IIIС или немелкоклеточным раком лёгких IIB-IIIА в возрасте 50–70 лет; 84 получали Онкоксин, 49 составили контрольную группу.

Результаты. Было установлено, что через две недели шансы больных, получавших Онкоксин, на значимое (безусловное) улучшение качества жизни (вопросник ESAS) были в два раза выше в сравнении с группой контроля: ОШ = 2,07 [95% ДИ 1,00–4,29]. К окончанию периода наблюдения (3 недели) в группе пациентов, использовавших Онкоксин, уровень альбумина был значительно выше в сравнении с контрольной группой (38,1 [95% ДИ 37,1–39,1] г/л и 35,5 [95% ДИ 33,9–37,0], $p = 0,03$, соответственно). Кроме этого, применение Онкоксина позволило существенно снизить печёночную токсичность АХТ.

Выводы. Данное исследование, проведённое в рамках существующей клинической практики, впервые показало высокую эффективность Онкоксина в улучшении качества жизни пациентов и снижении токсичности АХТ.

Ключевые слова: онкоксин, адъювантная химиотерапия, рак желудка, немелкоклеточный рак лёгких.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение злокачественных новообразований часто требует применения химиотерапии (ХТ). Даже после радикальной резекции опухоли во многих случаях необходимо проведение адъювантной химиотерапии (АХТ), направленной на уничтожение потенциально оставшихся раковых клеток. Оптимальное дозирование химиотерапевтических

препаратов по-прежнему является предметом обсуждения. Хорошо известно, что относительная интенсивность дозы критически важна для увеличения безрецидивной и общей выживаемости при потенциально курабельных опухолях, таких как диффузная В-клеточная лимфома или герминогенные опухоли, однако в отношении адъювантной, риск-снижающей терапии, применяемой при раннем раке молочной железы, колоректальном раке, немелкоклеточном

раке лёгких и опухолях поджелудочной железы, принятие решения о назначении цитотоксических препаратов является непростой задачей, поскольку для части пациентов такая терапия может быть не нужна, и она сопровождается значительными, даже фатальными, побочными эффектами [1].

Несмотря на применение доз, которые рекомендуются на основании проведённых клинических исследований, в реальной клинической практике доля пациентов, имеющих серьёзные проявления токсичности противоопухолевого лечения, может быть значительно выше в сравнении с той, которая публикуется по данным рандомизированных исследований. Например, в ретроспективном исследовании (реальная практика) Lakhanpaletal частота фебрильной нейтропении при применении адъювантной терапии доцетаксел/циклофосамид при раке молочной железы составила 25% [2]. В то же время, в рамках клинического исследования Jonesetal это осложнение регистрировалось всего у 2,4% больных [3]. Плохая переносимость противоопухолевого лечения часто требует снижения дозы препаратов или преждевременного прекращения их приёма. При изучении оксалиплатина при колоректальном раке доля пациентов, преждевременно прекративших участие в исследовании, доходила до 31%, а уменьшение объёма терапии требовалось у 62% испытуемых [4,5]. Причиной снижения доз цитостатических препаратов и даже отмены терапии могут быть различные нежелательные явления: гематологическая токсичность, печёночная токсичность, почечная токсичность, тяжёлые мукозиты, снижение нутритивного статуса больного, нарастающая слабость.

Для сохранения эффективной интенсивности дозового режима необходимо использование всего арсенала средств сопроводительной терапии. В связи с этим поиск и разработка новых препаратов сопроводительного лечения при проведении химиотерапии является актуальной задачей.

В ранее проведённых исследованиях было показано, что ряд аминокислот, микроэлементов, витаминов и биологически активных веществ могут снижать выраженность побочных эффектов химиотерапии, повышать аппетит и положительно влиять на частоту инфекционных осложнений. Так, например, применение глицирризина при режимах химиотерапии FOLFOX и XELOX сопровождается значительно меньшей частотой нарушения функции печени (более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой) [6]. Эпигаллокатехинагаллат (ЭГКГ) — природный полифенол, который, благодаря антиоксидантному и противовоспалительному эффектам, высокоэффективен в купировании острого эзофагита, индуцированного лучевой терапией или химиорадиотерапией [7,8]. Целью данного исследования была оценка влияния многокомпонентного нутрицевтика Онкоксин на качество жизни пациентов и переносимость АХТ для подтверждения гипотезы о возможности его использования для сохранения эффективной интенсивности дозового режима. Онкоксин представляет собой раствор, содержащий ряд аминокислот, витаминов, микроэлементов и биологически активных веществ. Ранее было показано,

что Онкоксин способен увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни, а также аппетит у больных с терминальной стадией гепатоцеллюлярной карциномы [9] и эффективно снижать выраженность симптомов орального мукозита у пациентов, получающих химиотерапию, лучевую терапию или их сочетание [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено открытое проспективное нерандомизированное постмаркетинговое исследование с оценкой влияния Онкоксина на качество жизни, уровень альбумина сыворотки, массу тела, показатели токсичности проводимого лечения у пациентов, получающих АХТ.

Использовались следующие критерии включения:

1. подписанное информированное согласие;
2. лица обоих полов в возрасте 50–70 лет;
3. рак желудка IIB–IIIC, немелкоклеточный рак лёгких IIB–IIIA;
4. проведённое ранее радикальное оперативное вмешательство и необходимость проведения АХТ;
5. 2-й и далее курс АХТ;
6. ИМТ ≥ 15 , альбумин крови 25–35 г/л;
7. состояние пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) не более 2.

Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании; беременность/кормление грудью, непереносимость какого-либо из компонентов Онкоксина; любое заболевание или состояние, которое делало интерпретацию полученных данных невозможной.

Оценивались следующие показатели: основной — доля пациентов, у которых в ходе исследования произошло снижение суммарного значения Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS, http://www.centralhpcnetwork.ca/hpc/HPC_docs/formsref/Russian.pdf) на 6 баллов и более (минимальное клинически значимое различие этого показателя, которое способен почувствовать любой пациент [11]); дополнительные — средние суммарные значения ESAS, его отдельных доменов. Вопросник ESAS представлял собой набор из 10 вопросов о симптомах и состоянии пациента и заполнялся самим пациентом. Для оценки применялась балльная шкала, где 0 баллов — отсутствие симптома или влияния болезни, 10 баллов — максимальная выраженность симптома или максимально негативное влияние болезни на состояние пациента [11]. По результатам заполнения вопросника рассчитывались следующие показатели: суммарное значение ESAS, а также отдельно значения эмоционального и физического доменов. Кроме того, проводилась оценка и сравнение выраженности отдельных симптомов болезни и её влияния на состояние пациента. Эмоциональный домен включал оценку двух симптомов: депрессии/грусти и тревоги/беспокойства; максимальное значение — 20 баллов. Физический домен состоял из оценки шести симптомов/состояний пациента: боли, сонливости, усталости, тошноты, аппетита, одышки;

Собственные исследования

максимальное значение — 60 баллов. Суммарное значение ESAS рассчитывалось как сумма баллов эмоционального домена, физического домена, а также ответа на вопрос о чувстве благополучия (общем самочувствии) и имело максимальное значение 90 баллов. Десятый вопрос («Другие проблемы») при расчёте суммарного значения ESAS и его отдельных доменов не учитывался.

Кроме того, оценивались концентрация альбумина сыворотки, масса тела. Пациенты с индексом массы тела <20 и/или уровнем альбумина сыворотки <30 г/л рассматривались как требующие нутритивной поддержки. Также оценивались показатели гематологической, печёночной токсичности по шкалам, приведенным в табл. 1. При приведении данных о токсичности АХТ использовалась средняя степень токсичности.

В ходе исследования в группе 1 пациенты в дополнение к АХТ и стандартной поддерживающей терапии получали в течение 20 дней Онкоксин по 25 мл дважды в день, в группе 2 — АХТ и стандартную поддерживающую терапию. Состояние пациентов оценивалось на основании данных, полученных во время трёх визитов пациентов к врачу. Визит 1 проводился в день начала одного из курсов АХТ (за исключением первого курса АХТ). Визит 2 проводился за 7±1 дней перед началом последующего курса АХТ, а визит 3 проводился в день начала этого курса АХТ. Таким образом, между визитами 1 и 3 проходило 21±3 дня. Пациенты распределялись в группы в соотношении 2/1. В группу 2 распределялись пациенты, согласившиеся принять участие в исследовании, но не желавшие использовать Онкоксин.

Онкоксин (производитель Catalysis, S. L., Испания, <https://www.catalysis.es/>, свидетельство о государственной регистрации № KZ. 16.01.97.003. E. 000118.03.17 от 01.03.2017 г.) содержит следующие активные ингредиенты на 100 мл раствора: глицин — 2000 мг, глюкозамин — 2000 мг, яблочная кислота — 1200 мг, аргинин — 640 мг, цистеин — 204 мг, глицирризиновая кислота — 200 мг, аскорбиновая кислота — 120 мг, сульфат цинка — 80 мг, экстракт зелёного чая — 25 мг, кальция пантотенат — 12 мг, пиридоксин — 4 мг,

сульфат марганца — 4 мг, экстракт корицы — 3 мг, фолиевая кислота — 400 мкг, цианокобаламин — 2 мкг.

В зависимости от потребности пациенты могли получать любую поддерживающую терапию и нутритивную поддержку.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логина ДЗМ, протокол № 3/2017 от 17 апреля 2017 г. Период включения пациентов продолжался с сентября 2017 г. по май 2018 г. Исследование было зарегистрировано на clinicaltrials.gov под номером NCT03550482.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica10 (StatSoft, США). Расчет объёма выборки был основан на следующих исходных условиях:

1. доли больных, у которых к концу периода наблюдения произойдет улучшение качества жизни, соответствующее минимальному клинически значимому различию для любого пациента (6 баллов; соответствует двукратному среднему популяционному минимальному клинически значимому различию [11]), составят 50% в экспериментальной и 20% в контрольной группе (при среднем исходном суммарном значении ESAS 30 баллов);
2. соотношение испытуемых в группах: 2/1 (экспериментальная/контрольная);
3. ошибка первого рода (α) 0,05 и мощность не менее 0,9.

Исходя из этих условий, в экспериментальной группе надо было проанализировать данные 80 пациентов, в контрольной — 40. Принимая во внимание выбывание пациентов из групп в ходе исследования, было решено включить в экспериментальную группу 100 пациентов и в контрольную — 50.

Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот. При описании клинической характеристики пациентов количественные данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения, при сравнении средних — в виде среднего арифметического и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения частот качественных признаков (в таблицах сопряжённости 2x2) использовался критерий χ^2 с по-

Таблица 1. Критерии степеней токсичности, использовавшиеся в исследовании

Показатель	Степени токсичности				
	0	1	2	3	4
Гемоглобин	Нормальное значение	≥100 г/л	80 — < 100 г/л	65 — < 80 г/л	< 65 г/л
Лейкоциты	Нормальное значение	≥3,0 × 10 ⁹ /л	2,0 — <3,0 × 10 ⁹ /л	1,0 — <2,0 × 10 ⁹ /л	<1,0 × 10 ⁹ /л
Тромбоциты	Нормальное значение	≥75,0 × 10 ⁹ /л	50,0 — <75,0 × 10 ⁹ /л	10,0 — <50,0 × 10 ⁹ /л	<10,0 × 10 ⁹ /л
Лимфоциты	Нормальное значение	≥1,0 × 10 ⁹ /л	0,5 — <1,0 × 10 ⁹ /л	<0,5 × 10 ⁹ /л	—
ЩФ	Нормальное значение	Увеличение до 2,5 раз	Увеличение >2,5 — до 5,0 раз	Увеличение >5,0 — до 20,0 раз	Увеличение >20,0 раз
АЛТ	Нормальное значение	Увеличение до 2,5 раз	Увеличение >2,5 — до 5,0 раз	Увеличение >5,0 — до 20,0 раз	Увеличение >20,0 раз
АСТ	Нормальное значение	Увеличение до 2,5 раз	Увеличение >2,5 — до 5,0 раз	Увеличение >5,0 — до 20,0 раз	Увеличение >20,0 раз
Билирубин	Нормальное значение	Увеличение до 1,5 раз	Увеличение >1,5 — до 3,0 раз	Увеличение >3,0 — до 10,0 раз	Увеличение >10,0 раз

правкой по Йетсу или 2-сторонний точный критерий Фишера. Для таблиц сопряжённости 2x2 рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ отношения шансов. Для сравнения количественных и полуколичественных переменных в несвязанных выборках использовался U критерий Манна — Уитни, в попарно-связанных — критерий знаков. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 133 пациента; 84 получили Онкоксин, 49 составили контрольную группу. В табл. 2 представлена исходная клиническая характеристика испытуемых. Достоверных различий между сравниваемыми группами установлено не было. При раке желудка

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

Показатель	Онкоксин	Контроль	Значение p	
N	84	49		
Немелкоклеточный рак лёгких, абс (%)	53 (63,1)	31 (63,3)	0,9	
Рак желудка, абс (%)	31 (36,9)	18 (36,7)	0,9	
Мужчины, абс (%)	50 (59,5)	33 (67,3)	0,5	
Возраст, лет	59,0 ± 6,1	57,2 ± 5,2	0,1	
Рост, см	167,5 ± 6,9	170,1 ± 6,5	0,1	
Масса тела, кг	63,7 ± 10,7	67,5 ± 11,3	0,1	
Индекс массы тела (мин-макс)	22,7 (15,9–32,4)	23,2 (17,9–31,7)	0,2	
Альбумин сыворотки, г/л	34,5 ± 3,9	35,6 ± 5,0	0,2	
ESAS, баллы	Эмоциональный домен ESAS	3,1 ± 3,6	3,0 ± 3,5	0,9
	Физический домен ESAS	16,6 ± 9,1	15,0 ± 7,4	0,2
	Суммарное значение ESAS	22,9 ± 12,5	21,2 ± 11,0	0,4
Средняя степень гематологической и печёночной токсичности	Лейкоциты	0,03 ± 0,17	0,15 ± 0,37	0,3
	Тромбоциты	0	0,05 ± 0,22	0,7
	Гемоглобин	0,78 ± 0,71	1,00 ± 0,76	0,2
	Лимфоциты	0,12 ± 0,44	0,31 ± 0,61	0,2
	ЩФ	0,27 ± 0,54	0,18 ± 0,56	0,4
	АЛТ	0,09 ± 0,29	0,08 ± 0,27	0,9
	АСТ	0	0,05 ± 0,22	0,7
Общий билирубин	0	0		

Таблица 3. Динамика данных вопросника ESAS, его доменов, а также отдельных симптомов (в отношении которых были установлены достоверные различия между сравниваемыми группами) в ходе исследования

ESAS, баллы		Онкоксин	Контроль	Значение p
Визит 1	Эмоциональный домен ESAS	3,11 [2,32–3,90]	2,98 [1,96–4,00]	0,9
	Физический домен ESAS	16,64 [14,66–18,62]	15,00 [12,86–17,14]	0,2
	Суммарное значение ESAS	22,9 [20,2–25,6]	21,2 [18,0–24,4]	0,4
Визит 2	Аппетит	1,75 [1,18–2,32]	3,55 [2,56–4,54]	0,002
	Общее самочувствие	2,15 [1,62–2,69]	3,02 [2,52–3,52]	<0,001
	Эмоциональный домен ESAS	2,49 [1,81–3,16]	1,94 [0,90–2,98]	0,1
	Физический домен ESAS	11,31 [9,83–12,79]	13,49 [11,44–15,54]	0,1
	Суммарное значение ESAS	16,0 [13,7–18,2]	18,5 [15,5–21,4]	0,1
Визит 3	Аппетит	1,20 [0,79–1,61]	2,76 [2,06–3,46]	<0,001
	Усталость	1,56 [1,19–1,92]	2,85 [2,30–3,40]	<0,001
	Общее самочувствие	1,46 [1,05–1,87]	2,96 [2,45–3,46]	<0,001
	Эмоциональный домен ESAS	1,65 [1,15–2,16]	1,85 [0,95–2,75]	0,8
	Физический домен ESAS	8,68 [7,49–9,87]	11,98 [10,17–13,79]	0,001
	Суммарное значение ESAS	11,8 [10,0–13,6]	16,8 [14,1–19,5]	<0,001

Собственные исследования

пациенты получали режим XELOX, при раке лёгких — паклитаксел+карбоплатин.

Основной изучавшийся показатель, суммарное значение вопросника ESAS, достоверно снизился в каждой группе ко второму визиту, однако статистически значимых различий между группами на этом этапе исследования установлено не было. Только на третьем визите у пациентов, получавших Онкоксин, качество жизни было значимо лучше, включая суммарное значение ESAS и физический домен, см. табл. 3.

Необходимо отметить, что уже ко второму визиту изменения значений ответов на отдельные вопросы были достоверно в пользу получавших Онкоксин. Это такие важные составляющие качества жизни, как аппетит и общее самочувствие. Дополнительно на третьем визите были установлены различия в выраженности усталости (табл. 2). Кроме этого, была проведена оценка доли больных, у которых на визитах 2 и 3 произошло улучшение качества жизни, соответствующее минимальному клинически значимому различию, которое способен почувствовать любой пациент (6 баллов; соответствует двукратному среднему популяционному минимальному клинически значимому различию [11]). На втором визите таких больных в группе использовавших Онкоксин было 52% в сравнении с 35% в контрольной группе, на третьем визите — 59% и 43%, соответственно. На втором визите шансы на улучшение (значимое и безусловное) качества жизни у пациентов, получавших Онкоксин, были в два раза выше в сравнении с группой контроля: ОШ = 2,07 [1,00–4,29]. К третьему визиту подобные различия уже были незначимы: ОШ = 1,89 [0,91–3,93].

Динамика массы тела и уровня сывороточного альбумина ко второму визиту была незначительной, различий между группами и внутри групп не установлено. К третьему визиту в группе больных, получавших Онкоксин, уровень альбумина был значительно выше в сравнении с контрольной группой (38,1 [37,1–39,1] г/л и 35,5 [33,9–37,0], $p = 0,03$,

Таблица 4. Отношения шансов сохранения и увеличения массы тела или уровня сывороточного альбумина при применении Онкоксина

Показатель	Этап исследования	ОШ	95% ДИ
Масса тела	Визит 2	2,74	1,32–5,67
	Визит 3	3,07	1,45–6,52
Альбумин сыворотки	Визит 2	4,20	1,96–8,98
	Визит 3	11,46	4,41–29,8

соответственно). При сравнении изменений массы тела от исходного значения выявлено значительное преимущество Онкоксина: падение массы тела ко второму визиту было менее выраженным, а к третьему визиту массу тела удалось восстановить (рис. 1а). Схожие результаты были получены при анализе изменений уровня сывороточного альбумина ко второму и третьему визитам (рис. 1б).

Необходимо отметить, что на протяжении исследования доли пациентов, у которых масса тела и уровень альбумина сыворотки оставались неизменными или увеличивались, были существенно выше в группе получавших Онкоксин (рис. 2). Об этом свидетельствуют и отношения шансов (табл. 4). Исходно в нутритивной поддержке нуждались 25% пациентов среди получавших Онкоксин и 29% в контрольной группе. К окончанию исследования доли таких больных составили 19% и 30%, соответственно, однако различие достоверным не было ($p = 0,19$).

При анализе токсичности проводимой терапии было установлено, что использование нутрицевтика Онкоксин приводит к её снижению по ряду показателей: гемоглобин и трансаминазы на втором визите и трансаминазы на третьем визите (табл. 5). По остальным лабораторным данным достоверных различий установлено не было. Обращают на себя внимание различия в долях пациентов

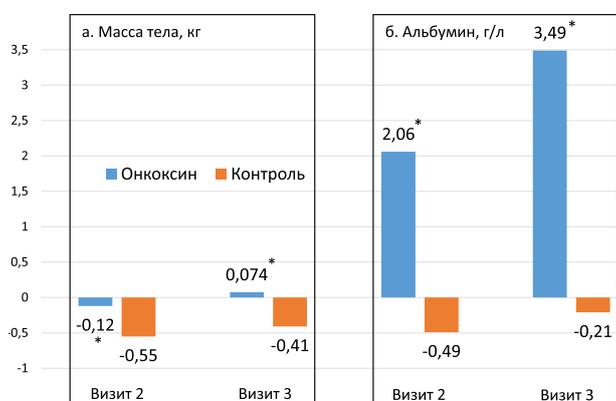


Рисунок 1. Динамика изменений от исходного показателя (визит 1) массы тела (а) и уровня сывороточного альбумина (б).

* — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

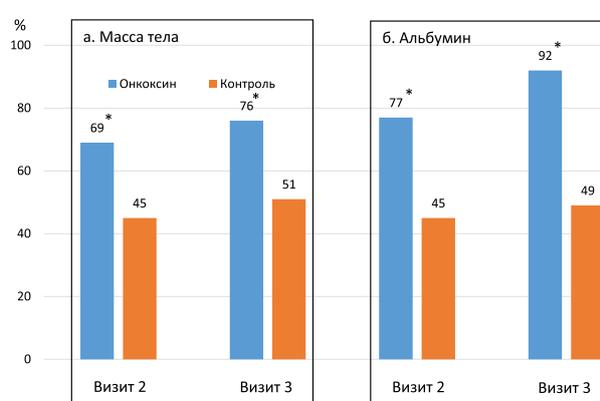


Рисунок 2. Доли пациентов, у которых масса тела (а) и уровень альбумина сыворотки (б) оставались неизменными или увеличивались.

* — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Таблица 5. Показатели токсичности с выявленными достоверными различиями между сравниваемыми группами

Показатель токсичности, средняя степень		Онкоксин	Контроль	Значение p
Визит 2	Гемоглобин	0,36 [0,23–0,48]	0,87 [0,69–1,06]	<0,001
	АСТ	0,22 [0,12–0,33]	0,69 [0,48–0,90]	<0,001
	АЛТ	0,12 [0,04–0,20]	0,87 [0,61–1,13]	<0,001
Визит 3	АСТ	0,08 [0,01–0,15]	0,42 [0,25–0,59]	0,005
	АЛТ	0,08 [0,01–0,15]	0,50 [0,33–0,67]	<0,001

в сравниваемых группах, у которых на визите 2 и 3 показатели АСТ и АЛТ соответствовали нулевой степени токсичности (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании было впервые показано, что Онкоксин — нутрицевтик, содержащий аминокислоты, витамины, микроэлементы и ряд биологически активных макромолекул природного происхождения — способен улучшать качество жизни пациентов, предотвращать потерю массы тела, падение уровня альбумина, а также, что не менее значимо, снижать печёночную токсичность проводимой АХТ. Важной особенностью данного исследования стало то, что оно проводилось в условиях реальной клинической практики без модификации особенностей лечебной работы центров. Единственным исключением была необходимость заполнения вопросника ESAS пациен-

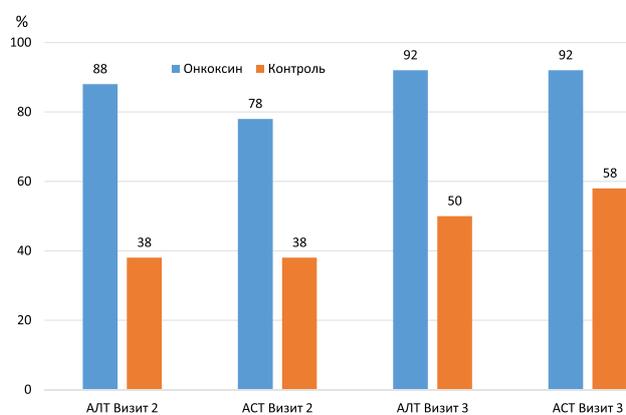


Рисунок 3. Доли пациентов (%) в сравниваемых группах, у которых на визите 2 и 3 показатели АСТ и АЛТ соответствовали нулевой степени токсичности (для всех сравнений между группами $p < 0,05$).

том. Никаких других специальных требований к центрам, принявшим участие в исследовании, не предъявлялось.

Качество жизни онкологических больных является одним из ключевых факторов, влияющих на отношение пациентов к проводимой терапии и определяющих возможность её проведения или продолжения. Качество жизни — это то, что человек ощущает самостоятельно, без учёта объективного состояния, данных инструментальных или лабораторных исследований и знаний сущности болезни. Именно поэтому показатели качества жизни так важны при оценке медицинского воздействия; они свидетельствуют о том, как больные относятся к собственному состоянию, и как это отношение меняется в связи с прогрессированием болезни или медицинским вмешательством.

Ранее было показано, что Онкоксин улучшает качество и продолжительность жизни, а также аппетит у пациентов с терминальной стадией гепатоцеллюлярной карциномы [9]. Авторы сделали предположение, что это многокомпонентное средство выступает как нутриент и расширяет рацион питания, ликвидируя возможный дефицит отдельных его составляющих. Действительно, ряд компонентов Онкоксина может обладать таким эффектом. Так, цинк способен корректировать нарушения вкуса, возникающие, в том числе, при онкологических заболеваниях, а также стимулировать потребление пищи, что чрезвычайно актуально при развитии синдрома анорексии-кахексии [12]. До 35% пожилых людей в развитых странах имеют недостаточность этого микроэлемента [13], что характерно для рака лёгких, яичников [14], терапии опиоидами [15] и/или химиотерапии цисплатином [14]. Витамины также способны оказывать влияние на общее самочувствие пациентов, как, например, витамин B12 [16]. Ряд аминокислот, а именно аргинин и глицин, способен предотвращать потерю мышечной массы при онкологических заболеваниях [17,18]. Наиболее вероятным механизмом улучшения качества жизни при приёме Онкоксина, на взгляд авторов, является способность значительного числа его компонентов снижать выраженность системного воспаления. Это было показано для глицина [19], глюкозамина [20], эпигаллокатехина галлата [21], глицирризина [22], цинка [23].

Важным аспектом применения Онкоксина, продемонстрированным в данном исследовании, стала его способность снижать токсичность проводимой терапии. В проведённых ранее исследованиях была показана роль ряда компонентов этого нутрицевтика в уменьшении токсичности ксенобиотиков. Цистеин принимает участие в реметилировании метионина, уровень которого тесно связан с порогом проявлений химической токсичности за счёт вовлечённости этой аминокислоты в ряд антиоксидантных систем, включая глутатионовую [24]. Глицин способен снижать нефро- и гепатотоксичность лекарств и ряда токсических соединений [25], например, нефротоксичность циклоспорина А [26]. Предполагается, что благодаря угнетению высвобождения из клеток Купфера простагландина E2, глицин блокирует повреждение печени, вызванное этим препаратом [27]. Гепатопротективные свойства глицирризина хорошо известны и могут быть важны при

Собственные исследования

токсическом поражении печени, вызванном химиотерапией. Эта особенность была показана у больных раком желудка. Установлено, что применение глицирризина при режимах химиотерапии FOLFOX и XELOX сопровождается значительно меньшим количеством случаев нарушения функции печени (более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой, [6]). Ещё одним компонентом Онкоксина с клинически доказанным свойством влияния на токсичность противоопухолевого лечения является эпигаллокатехина галлат (ЭГКГ), основной полифенол экстракта зелёного чая, который обладает радиопротекторным и хемопротекторным действием. Благодаря антиоксидантному и противовоспалительному эффектам, ЭГКГ оказался высокоэффективен в купировании острого эзофагита, индуцированного радиотерапией или химиотерапией [7,8].

Вероятно, в основе способности Онкоксина снижать токсичность АХТ лежат антиоксидантные и противовоспалительные свойства его составляющих. Антиоксидантная активность была показана и для других компонентов Онкоксина: цинка [13,23] и марганца [28].

Недостатком данного исследования является небольшой период наблюдения пациентов — между очередными курсами АХТ, т. е. около трёх недель, что не позволило оценить отсроченные эффекты Онкоксина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Диляра Р. Кайдарова, д. м. н., профессор, врач-онколог высшей квалификационной категории, академик Национальной Академии Наук Республики Казахстан, директор Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com

Михаил В. Копп, д. м. н., профессор кафедры клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия, e-mail: mvkopp@mail.ru

Анастасия С. Мочалова, к. м. н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Клиническая больница МЕДСИ, Москва, Россия, e-mail: denisovaas@mail.ru

Вадим С. Покровский, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией комбинированной терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой биохимии Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, e-mail: vadimpokrovsky@yandex.ru

Жанна М. Акимжанова, онколог, отделение химиотерапии Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Алматинский онкологический центр» Управления здравоохранения города Алматы, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: zhanna3.2.85@mail.ru

Рамиль З. Абдрахманов, к. м. н., онколог, заведующий отделением химиотерапии № 2, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: ramil_78@inbox.ru

Евгений В. Билан, онколог, заместитель руководителя по онкологии Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: bilanev@okbhmao.ru

Антон В. Бяхов, онколог, отделение химиотерапии «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: ant.byakhov@yandex.ru

Сергей Н. Гуров, к. м. н., онколог, заведующий отделением химиотерапии, ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: voryag080807@yandex.ru

Ирина А. Королёва, д. м. н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия, e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

Светлана С. Повага, онколог, отделение химиотерапии Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая больница на станции Смоленск» ОАО «РЖД», Смоленск, Россия, e-mail: povaga1980@mail.ru

Максим В. Райгородский, онколог, Медицинский центр ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия, e-mail: air911@mail.ru

ВЫВОДЫ

В ходе проведённого исследования было установлено, что использование многокомпонентного нутрицевтика Онкоксин при приведении АХТ позволяет:

- на 16% увеличить долю пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни уже после 2-х недель применения;
- в два раза снизить выраженность нарушений аппетита;
- на 25% и 43% увеличить число больных, у которых не произошло снижения массы тела и уровня альбумина, соответственно;
- увеличить число испытуемых с отсутствием проявлений печёночной токсичности противоопухолевого лечения на 42% (по показателю АЛТ) и 34% (по АСТ).

Несмотря на то, что продемонстрированные результаты выглядят многообещающе, необходимо дальнейшее изучение многокомпонентных нутрицевтиков, таких как Онкоксин, для улучшения качества жизни и сохранения нутритивного статуса пациентов.

Элина М. Сайдашева, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: letka.96@mail.ru

Екатерина В. Шилова, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: cat.shilova@yandex.ru

Бахалы З. Джафарова, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: dzhafarova.bakhaly_23@mail.ru

Инна В. Турова, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: begdusya@mail.ru

Юлия А. Петровская, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: yurovskaya@list.ru

Фёдор И. Петровский, д. м. н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, e-mail: Fedor_petrovsky@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-38-47

For citation: Kaydarova D. R., Kopp M. V., Mochalova A. S., Pokrovsky V. S., Akimzhanova Zh. M. A new nutraceutical to improve tolerance of adjuvant chemotherapy. *Malignant Tumours*. 2019;9(3):38–47 (In Russ)

A NEW NUTRACEUTICAL TO IMPROVE TOLERANCE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY

D.R. Kaydarova¹, M.V. Kopp², A.S. Mochalova³, V.S. Pokrovsky⁴, Zh.M. Akimzhanova⁵, R.Z. Abdrakhmanov¹, E.V. Bilan⁶, A.V. Byakhov⁷, S.N. Gurov⁸, I.A. Koroleva², S.S. Povaga⁹, M.V. Raygorodsky¹⁰, E.M. Saydasheva¹¹, E.V. Shilova¹¹, B.Z. Dzhafarova¹¹, I.V. Turova¹¹, Yu.A. Petrovskaya¹¹, F.I. Petrovsky¹¹

1. Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan

2. «Reaviz» Medical University, Samara, Russia

3. MEDSI Clinical Hospital, Moscow, Russia

4. N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

5. Unitary Enterprise Based on the Right of Economic Management «Almaty Oncology Center», Almaty Healthcare Department, Republic of Kazakhstan

6. «District Clinical Hospital», Khanty-Mansiysk, Russia

7. A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

8. Clinical Oncology Dispensary No. 1, Moscow, Russia

9. The Department Hospital at Smolensk Station of Open JSC «Russian Railways», Smolensk, Russia

10. Medical Center «EVIMED», Chelyabinsk, Russia

11. Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Abstract:

Introduction. Treatment of malignant neoplasms often requires adjuvant chemotherapy (ACT). In real-life clinical practice, a high proportion of patients develop serious toxicities of anticancer therapy. Thus, the need to reduce treatment toxicity while maintaining the same dose levels of chemotherapeutic agents is a pressing challenge in oncology. This article presents the results of the study assessing the effects of the complex nutraceutical Oncocoxin on ACT tolerability.

Materials and methods. The study included 133 patients aged 50 to 70 years with stage IIB — IIIC gastric cancer or stage IIB — IIIA non-small-cell lung cancer; 84 patients received Oncocoxin, and 49 were in the control group.

Results. The study revealed that after two weeks, patients receiving Oncocoxin had a twice higher chance of significant (obvious) improvement in their quality of life (ESAS questionnaire) compared to the control group: OR 2.07 [95% CI 1.00–4.29]. By the end of the follow-up period (3 weeks), patients receiving Oncocoxin had a significantly higher albumin level compared to the control group (38.1 [95% CI 37.1–39.1] g/L and 35.5 [95% CI 33.9–37.0], $p = 0.03$, respectively). Moreover, the use of Oncocoxin allowed significant reducing ACT-related liver toxicity.

Собственные исследования

Conclusions. This study conducted within our current clinical practice showed for the first time a high efficacy of Oncoxin in improving the quality of life of patients and reducing ACT toxicity.

Key words: Oncoxin, adjuvant chemotherapy, gastric cancer, non-small-cell lung cancer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dilyara R. Kaydarova, MD, PhD, DSc, Prof, Oncologist of Highest Qualification Category, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Director of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com

Mikhail V. Kopp, MD, PhD, DSc, Professor of the Clinical Medicine Department, Reaviz Medical University, Samara, Russia, e-mail: mvkopp@mail.ru

Anastasia S. Mochalova, MD, PhD, Head of Anticancer Chemotherapy Department, MEDSI Clinical Hospital, Moscow, Russia, e-mail: denisovaas@mail.ru

Vadim S. Pokrovsky, MD, PhD, DSc, Prof, Head of Combination Tumor Therapy Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Head of Biochemistry Department of the Peoples» Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: vadimpokrovsky@yandex.ru

Zhanna M. Akimzhanova, Oncologist, Chemotherapy Department, Unitary Enterprise Based on the Right of Economic Management «Almaty Oncology Center», Almaty Healthcare Department, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: zhanna3.2.85@mail.ru

Ramil Z. Abdrakhmanov, MD, PhD, Oncologist, Head of Chemotherapy Department No. 2, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: ramil_78@inbox.ru

Evgheni V. Bilan, Oncologist, Deputy Head of Oncology, Budgetary Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra «District Clinical Hospital», Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: bilanev@okbhmao.ru

Anton V. Byakhov, Oncologist, Chemotherapy Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia, e-mail: ant.byakhov@yandex.ru

Sergey N. Gurov, MD, PhD, Oncologist, Head of Chemotherapy Department, Clinical Oncology Dispensary No. 1, Moscow, Russia, e-mail: voryag080807@yandex.ru

Irina A. Koroleva, MD, PhD, DSc, Professor of Clinical Medicine Department of Postgraduate Education, «Reaviz» Medical University, Samara, Russia, e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

Svetlana S. Povaga, Oncologist, Chemotherapy Department, Non-state Healthcare Institution «Department Hospital at Smolensk Station» of the open JSC «Russian Railways», Smolensk, Russia, e-mail: povaga1980@mail.ru

Maxim V. Raygorodsky, Oncologist, Medical Center «EVIMED», Chelyabinsk, Russia, e-mail: air911@mail.ru

Elina M. Saydasheva, Assistant Professor at Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: letka.96@mail.ru

Ekaterina V. Shilova, Assistant Professor at Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: cat.shilova@yandex.ru

Bakhaly Z. Dzhafarova, Assistant Professor at Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: dzhafarova.bakhaly_23@mail.ru

Inna V. Turova, Assistant Professor at Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: begdusya@mail.ru

Yulia A. Petrovskaya, MD, PhD, Associate Professor, Head of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: ypetrovskaya@list.ru

Fedor I. Petrovsky, MD, PhD, DSc, Professor at Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia, e-mail: Fedor_petrovsky@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prasanna T., Beith J., Kao S., Boyer M., McNeil C.M. Dose modifications in adjuvant chemotherapy for solid organ malignancies: A systematic review of clinical trials // *Asia Pac J ClinOncol*. 2018. 14 (3). p. 125–133.
2. Lakhanpal S-H. Docetaxel and cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: primary prophylaxis with g-CSF is required // *Breast Cancer Manage*. 2013. 2 (5). p. 367–374.

3. Jones S. E., Savin M. A., Holmes F. A., et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer // *J Clin Oncol*. 2006. 24 (34). p. 5381–5387.
4. Haller D. G., Taberero J., Maroun J., et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer // *J Clin Oncol*. 2011. 29 (11). p. 1465–1471.
5. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *N Engl J Med*. 2004. 350 (23). p. 2343–2351.
6. Yan Y., Mo Y., Zhang D. Magnesium isoglycyrrhizinate prevention of chemotherapy-induced liver damage during initial treatment of patients with gastrointestinal tumors // *Zhonghua GanZang Bing ZaZhi*. 2015. 23 (3). p. 204–208.
7. Zhao H., Zhu W., Xie P., Li H., Zhang X., Sun X., Yu J., Xing L. A phase I study of concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy with oral epigallocatechin-3-gallate protection in patients with locally advanced stage III non-small-cell lung cancer // *Radiother Oncol*. 2014. 110 (1). p. 132–136.
8. Zhao H., Xie P., Li X., Zhu W., Sun X., Sun X., Chen X., Xing L., Yu J. A prospective phase II trial of EGCG in treatment of acute radiation-induced esophagitis for stage III lung cancer // *Radiother Oncol*. 2015. 114 (3). p. 351–356.
9. Al-Mahtab M., Akbar S., Khan M., Rahman S. Increased survival of patients with end-stage hepatocellular carcinoma due to intake of ONCOXIN[®], a dietary supplement // *Indian J Cancer*. 2015. 52 (3). p. 443–446.
10. Shumsky A., Bilan E., Sanz E., Petrovskiy F. Oncoxin nutritional supplement in the management of chemotherapy- and/or radiotherapy-associated oral mucositis // *Mol Clin Oncol*. 2019. 10 (4). p. 463–468.
11. Hui D., Shamieh O., Paiva C. E., et al. Minimal Clinically Important Difference in the Physical, Emotional, and Total Symptom Distress Scores of the Edmonton Symptom Assessment System // *J Pain Symptom Manage*. 2016. 51 (2). p. 262–269.
12. Yagi T., Asakawa A., Ueda H., Ikeda S., Miyawaki S., Inui A. The role of zinc in the treatment of taste disorders // *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2013. 5 (1). p. 44–51.
13. Prasad A. S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health // *J Trace Elem Med Biol*. 2014. 28 (4). p. 357–363.
14. Sweeney J. D., Ziegler P., Pruet C., Spaulding M. B. Hyperzincuria and hypozincemia in patients treated with cisplatin // *Cancer*. 1989. 63 (11). p. 2093–2095.
15. Ciubotariu D., Ghiciuc C. M., Lupuoru C. E. Zinc involvement in opioid addiction and analgesia — should zinc supplementation be recommended for opioid treated persons? // *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2015. 4:10:29.
16. Weinstein S. J., Stolzenberg — Solomon R., et al. Dietary factors of one — carbon metabolism and prostate cancer risk // *Am J Clin Nutr*. 2006. 84 (4). p. 929–935.
17. Buijs N., Luttikhof J., Houdijk A. P., van Leeuwen P. A. The role of a disturbed arginine/NO metabolism in the onset of cancer cachexia: a working hypothesis // *Curr Med Chem*. 2012. 19 (31). p. 5278–5286.
18. Ham D. J., Murphy K. T., Chee A., Lynch G. S. 1, Koopman R. Glycine administration attenuates skeletal muscle wasting in a mouse model of cancer cachexia // *Clin Nutr*. 2014. 33 (3). p. 448–458.
19. Grotz M. R., Pape H. C., van Griensven M., Stalp M., Rohde F., Bock D., Krettek C. Glycine reduces the inflammatory response and organ damage in a two-hit sepsis model in rats // *Shock*. 2001. 16 (2). p. 116–121.
20. Kantor E. D., Lampe J. W., Navarro S. L., Song X., Milne G. L., White E. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation // *J Altern Complement Med*. 2014. 20 (6). p. 479–485.
21. Dominiak K., McKinney J., Heilbrun L. K., Sarkar F. H. Critical need for clinical trials: an example of a pilot human intervention trial of a mixture of natural agents protecting lymphocytes against TNF-alpha induced activation of NF-kappaB // *Pharm Res*. 2010. 27 (6). p. 1061–1065.
22. Khan R., Khan A. Q., Lateef A., Rehman M. U., Tahir M., Ali F., Hamiza O. O., Sultana S. Glycyrrhizic acid suppresses the development of precancerous lesions via regulating the hyperproliferation, inflammation, angiogenesis and apoptosis in the colon of Wistar rats // *PLoS One*. 2013. 8 (2). p. 56020.
23. Prasad A. S. Zinc: mechanisms of host defense // *J Nutr*. 2007. 137 (5):1345–9.
24. Fukagawa N. K., Galbraith R. A. Advancing age and other factors influencing the balance between amino acid requirements and toxicity // *J Nutr*. 2004. 134 (6 Suppl). p. 1569–1574.
25. Miller G. W., Lock E. A., Schnellmann R. G. Strychnine and glycine protect renal proximal tubules from various nephrotoxicants and act in the late phase of necrotic cell injury // *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994. 125 (2). p. 192–197.
26. Zhong Z., Li X., Yamashina S., von Frankenberg M., Enomoto N., Ikejima K., Kolinsky M., Raleigh J. A., Thurman R. G. Cyclosporin A causes a hypermetabolic state and hypoxia in the liver: prevention by dietary glycine // *J Pharmacol Exp Ther*. 2001. 299 (3). p. 858–865.
27. Mauriz J. L., Matilla B., Culebras J. M., Gonzalez P., Gonzalez-Gallego J. Dietary glycine inhibits activation of nuclear factor kappa B and prevents liver injury in hemorrhagic shock in the rat // *Free Radic Biol Med*. 2001. 15:31 (10). p. 1236–1244.
28. Robbins D., Zhao Y. Manganese superoxide dismutase in cancer prevention // *Antioxid Redox Signal*. 2014. 20 (10). p. 1628–1645.