

ЛАКТОПРОТЕЇН З СОРБИТОЛОМ В СУПРОВІДНІЙ ІНФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ В ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

**Л.М. Лукавецький¹, Г.В. Пилипенко², І.Ю. Батманова³, Б.О. Кондрацький¹,
О.М. Цяпка¹, І.Л. Гумен¹, З.В. Масляк¹**

¹ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», Львів

²Черкаський обласний онкологічний диспансер

³Міська лікарня №2 м. Макіївка Донецької області

Резюме. У 47 онкогематологічних пацієнтів, що отримували програмне цитостатичне лікування, досліджено ефективність, безпечність та переносимість препарату Лактопротеїн з сорбітолом при застосуванні в супровідній інфузійній терапії. Апробовано оптимальний режим застосування Лактопротеїну з сорбітолом в онкогематологічній клініці. Інфузії Лактопротеїну з сорбітолом добре переносилися хворими, не давали побічних ефектів, окрім випадків підвищеної чутливості до чужерідного протеїну, підвищували ефективність лікування, сприятливо впливали на стан хворих, мали позитивне значення для організму в комплексній інфузійній терапії. Зроблено висновок про доцільність включення Лактопротеїну з сорбітолом в стандартну інфузійну терапію для лікування онкогематологічних пацієнтів.

Ключові слова: лактопротеїн з сорбітолом, програмне цитостатичне лікування, супровідна інфузійна терапія в онкогематології.

ЛАКТОПРОТЕИН С СОРБИТОЛОМ В СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

**Л.М. Лукавецкий, Г.В. Пилипенко, И.Ю. Батманова,
Б.А. Кондрацкий, О.Н. Цяпка, И.Л. Гумен,
З.В. Масляк**

Резюме. У 47 онкогематологических пациентов, получавших программное цитостатическое лечение, изучено эффективность, безопасность и переносимость препарата Лактопротеин с сорбитолом при использовании в сопроводительной инфузионной терапии. Апробирован оптимальный режим применения Лактопротеина с сорбитолом в онкогематологической клинике. Инфузии Лактопротеина с сорбитолом хорошо переносились больными, не давали побочных эффектов, кроме случаев повышенной чувствительности к чужеродному протеину, повышали эффективность лечения, позитивно влияли на состояние больных, имели положительное значение для организма в комплексной инфузионной терапии. Сделан вывод о целесообразности включения Лактопротеина с сорбитолом в стандартную инфузионную терапию для лечения онкогематологических пациентов.

Ключевые слова: лактопротеин с сорбитолом, программное цитостатическое лечение, сопроводительная инфузионная терапия в онкогематологии.

LACTOPROTEINUM CUM SORBITOLO AS SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

**L.M. Lukavetsky, G.V. Pylypenko, I. Ju. Batmanova,
B.O. Kondratsky, O.M. Tsiapka, I.L. Humen,
Z.V. Masliak**

Summary. Efficacy, safety and tolerance to the "Lactoproteinum cum sorbitolo" as support therapy were assessed in 47 oncohematologic patients that received standard cytostatic therapy. An appraisal of optimal regimen of Lactoprotein with sorbitol was made on the basis of oncohematological clinic. Infusions of the drug were well tolerated, no side effect were noticed except hypersensitivity to foreign protein, increased treatment efficacy, had positive influence on general condition of organism. We have come to a conclusion about expediency of "Lactoproteinum cum sorbitolo" use in standard therapy for oncohematological patients.

Key words: lactoproteinum cum sorbitolo, standard cytostatic therapy, support therapy in oncohematology.

Адреса для листування: Лукавецький Лесь Миронович

79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

ВСТУП

Проведення цитостатичної терапії у хворих з онкогематологічними захворюваннями викликає значні метаболічні зрушення в організмі. Окрім токсичного впливу цитостатиків на неушкоджені хворобою клітини, тканини та органи, відбувається

ся токсичний вплив продуктів життєдіяльності та лізису злоякісних клітин на органи і організм в цілому.

Для зменшення такого комбінованого впливу в онкогематології застосовується гідратація та цитопротекторна терапія. За допомогою цих методів

вдається зменшити інтоксикаційний синдром, захистити вразливі органи на клітинному рівні, активізувати кон'югацію та екскрецію токсичних продуктів, пришвидшити діурез і вивести з організму незмінені цитостатичні препарати та їх метаболіти.

Базовими препаратами для проведення такої терапії є 5% розчин глюкози та 0,9% розчин натрію хлориду, також застосовуються різні лікарські засоби, зокрема, такі як: розчин аскорбінової кислоти, рибоксин, кокарбоксілаза, гепатопротектори, аміфостин, вітаміни групи В тощо. Для корекції кислотно-лужного стану використовується свіжоприготовлений розчин натрію гідрокарбонату.

Останнім часом з'являються нові лікарські форми, що поєднують в собі декілька напрямків корекції негативних змін, які відбуваються в організмі при проведенні хіміотерапії онкогематологічних пухлин.

Одним з таких лікарських препаратів є білково-сольовий інфузійний розчин Лактопротейн з сорбітолом (ЛПС).

Мета роботи – дослідити ефективність, безпечність та переносимість ЛПС при застосуванні в супровідній інфузійній терапії в онкогематологічних хворих, що оримують програмне цитостатичне лікування.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В клінічних дослідженнях використовувався оригінальний інфузійний лікарський засіб Лактопротейн з сорбітолом (ЛПС) для інфузій у пляшках по 100 мл, що виготовляється на Київському підприємстві бактерійних препаратів «Біофарма». Препарат містить: альбумін – 50 г, сорбітол – 60 г, натрію лактат – 21 г, натрію хлорид – 8 г, кальцію хлорид – 0,1 г, калію хлорид – 0,075 г, натрію гідрокарбонат – 0,1 г, натрію каприловокислого – 3 г, вода для ін'єкцій до 1 л. Теоретична осмолярність 1020 мОсм/л.

Таблиця 1

Розподіл хворих, лікованих Лактопротейном з сорбітолом, за статтю та захворюванням

Нозологічна одиниця	Стать	
	Чол.	Жін.
Негоджкінські лімфоми (НГЛ)	17	14
Лімфоми Годжкіна (ЛГ)	3	4
Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ)	2	2
Множинна міелома (ММ)	1	2
Гостра мієлоїдна лейкемія	1	—
Гостра лімфоїдна лейкемія	1	—
Всього	25	22

ЛПС застосовують як засіб корекції кислотно-лужного стану і гіпопротеїнемії, покращення мікроциркуляції, зменшення інтоксикації, покращення гемодинаміки тощо.

У 50 пацієнтів із злоякісними пухлинами кровотворної та лімфатичної систем, ЛПС застосовували в складі супутньої інфузійної терапії, 47 з них завершили дослідження, а три пацієнта були виведені з дослідження з огляду на індивідуальну непереносимість компонентів препарату.

В дослідження включалися чоловіки та жінки віком від 18 років, із злоякісними пухлинами кровотворної та лімфатичної систем з/або без проявів токсичного гепатиту, що виник в результаті протиопухлинної терапії, з показами до проведення стандартної інфузійної терапії.

Відбір пацієнтів для лікування ЛПС здійснювали з врахуванням результатів обстеження життєво-важливих органів і систем – серцево-судинної, дихальної, сечовидільної, кровотворної, функціонального стану печінки.

Досліджуваний препарат вводився внутрішньовенно крапельно із швидкістю 50–70 крапель на хвилину в об'ємі по 100–200 мл одноразово щоденно протягом 3 днів з першого дня проведення інфузійної терапії. У деяких пацієнтів, з огляду на ефективність проведення лікування ЛПС введення препарату продовжували до 6 днів.

В разі необхідності через деякий час (1–3 міс) призначали повторний курс лікування.

Під час проведення дослідження з введенням препарату ЛПС допускалось призначення супутньої терапії, яка використовується в гематологічній клініці для лікування основного захворювання та його ускладнень, а також для лікування супутніх захворювань.

Клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові в динаміці вивчали з метою виявлення можливих видоспецифічних ефектів препарату на організм пацієнта і для оцінки загального впливу препарату на організм.

Статистичну обробку даних загального аналізу крові, біохімічних показників функціонального стану печінки, цукру крові, протеїнограми проводили методом варіаційної статистики з врахуванням критерія Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під спостереженням знаходилось 47 осіб. Розподіл пацієнтів по захворюваннях та статі наведено в таблиці 1. Пацієнти отримували програмне цитостатичне лікування та стандартну інфузійну терапію (розчини 5% глюкози або фізіологічний розчин, аскорбінова кислота, рибоксин тощо).

Середній вік пацієнтів склав $55,3 \pm 12,4$ року. Серед усіх пацієнтів 27 осіб супутньо страждали на захворювання печінки та жовчевивідних шляхів (гепатити, гепатози, цирози, жовчнокам'яна хвороба). В основному, причиною гепатомегалії було специфічне ураження печінки онкогематологічним процесом.

Реєстрація скарг хворих проводилась за наступними ознаками: спрага, сухість шкіри та слизових, слабкість, серцебиття, запаморочення, нудота, блювота, лихоманка. Ступінь вираженості цих ознак визначалась за оціночною шкалою: 0 – відсутність ознак; 1 – незначна вираженість; 2 – помірна вираженість; 3 – значна вираженість ознак. Результати суб'єктивного стану хворих наведені на рисунку 1.

Об'єктивний стан пацієнтів оцінювався за аксильною температурою, частотою серцевих скорочень, показниками артеріального тиску, станом шкірних покривів та слизових, даними аускультатії серця та легень.

У більшості хворих аксильна температура була в межах норми, у 12 пацієнтів вона була підвищеною до початку лікування (максимум 39,9 °С). Після завершення лікування температура у цих пацієнтів знижувалась або навіть нормалізовувалась. У чотирьох пацієнтів температура залишалась високою після проведення терапії ЛПС, в однієї пацієнтки (В.М.М., 49 р.) на 10 день від початку терапії температура зросла до 38,2 оС.

Артеріальний тиск у всіх пацієнтів коливався в помірних межах (сistolічний – максимум до 170, діастолічний – мінімум – 60 мм рт. ст.).

Частота серцевих скорочень у хворих коливалась від помірної брадикардії (50 скорочень на хвилину) до вираженої тахікардії (148 скорочень на хвилину).

При огляді шкірних покривів та слизових у трьох випадках виявлено іктеричність шкіри та склер.

Дані аускультатії серця та легень відповідали стану та супутнім захворюванням, а також ускладненням основного захворювання пацієнтів.

Результати лабораторних досліджень наведені в таблицях 2–3.

Ефективність ЛПС оцінювалась на підставі динаміки показників функціонального стану печінки, позитивної динаміки лабораторних показ-

Таблиця 2
Динаміка показників клінічного аналізу крові у онкогематологічних хворих під час цитостатичної терапії із застосуванням стандартної інфузійної терапії з включенням інфузій Лактопротейну з сорбітолом

Показник	Етапи дослідження		Р
	до лікування (M±m)	після лікування (M±m)	
Гемоглобін, г/л	104,0±03,68	106,50±3,53	>0,05
Еритроцити, ·10 ¹² /л	3,58±0,11	3,59±0,11	>0,05
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	8,44±1,51	7,01±0,95	>0,05
ШОЕ, мм/год	27,46±3,24	24,00±2,81	>0,05
Тромбоцити, ·10 ⁹ /л	198,61±14,88	213,25±19,80	>0,05

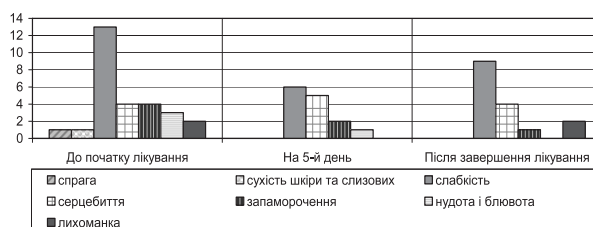


Рисунок 1. Розподіл хворих, лікованих Лактопротейном з сорбітолом за вираженістю скарг 2–3 ступеня до терапії, на 5–6 день та після завершення лікування.

ників, зменшення суб'єктивних скарг хворих. Оцінка ефективності Лактопротейну з сорбітолом представлена на рисунку 2.

Безпечність та переносимість ЛПС оцінювалась на підставі суб'єктивних симптомів та відчуттів, про які пацієнт повідомляв дослідника та об'єктивних даних, отриманих в процесі лікування. Оцінка переносимості Лактопротейну з сорбітолом наведена на рисунку 3.

Аналізуючи отримані результати слід зазначити, що в сучасній онкогематології для подолання резистентності пухлини та MDR-синдрому застосовуються агресивні хіміопрепарати, які комбіновано та тривало негативно впливають на організм. Висока ефективність цитостатичних засобів пов'язана з великим ризиком розвитку токсичних ефектів і лімітована цілою низкою важких ускладнень.

Таблиця 3
Динаміка показників біохімічного аналізу крові у онкогематологічних хворих під час цитостатичної терапії із застосуванням стандартної інфузійної терапії з включенням інфузій Лактопротейну з сорбітолом

Показники та одиниці виміру	Етапи дослідження		Р
	до лікування (M±m)	після лікування (M±m)	
Загальний білок, г/л	73,60±1,54	73,60±1,22	>0,05
Альбуміни, %	44,6±1,2	46,6±0,9	>0,05
Альфа1-глобуліни, %	5,5±0,3	5,2±0,3	>0,05
Альфа2-глобуліни, %	17,8±3,0	14,5±0,4	>0,05
Бета-глобуліни, %	15,6±0,5	15,5±0,4	>0,05
Гама-глобуліни, %	17,9±1,2	17,8±0,9	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,2	5,0±0,2	>0,05
Білірубін загальний, мкмоль/л	20,46±4,54	17,60±2,29	>0,05
АСТ, ммоль/год·л	35,83±6,23	34,56±5,88	>0,05
АЛТ, ммоль/год·л	34,09±8,28	32,56±4,22	>0,05
Фібриноген, мг/мл	4,10±0,32	3,44±0,20	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	97,36±7,40	88,55±7,13	>0,05
Сечовина, ммоль/л	5,85±0,51	6,21±0,54	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,10±0,34	5,04±0,28	>0,05

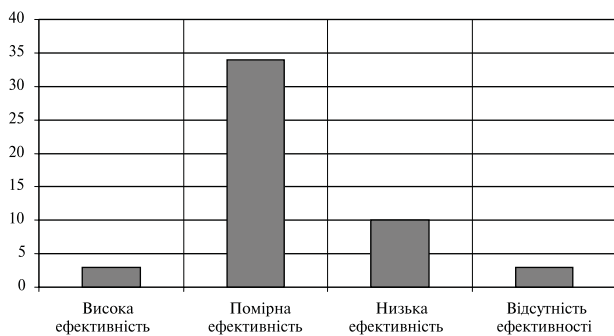


Рисунок 2. Оцінка ефективності Лактопротектину з сорбітолом у онкогематологічних хворих під час цитостатичної терапії із застосуванням стандартної інфузійної терапії.

Антибіотики з групи антрациклінів (доксорубіцин, даунорубіцин тощо) широко застосовуються при лікуванні гемобластозів. З 70-х років минулого століття відома їх кардіотоксична дія. Відмічено, що антрациклінова кардіотоксичність кумулятивна і незворотня [1-5].

Існує декілька пояснень цитотоксичності цих препаратів, серед них: генерування вільних радикалів, інгібування ферментів реплікації ДНК, інгібування клітинних ферментів доксорубіцином (метаболіт доксорубіцину у клітині), вплив на механізм гомеостазу заліза, порушення енергетичного обміну та внутрішньоклітинної концентрації кальцію, зниження проникливості клітинної мембрани, зниження скоротливості та розтяжності міокарду.

На думку більшості дослідників, цитотоксичність антрациклінових антибіотиків пов'язана з утворенням в клітині активних форм кисню і впливом на механізм гомеостазу заліза, що призводить до внутрішньоклітинного оксидативного стресу і, в подальшому, до апоптозу [6, 7].

Тому в медикаментозній терапії пухлин перспективним напрямком є пошук можливості зниження токсичної дії специфічного протипухлинного лікування [8].

Відомо, що основою ускладнень цитостатичної терапії є мембранотоксична дія протипухлинних препаратів, внаслідок значної тропності до ліпідів, зокрема до кардіоліпіну, який входить в склад внутрішньої мембрани мітохондрій [9].

Клінічні прояви ураження серця протипухлинними антрацикліновими антибіотиками не відрізняється від серцевої недостатності, зумовленої іншими причинами. Але, якщо декомпенсація серця при ревматичних вадах, гіпертонічній хворобі, постінфарктному кардіосклерозі та інших патологічних станах піддається медикаментозному лікуванню, терапевтичні заходи при антрацикліновій кардіоміопатії малоефективні.

Також страждає і печінка, яка бере участь в органічних та міжорганних взаємодіях організму, а антрациклінові антибіотики, як і більшість ліків, біотрансформуються в печінці, з утворенням токсичних метаболітів, котрі можуть викликати ураження гепатоцитів [10]. Гепатотоксичність

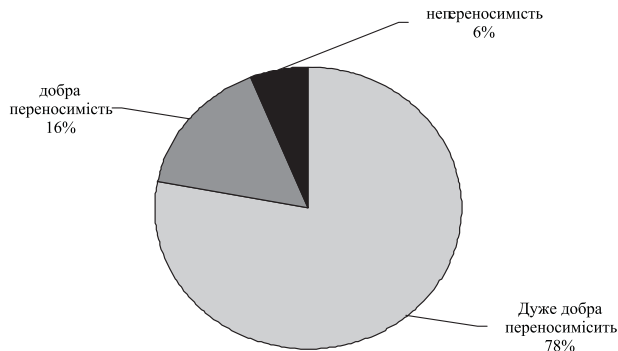


Рисунок 3. Оцінка переносимості Лактопротектину з сорбітолом у онкогематологічних хворих під час цитостатичної терапії із застосуванням стандартної інфузійної терапії.

пов'язана з інтенсифікацією процесів перекисного окислення ліпідів в печінці. Функціональні порушення зі сторони печінки тривалий час можуть залишатись прихованими і виявляються тільки при додаткових навантаженнях.

Тому зрозумілим є пошук в практиці лікаря-онколога та лікаря-онкогематолога засобів профілактики побічної дії цитостатичних медикаментів серед препаратів з мембранопротекторною та антиоксидантною дією, а саме пошук нових високоефективних інфузійних препаратів, котрі могли б комплексно та позитивно впливати на різні ланки патологічних змін, які мають місце при проведенні агресивних режимів сучасної хіміотерапії.

Одним з таких препаратів є Лактопротектин з сорбітолом. Ми вивчали дію препарату ЛПС в дозі 200,0 мл на введення у 50 пацієнтів різного віку та статі, під час проведення курсової хіміотерапії.

У трьох пацієнтів, що в подальшому не були включенні в аналіз, виникла алергічна реакція (гіпертермія до 38,8 °C) на введення препарату, у двох з них при поглибленому зборі анамнезу була виявлена ретроспективна чутливість до чужерідного протеїну. У одного пацієнта реакція на введення ЛПС також проявилась температурною реакцією, однак в анамнезі підвищеної чутливості до протеїнів не було.

Виразеність суб'єктивних скарг 2-3 ступеня до введення ЛПС, на 5-6 день та після завершення лікування, в основному, зменшувалась, хоча в період після завершення лікування у 9 пацієнтів проявлялась слабкість (на 5-й день — у 6, а до початку лікування — у 13). Жодних скарг, пов'язаних з введенням ЛПС, зафіксовано не було.

Об'єктивний стан пацієнтів під час інфузійної терапії з включенням ЛПС суттєво не змінювався. Тільки у 4-х пацієнтів була зафіксована підвищена температура протягом всього періоду лікування ЛПС і у однієї пацієнтки навіть на 10-й день від початку терапії. Однак ця температурна реакція, швидше за все, зумовлена прогресуванням основного захворювання.

Артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, колір та стан шкірних покривів та слизових, аускультативні дані легень та серця протягом

інфузійної терапії з включенням ЛПС змінювались відповідно до змін, характерних для змін при основному захворюванні та при його лікуванні цитостатиками.

Зміни електрокардіограми виявлено у 5 пацієнтів: у 3 — це були негативні зміни серцевого ритму (брадикардія, предсердна екстрасистолія, синусова аритмія). Позитивні зміни зафіксовані у двох пацієнтів (зникнення дистрофічних змін у міокарді, зникнення екстрасистолії). На нашу думку, зміни в ЕКГ також відбувались не під впливом ЛПС, а на фоні терапії, яка проводилась, та основного захворювання.

Аналіз лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові) не виявив суттєвих змін в показниках до лікування ЛПС та на 10 день після закінчення терапії. Хоча показники загального білірубіну, АСТ, АЛТ та креатиніну після лікування ЛПС зменшились, це зменшення не є статистично достовірним ($p > 0,05$).

Окрім згаданих побічних ефектів у 3 пацієнтів, котрі були виведені з дослідження з огляду на гіпертермічну реакцію, інших значимих побічних ефектів, пов'язаних з проведенням інфузії ЛПС протягом всього дослідження, у решти 47 пацієнтів не спостерігалось. Хоча на фоні агресивної цитостатичної терапії реєструвались типові побічні ефекти, такі як: слабкість, серцебиття, сухість шкіри, спрага, нудота, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенічні лихоманки та інші прояви, ці ефекти були зумовлені основним та супутнім захворюваннями, а також хіміотерапевтичним лікуванням.

Оцінка ефективності ЛПС проводилась як лікарем-дослідником, так і самими пацієнтами. Оцінка лікаря і пацієнта практично у всіх випадках співпадали. Висока ефективність спостерігалась у 3 пацієнтів, помірна ефективність — у 34,

низька — у 10, відсутність ефективності виявлена у 3 пацієнтів. Переносимість Лактопротейну з сорбітолом в групі онкогематологічних пацієнтів була доброю в 16%, дуже доброю — в 78% і тільки у 6% (3 пацієнта) виявлена непереносимість препарату.

В ході дослідження нами встановлено оптимальний, на нашу думку, режим застосування ЛПС в онкогематологічній клініці: внутрішньовенне щоденне введення 200 мл ЛПС протягом 5 діб з першого дня хіміотерапії. Введення ЛПС можна продовжити до 6–7 діб. Також курс введення препарату можна повторювати через 1–2 тижні.

ВИСНОВКИ

1. Добра та дуже добра переносимість виявлена у 94% пацієнтів. У 47 хворих не було зареєстровано побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ЛПС, у 3 пацієнтів виявлено побічний ефект на ЛПС у вигляді типової реакції на чужерідний протеїн.

2. Оптимальний режим застосування ЛПС в онкогематологічній клініці — це внутрішньовенне щоденне введення 200 мл ЛПС протягом 5-ти діб з першого дня хіміотерапії. Введення ЛПС можна продовжувати до 6–7 діб. Також курс введення препарату можна повторювати через 1–2 тиж. Перед застосуванням ЛПС потрібно ретельно збирати алергологічний анамнез і проводити пробну внутрішньовенну інфузію ЛПС у дозі 100 мл.

3. Рекомендовано включати внутрішньовенні введення ЛПС в стандартну інфузійну терапію для лікування онкогематологічних пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

(в редакції)