

**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 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%**, в 2013 году – **25,3%**, в 2004 году - **33,2%**.
- В течение последних 10 лет наметилась положительная тенденция к снижению показателя одногодичной летальности.





- Выступая на Гайдаровском форуме - 2016, 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.

Цель проведения сопровождающей терапии у онкологического пациента

- Удаление из организма токсических веществ.
- Восполнение электролитного дефицита и дефицита нутриентов, необходимых для репаративных процессов.
- 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 и других клеток (почек, мозга, слизистых и т.д.) от структурных повреждений и восстановление их функциональной активности до нормального уровня .

- 
- Этим требованиям полностью отвечают препараты янтарной кислоты и ее соли – сукцинаты: в медицинской литературе имеются многочисленные 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).
 - Возможна комбинация сукцинатов с веществами, как potenziрующими их действие, так и обладающими собственными полезными свойствами.



Учитывая метаболическую и антиоксидантную активность препаратов, содержащих сукцинаты, необходимо четко обозначить нишу для их применения в онкологии и паллиативной медицине, оценить соотношение риска и пользы.

Механизм 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

препарат	состав	объем
Реамберин	N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат; натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорид	400 и 800 мл
Цитофлавин	янтарная кислота, никотинамид, рибоксин, рибофлавин, N-метилглюкамин	10 и 20 мл
Ремаксол	янтарная кислота; никотинамид, рибоксин; N-метилглюкамин; метионин; натрия хлорид; калия хлорид; магния хлорид; натрия гидроксид.	400 и 800 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.

□ В настоящее время опубликовано в России: по применению Реамберина 422 статьи, по применению Цитофлавина 304 статьи, по применению Ремаксолола 41 статья (данные на 2015 год). К сожалению, имеются только единичные публикации по использованию препаратов у онкологических пациентов (29 статей).

□ Личный опыт лечения 220 пациентов за 15 лет, страдающих раком органов брюшной полости (местнораспространенным и метастатическим).

Локализация первичной опухоли

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


Варианты сопровождающей терапии

- Базовая терапия (поляризующая смесь)
- Реамберин
- Цитофлавин
- Ремаксол

- В качестве дополнительной терапии в состав смесей входили глюкокортикоиды, блокаторы H₂ гистаминовых рецепторов, церукал, электролиты, антигистаминные препараты.
- Смеси вводились в виде внутривенной инфузии, перед инфузией системного химиопрепарата.
- Антиэметики применяли только при высокой эметогенности химиопрепарата.
- Дополнительно все пациенты получали противоязвенную терапию курсами, нутриционную поддержку и ферментные препараты.

➤ **Коррекция сопутствующих заболеваний выполнялась в динамике совместно с профильными специалистами, имеющими опыт работы с онкологическими пациентами.**

➤ **Обезболивающая терапия не отличалась от общепринятой. Предпочтение мы отдаем 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.

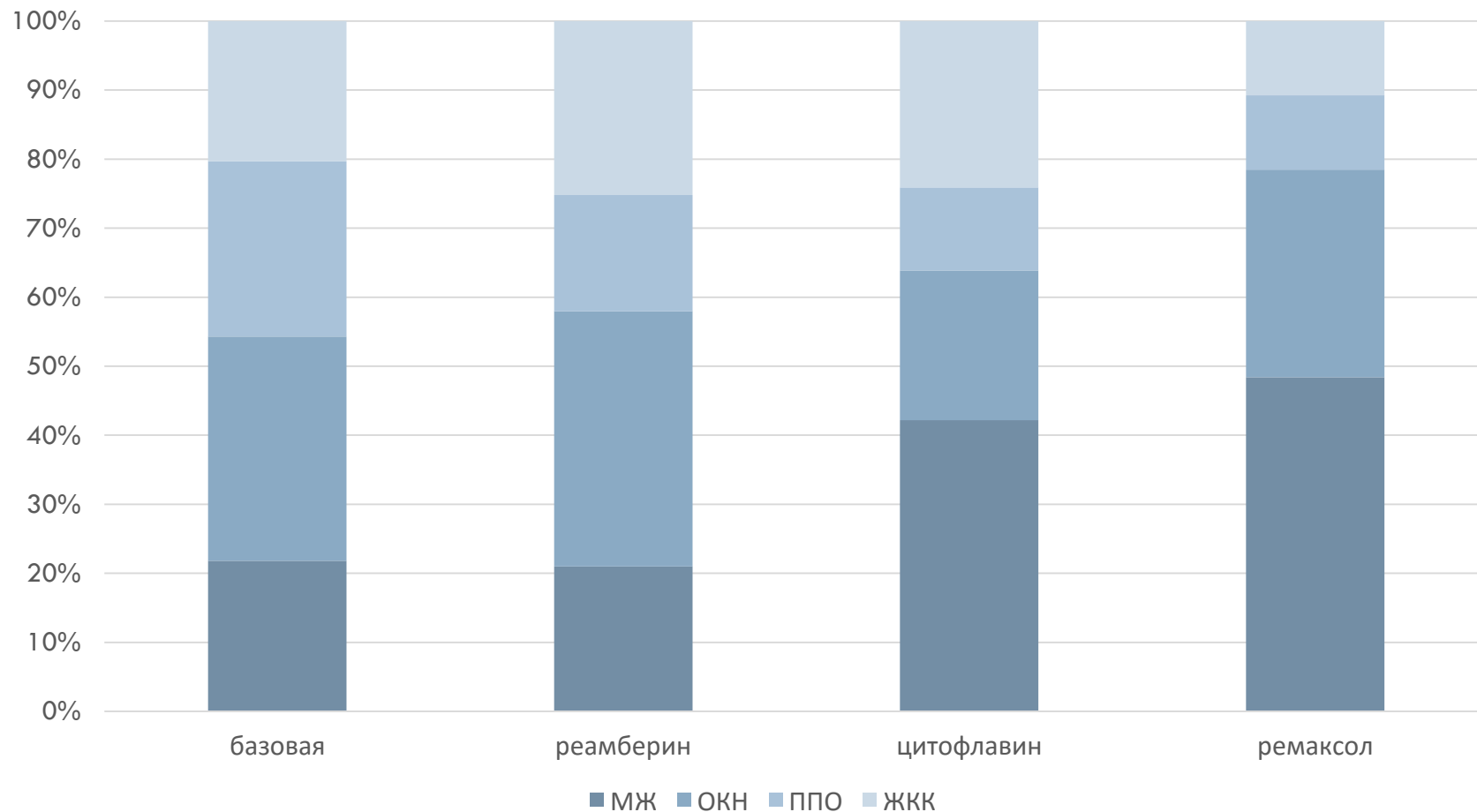
Распределение больных по виду оперативного вмешательства	n
Формирование двустольной колостомы	47
Ушивание перфорации язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки	26
Обходные анастомозы	24
Остановка желудочно-кишечного кровотечения	42
Эндоскопическое стентирование пищевода	12
Гастростомия	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

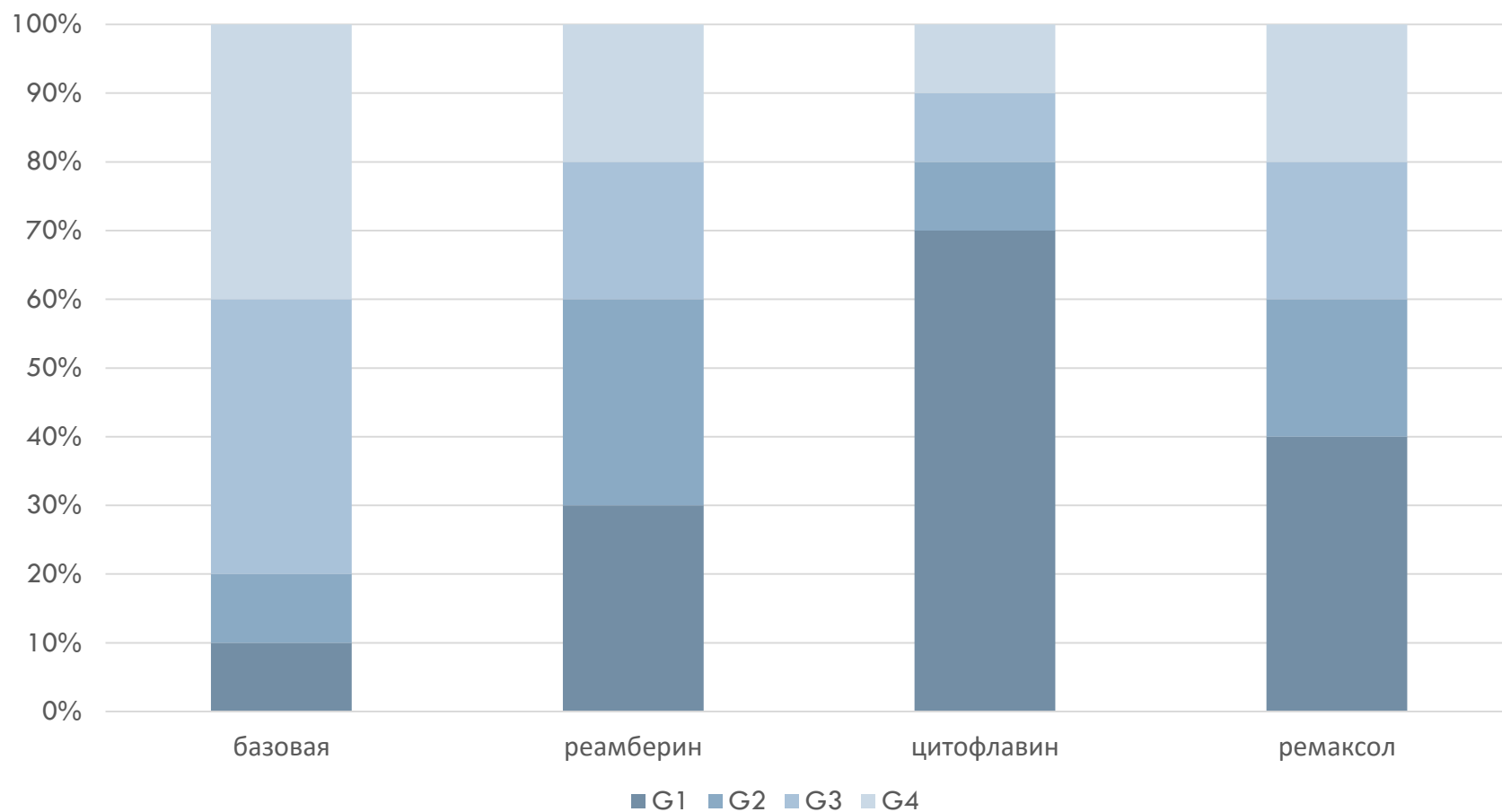
тяжелые проявления рака органов брюшной полости

- **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



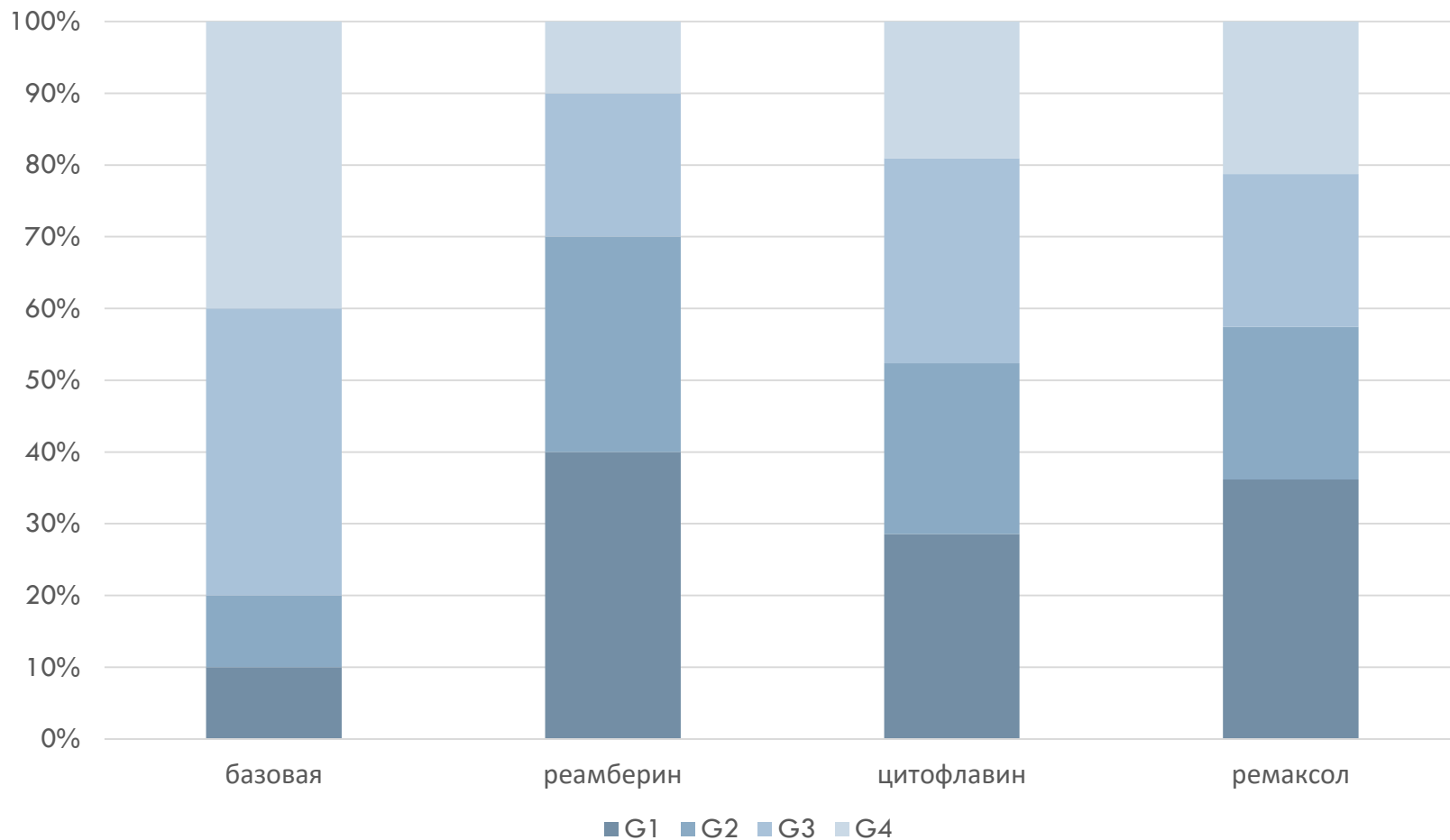
энцефалопатия



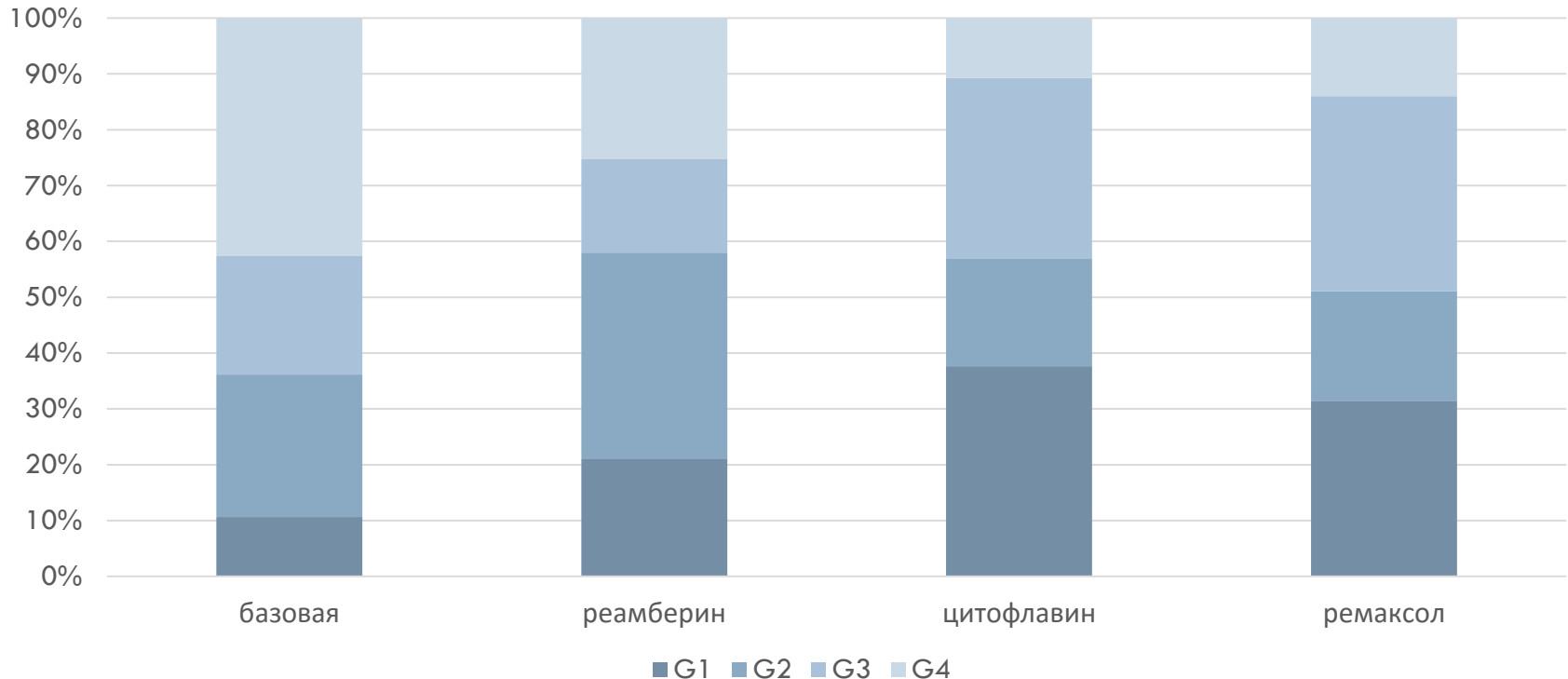
причины анемии

- Недостаток железа и витаминов
- Противоопухолевое лечение - индуцированная химиотерапией костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз (около 50%)
- Наличие опухоли - инфильтрация костного мозга опухолью, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний (около 40%)
- Сопутствующие заболевания (гемоглобинопатии, заболевания почек и др.)

анемия

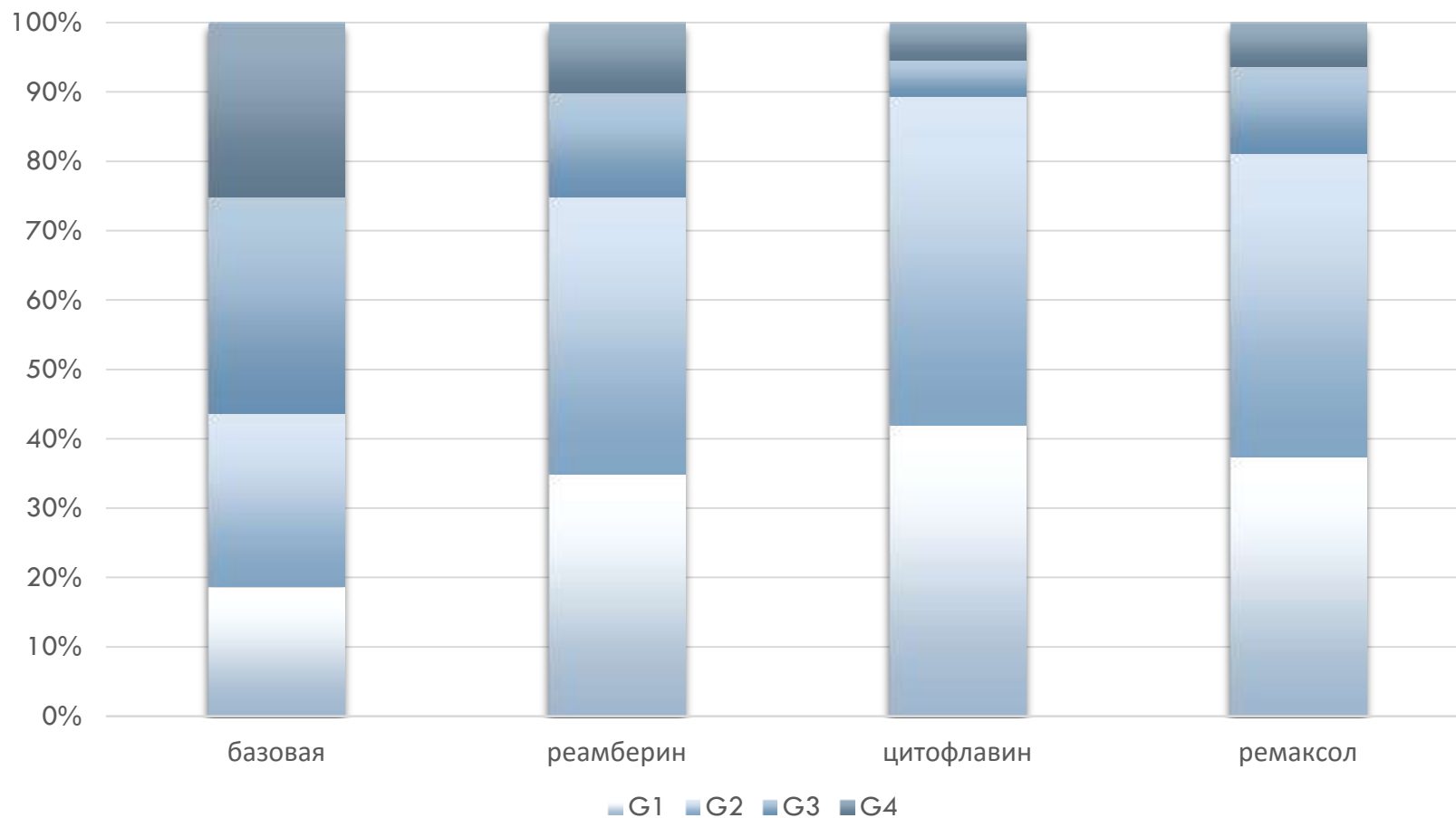


профилактика и лечение рвоты

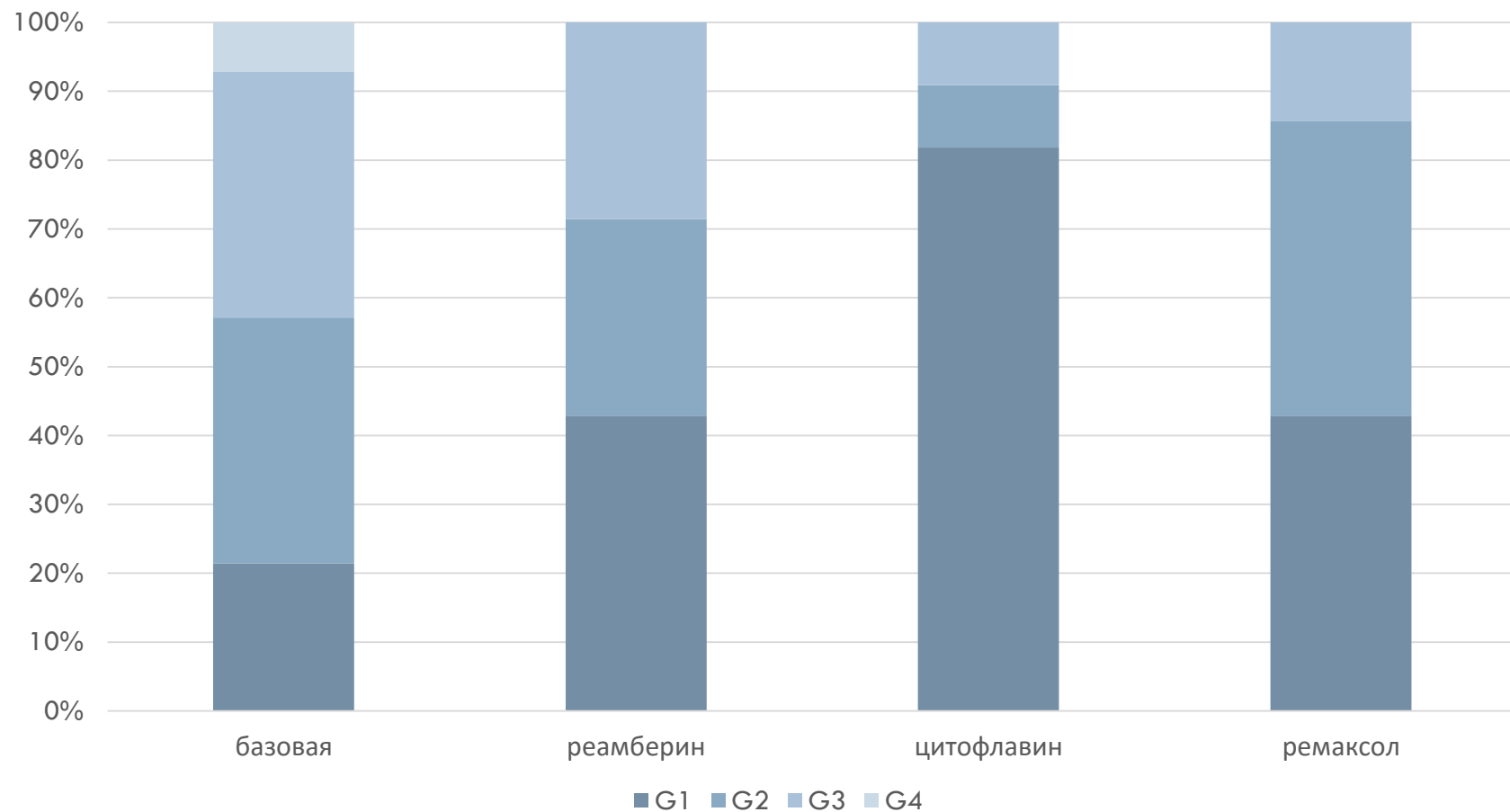


Дополнение: при проведении ПХТ у пациентов группы Цитофлавина спектр гастроинтестинальной токсичности сместился в сторону легкого стоматита и диареи, корригируемых без отмены или уменьшения доз цитостатиков.

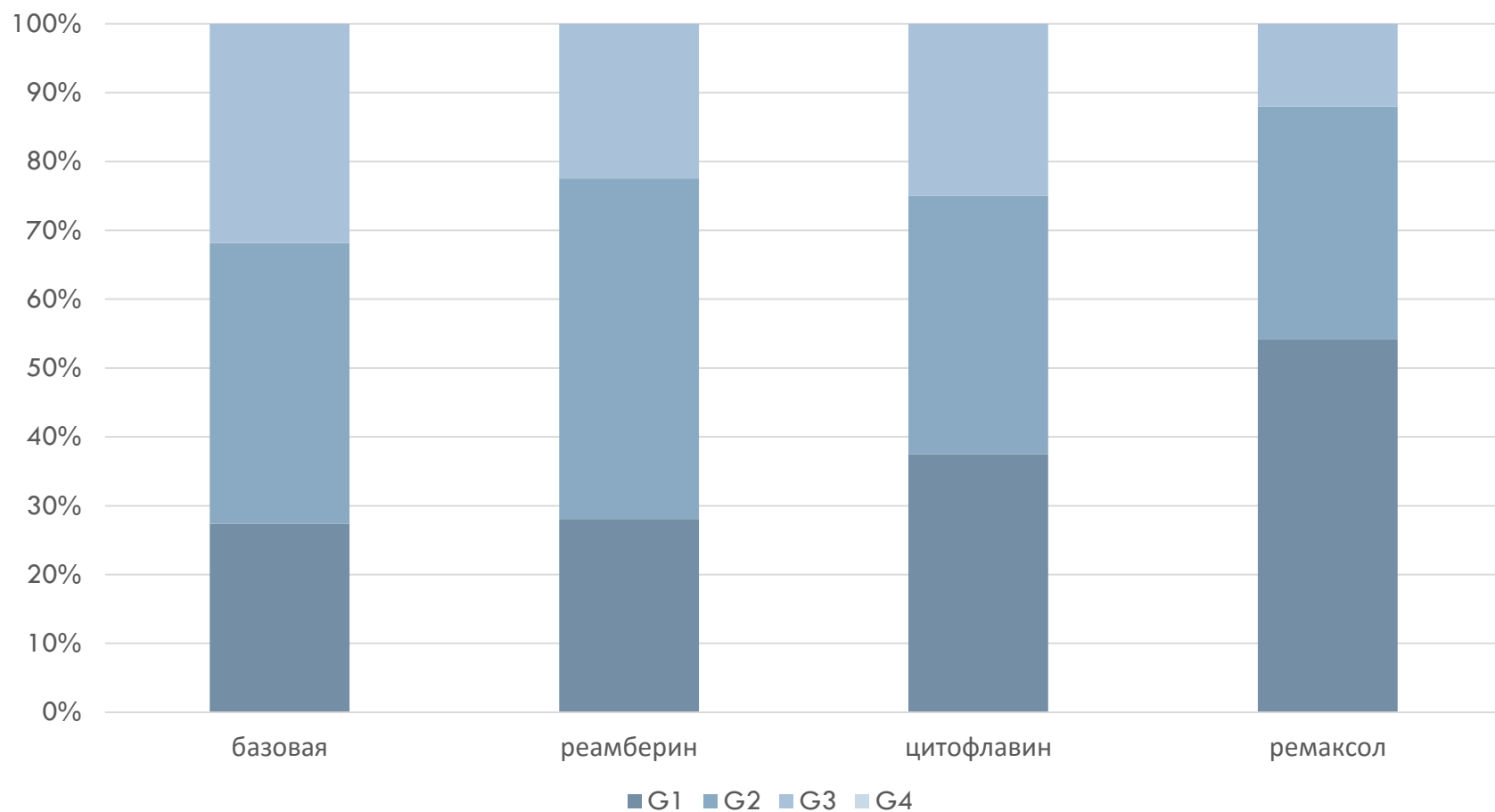
синдром анорексии, кахексии и слабости



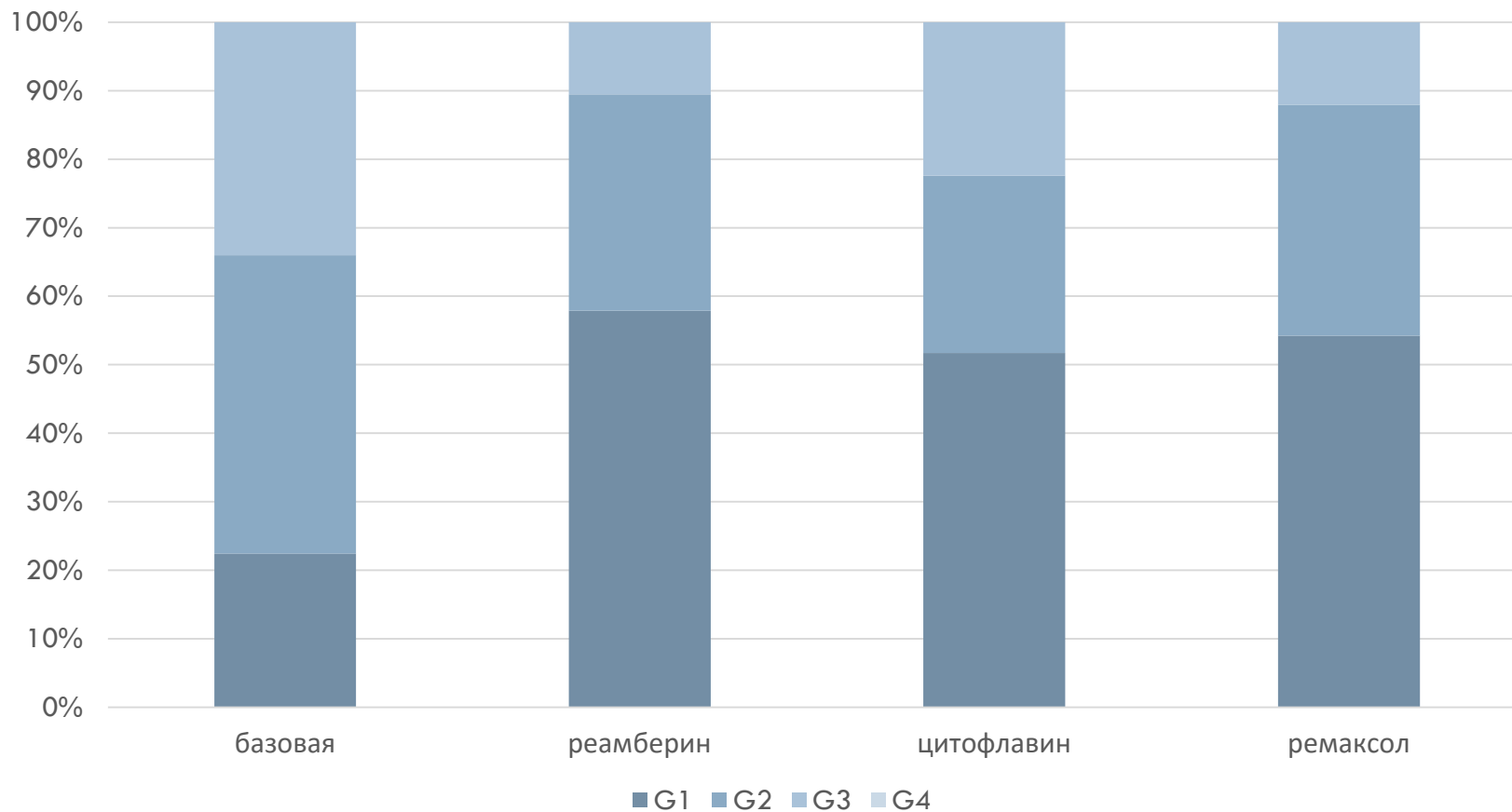
профилактика периферической нейропатии



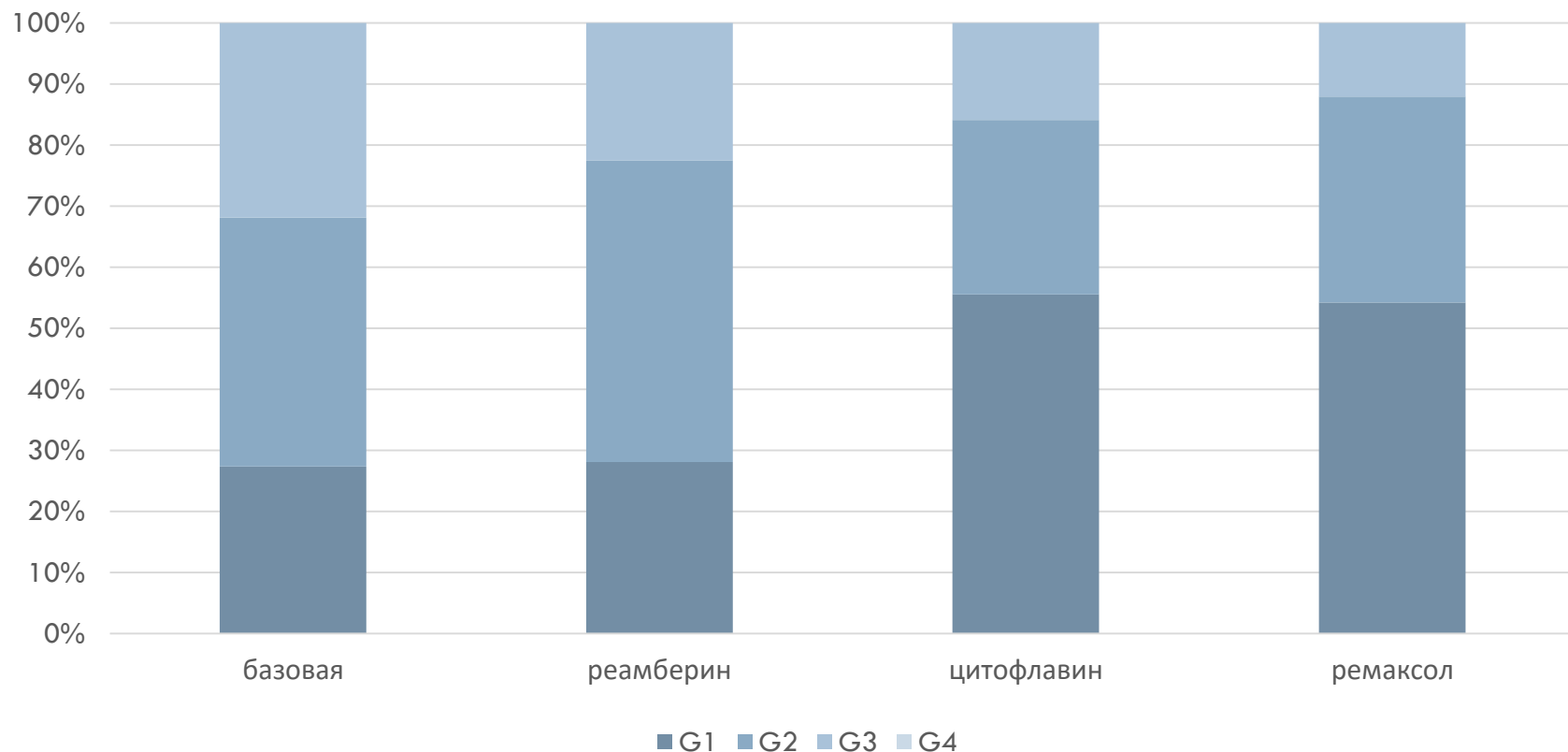
нарушение функции печени



нарушение функции почек



хроническая боль



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

ВЫВОДЫ

Мишень	Реамберин	Цитофлавин	Ремаксол
Возможность применения у онкологического пациента	+	+	+
Премедикация ХТ и ЛТ (с учетом профиля возможных осложнений)	+	++	+++
Устранение интоксикации после ХТ и ЛТ (в т.ч. синдром лизиса опухоли)	+	+	++
Профилактика периферической нейропатии	-	+	?
Гепатопротекторные свойства	+	+	+++
Короткие курсы (3-10 дней) как составная часть терапии сопровождения у пациентов, НЕ получающих ХТ и ЛТ (зависит от цели коррекции)	+	+	++



Благодарю за внимание