

# ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКСИНАТОМ ПРИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В ДОЗОИНТЕНСИВНОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

POSSIBILITIES OF REDUCING  
THE CARDIOTOXICITY  
OF NEOADJUVANT  
POLYCHEMOTHERAPY  
IN A DOSE-INTENSIVE REGIMEN  
IN PATIENTS WITH LOCALLY  
ADVANCED CERVICAL CANCER

**Z. Azhimamatova**  
**A. Zhumabaev**  
**Z. Belevov**

*Summary.* In 207 patients with locally advanced cervical cancer (MRRM), the mean age is 46.6 years, the efficacy and cardiotoxicity of 3 cycles of neoadjuvant polychemotherapy (NPHT) cisplatin (75mg / m2) and paclitaxel (175mg / m2) in dose-intensive were studied also studied. The possibility of reducing cardiotoxicity in the process of NPHTs using the multicomponent drug Mexidol 200 ml 2 times a day with an interval of 12 hours with 200 ml of 6% dextrose before the start of NPHT for 4 days has also been studied. As a result of conducting NPHT in the dose-intensive mode, patients with MRRM allow radical surgical treatment in locally advanced cervical cancer in 96.4% of cases. Preliminary use of the drug Mexidol significantly reduces the cardiotoxic action of NPHT in the dose-intensive mode.

*Keywords:* locally advanced cervical cancer, dose-intensive neoadjuvant polychemotherapy, reduction of cardiotoxicity with Mexidol.

**Ажимаматова Жылдыз Тыныбековна**

Врач онкогинеколог, Ошский межобластной центр  
онкологии при МЗ КР  
Jyzhka@mail.ru

**Жумабаев Амангелди Рахмадилдеевич**

Г.н.с., Национальный центр онкологии и гематологи  
при МЗ КР, г. Бишкек

**Белеков Жанек Омоевич**

Директор, Ошский межобластной центр онкологии

*Аннотация.* У 207 больных впервые выявленным местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) средний возраст-46,6 лет, изучены эффективность и кардиотоксичность 3-х циклов неoadьювантной полихимиотерапии (НПХТ) цисплатин (75мг/м2) и паклитакселом (175мг/м2) в дозоинтенсивном режиме. Также изучена возможность снизить кардиотоксичность в процессе НПХТ с использованием многокомпонентного препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) по 200мл 2 раза в сутки с интервалом 12 часов на 200 мл 6% декстрозы до начала НПХТ в течение 4-х дней. В результате проведения НПХТ в дозоинтенсивном режиме больным МРРШМ позволяет провести радикальное оперативное лечение при местнораспространенном раке шейки матки у 96,4% случаев. Использование препарата мексидол ограничивает эндотоксикоз и значительно снижает кардиотоксическое действия НПХТ в дозоинтенсивном режиме.

*Ключевые слова:* местнораспространенный рак шейки матки, дозоинтенсивная неoadьювантная полихимиотерапия, ограничение эндотоксикоза и снижение кардиотоксичности препаратом мексидол.

## Введение

**П**о данным международного агентства по исследованию рака (МАИР) за 2018 год, ежегодно в мире выявляют более 12 млн. новых случаев злокачественных новообразований, более 500 тысяч из них приходится на рак шейки матки. При первичном обращении

женщин с раком шейки матки более половины имеют местнораспространенную форму заболевания [1.4]. Последние годы в лечение больных с МРРШМ с успехом применяется НПХТ в дозоинтенсивном режиме с последующим радикальным хирургическим вмешательством. [2.8.10]. Однако проблемой использование этого метода является риск развития полисистемной и полиорганной

интоксикации, которая напрямую влияет на благоприятный исход заболевания [7,8,11]. В комплексе проведения НПХТ в дозоинтенсивном режиме, применяется различные методы профилактики интоксикации: как гемосорбция, лимфасорбция, гемофильтрация, гемоферез, предварительная гипергидратация, применение антиоксидантов и гепатопротекторов и т.д. [7,9]. В связи с этим, необходимость изыскания и изучение новых методов снижения токсического воздействия НПХТ в дозоинтенсивном режиме на организм у больных с МРРШМ не вызывает сомнения.

### Цель

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения НПХТ в дозоинтенсивном режиме у больных с МРРШМ и снижение их кардиотоксичности препаратом мексидол.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина суксината) Российский оригинальный антиоксидант и антигипоксант, созданный в НИИ фармакологии РАМН, препарат с поликомпонентным, мультиагрегантным механизмом действия. По данным множества клинических и экспериментальных исследований мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов. Оказывает нейропротекторное, ноотропное, кардио- и гепатопротекторное действия [3,5]. Мексидол влияет на анксиолитическую системы, т.е. обладает способностью устранять страх, тревогу, напряжение и беспокойство, эти свойства мексидола особенно показано онкологическим больным [5].

### Материал и методы

Перед включением в исследование все первичные больные с морфологически подтвержденным диагнозом: впервые выявленным местнораспространенным раком шейки матки (Т2Б-3-НО-1МО) подписывали информированные согласие на основе ознакомления. Все больные проходили стационарное лечение и обследования в Ошском межобластном онкологическом центре. Основным критерием включения женщин в исследование в возрасте от 34 до 59 лет (средний возраст — 46,5лет) был гистологически подтвержденный злокачественный местнораспространенный процесс с функциональным статусом по ECOG 0–1; отсутствие выраженных отклонений в гематологических, биохимических показателях, отсутствие клинических и функциональных отклонений со стороны сердечнососудистой, желудочно-кишечной, печеночной и почечной систем. Важным критерием включения в настоящее исследование являлось отсутствие инфильтрации переднего параметрия по данным гинекологического осмотра и МРТ — исследования.

Все больные были распределены на 2 группы: первая — 79 больных, получивших дозоинтенсивный неоадьювантный курс полихимиотерапии по схеме цисплатин+паклитаксел; вторая группа — 128 больных, предварительно получивших Мексидол затем цисплатин+паклитаксел.

### Методика первичного клинико-инструментального и лабораторного обследования пациентов

На первом этапе всем больным были проведены:

- ◆ ЭКГ в 12 отведениях на аппарате — ЭКТ-1/3–07 аксион,— эхокардиография на аппарате VIVID — P3 GE, с определением фракцию выброса левого желудочка по методу Симпсона.
- ◆ 3-х часовое ЭКГ — мониторингирование во 2-м стандартном отведении и артериального давления, уровень насыщения O<sub>2</sub> с помощью прикроватного монитора АРМЕД РС 900 F

*Методика МРТ обследования:* всем больным с МРРШМ с целью оценки эффективности НПХТ проводили МРТ исследование органов малого таза на томографе PHILIPS INGEIA с индукцией поля 1,5 тесла до начала и через две недели после окончания курса лечения (непосредственно перед хирургическим вмешательством).

Токсический профиль НПХТ оценивали с использованием общепринятых критериев NCIC–CTC на протяжении всего процесса лечения.

*Методика неоадьювантной полихимиотерапии в дозоинтенсивном режиме.* Пациенты получали по 3 цикла неоадьювантной полихимиотерапии по схеме PtxC в дозоинтенсивном режиме цисплатин (75мг\м2) и паклитаксел (175мг\м2) внутривенно, в течении 3-х часов в первый день 2-х недельного цикла.

Препарат Мексидол вводился в/по 200мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов на 200 мл 6% декстрозы. Мексидол пациентам назначался за четыре дня до начала химиотерапии, затем в течении двух недель внутримышечное введение препарата в дозе 100мг однократно в сутки за два часа — перед химиотерапией. Все пациенты в процессе проведения НПХТ и последующие периоды находились под пристальным клиническим наблюдением врача. Выбор схем и программ противоопухолевого и сопроводительного лечения, выполнялся в соответствии с рекомендациями NCCN.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 7.0. Для проверки гипотезы соответствия распределения, полученных вариантов, нормальному распределению

Таблица 1. Динамика АД сист. АД диаст., Уровень насыщение крови O<sub>2</sub> и ЭКГ показателей получившие НПТХ и НПТХ + Мексидол

Показатель	Пациенты получившие НПТХ (П-79)				Пациенты получившие НПТХ + мексидол (П-128)			
	Исх	8 день	14 день	Перед операцией	Исх.	8день	14день	Перед операцией
ЧСС	78,4±2,6	86,3±4,3	82,1±4,7	84,2±4,6	77,3±2,7	81,4±4,2	83,5±4,5	81,9±4,1
САДмм.рт.ст	129,4±4,7	136,2±6,8	132,3±4,9	130,9±4,4	128,6±4,1	130,9±4,7	129,8±4,1	127,4±4,6
ДАДмм.рт.ст	78,5±3,4	84,3±4,8	82,3±4,7	81,1±4,9	83,5±4,3	80,6±4,9	79,8±4,1	77,4±4,6
P-Q мм	0,07±0,01	0,09±0,01	0,09±0,01	0,08±0,01	0,07±0,01	0,08±0,01	0,08±0,02	0,08±0,02
QRSмм	0,09±0,02	0,12±0,02	0,14±0,02	0,14±0,01	0,08±0,02	0,11±0,01	0,12±0,02	0,10±0,02
Уровень O <sub>2</sub>	98,1±1,2	95,0±0,9	96,1±1,3	96,4±1,4	97,9±1,3	96,4±1,2	96,6±0,9	96,8±1,3

Таблица 2. Динамика ЭхоКГ показателей получивший НПТХ и НПТХ + Мексидол.

Показатель	Пациенты получившие НПТХ (П-79)				Пациенты получившие НПТХ + мексидол (П-128)			
	Исх	8 день	14 день	Перед операцией	Исх.	8день	14день	Перед операцией
КДР мм	54,3±3,3	58,3±3,5	57,9±3,4	56,6±3,4	55,1±3,4	57,1±3,1	56,1±3,2	57,3±3,1
КСР мм	28,6±2,9	31,4±3,2	30,9±3,1	31,1±3,2	28,4±2,7	30,2±2,8	29,4±2,8	28,8±2,9
КСО мм	120,6±4,9	154,4±3,7	162,9±3,7	125,1±3,3	121,1±4,4	124,3±4,1	125,1±3,8	124,9±3,5
КСО,м	51,1±2,3	59,6±3,1	58,7±3,3	56,6±3,4	51,3±2,3	54,4±2,4	53,9±2,5	53,8±2,4
СИ л/мин/м <sup>2</sup>	3,9±0,6	3,3±0,4	3,5±0,3	3,4±0,5	3,8±0,7	3,5±0,9	3,4±0,8	3,4±0,9

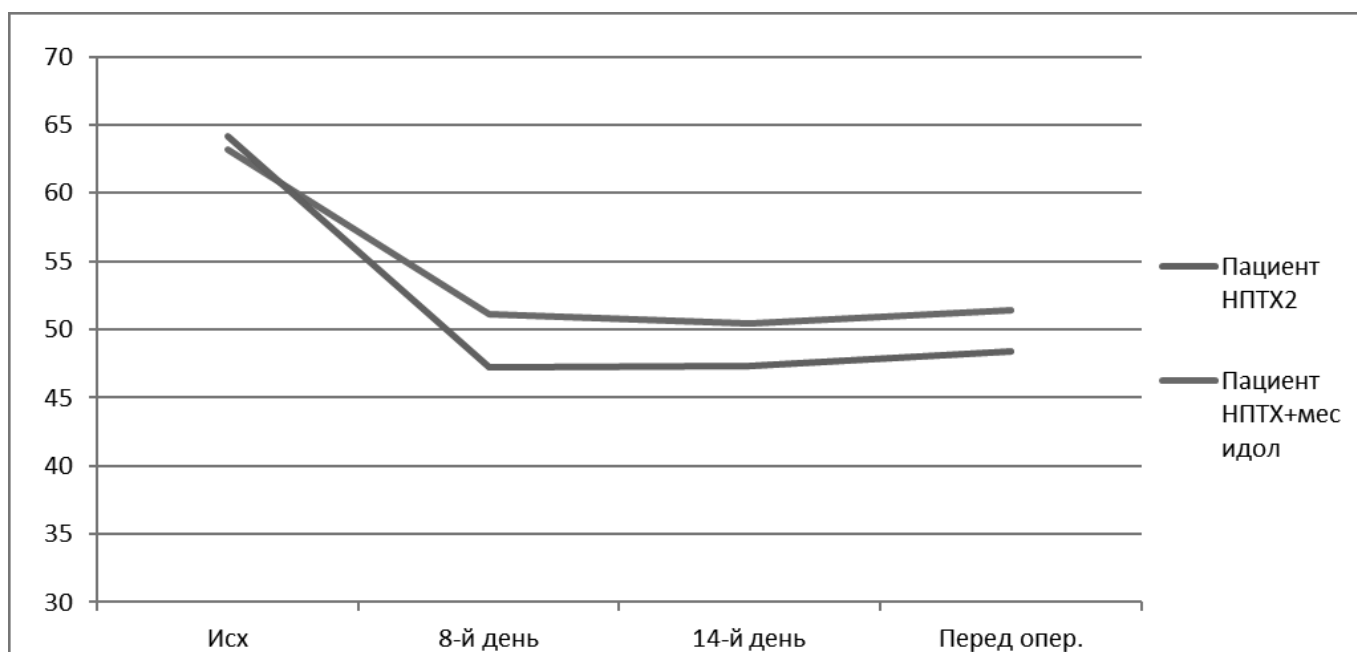


Рис 1. ЭхоКГ, ФВ,% по Симпсону, у больных получивших НПТХ в дозоинтенсивном режиме без и с Мексидолом.

использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для обработки уровня значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p < 0.05 - 0.001$ , а при  $0.1 > p > 0.05$  — на уровне тенденции к статистической значимости.

## Результаты и обсуждение

С 2012 по 2018 год в исследование были включены 207 первичных пациенток, с морфологически подтвержденным диагнозом местно-распространенного рака шейки матки IIB-IIIВ стадии (FIGO)\TII-NO-МО(TNM). Общее состояние больных до начала терапии расценено как «0» (ECOG-WHM).

Три цикла неoadьювантной дозоинтенсивной полихимиотерапии получили 207 пациенток, из них 128 в течение четырех дней, до начала НПХТ получили препарат Мексидол. Все они в последующем получили альтернативный вид химиолучевой терапии.

Как видно из представленной таблицы 1 ЭКГ показатели до начала лечения от показателей общепринятых норм не отличались. Умеренное повышение систолического артериального давления (САД),  $129,4 \pm 4,7$  до  $136 \pm 6,8$  мм.рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) от  $78,5 \pm 3,4$  до  $84,3 \pm 4,8$  мм.рт.ст. скорее всего связано с психоэмоциональным состоянием пациенток, после подтверждения диагноза РШМ. Данные обследованных перед проведением второго (8 день) и третьего (14 день) цикла НПХТ и перед операцией у первой группы больных, отмечалось заметное учащение сердечных сокращений среднем до  $86,3 \pm 4,3$  ударов в минуту. Повышение САД до  $136,2 \pm 6,8$ ; ДАД до  $84,3 \pm 4,8$  мм.рт.ст. На ЭКГ во всех этапах наблюдались удлинение интервала P-Q от  $0,07 \pm 0,01$  (исх.) до  $0,09 \pm 0,01$ ;  $0,09 \pm 0,01$ ;  $0,08 \pm 0,01$  мм. соответственно на 8-й 14-й день и перед операцией. Отмечалось расширение комплекса QRS от  $0,08 \pm 0,02$  до  $0,12 \pm 0,01$  на 14-й день и  $0,14 \pm 0,02$  ( $p < 0.05$ ) перед операцией. Из 79 больных, в процессе НПХТ у 12 зарегистрированы синусовая аритмия, у 18 больных единичные, политопные, у 9 — групповые желудочковые экстрасистолы, у 17 больных из первой группы и 12 больных из второй группы отмечались нарушения процессов реполяризация миокарда. ЭКГ изменения у больных проходили после симптоматического лечения. Во второй группе наблюдалась такая же динамика этих показателей, но были менее выраженными. В связи с разнообразным проявлением ЭКГ изменения в разное время суток, считаем необходимым продолжение и накопление статистически достоверных данных с использованием точного мониторинга ЭКГ и АД.

Как видно из табл. 2 заметные изменения наблюдались на ЭхоКГ данных, так у первой группы: на 8-й,

14-й и перед операцией у больных, зарегистрировали увеличение КДР левого желудочка от  $54,3 \pm 3,3$  мм исх. до  $58,3 \pm 3,5$  мм в 8-й день;  $57,9 \pm 3,4$  мм на 14-й день и  $56,6 \pm 3,7$  мм перед операцией; КСР левого желудочка от  $28,6 \pm 2,9$  до  $31,4 \pm 3,2$  мм на 8-й;  $30,9 \pm 3,1$  и  $31,1 \pm 3,2$  мм соответственно. КДО  $120,6 \pm 4,9$  мм исх.; увеличились до  $154,3 \pm 4,5$  ( $p < 0.001$ ) на 8-й день;  $162,9 \pm 4,6$  на 14-й день и  $158,4 \pm 4,3$  перед операцией. Увеличение КСО увеличилось от  $51,1 \pm 2,3$  мм. исх. до  $59,6 \pm 3,1$  на 8-й день;  $58,7 \pm 3,4$  на 14-й день и  $56,6 \pm 3,4$  перед операцией. Как видно из представленной таблицы 1, у второй группы больных: при исходно одинаковых показателях с первой группой, увеличение КДР и КСР, КДО и КСО левого желудочка сердца в процессе дозоинтенсивной НПХТ с Мексидолом были менее значительными.

В обеих группах исходные показатели ФВ составили 62,2% у первой группы и 64,1 у второй группы соответственно. В процессе НПХТ в первой группе, на 8-й день, ФВ значимое ( $p < 0.001$ ) снижении его величины и составило 51,1%, когда у второй группы 57,2% ( $p > 0.05$ ). Такая динамика изменения ФВ в обеих группах держалась и перед операцией. Такое снижение ФВ левого желудочка не имела клинического проявления и ни в одном случае не опускалась ниже 40%. Таким образом, кардиотоксическое влияние НПХТ у первой группы были достоверно выше, чем у второй группы.

## Выводы

1. Дозоинтенсивная НПХТ является высокоэффективным методом в лечении МРРШМ, проведение которого, позволяет выполнить радикальное хирургическое вмешательство.
2. Препарат мексидол статистически достоверно ограничивает эндотоксикоз и снижает кардиотоксичность НПХТ в дозоинтенсивном режиме.
3. Мексидол предупреждает риск развития сердечнососудистых нарушений, при применении НПХТ и способствует нормализации состояния больных, обеспечивая компенсацию интоксикации и стабильности гомеостаза.

## Заключение

Непосредственные результаты исследования дозоинтенсивной НПХТ и использования препарата мексидол в качестве сопроводительного лечения больных МРРШМ дает основание рассматривать этот вариант как перспективный в плане дальнейших научных разработок. Поиск и совершенствование методик мониторинга осложнений и их коррекция значимо улучшить результаты применения НПХТ в дозоинтенсивном режиме больных с МРРШМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы Онкогинекология. 2015; (1); с. 18–23
2. Берлев И. В., Бондарев Н. Э., Урманчиева А. Ф. и др. Дозоинтенсивная неоадьювантная химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки: опыт и перспективы //Вопросы онкологии — 2017, том 63, № 4. С. 614–621.
3. Воронина Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. //Актуальные вопросы терапии цереброваскулярной патологии. Москва, Медиа сфера. Сборник статей. 2013. С. 4–10.
4. Джемуратов М. А., Уметова Дж. А., Ташиева Г.С, Ажимаматова Ж. Т., Рапиева С. А. Злокачественные новообразования шейки матки: Динамика распространенности в г. Ош и Ошской области Кыргызской Республики. (2010–2016 гг.) //Вестник Ошского государственного университета. 2017, № 4. С. 41–48.
5. Скопин П. И., Зорина А. В., Скопина Ю. А. Этилметилгидроксипиридина сукцинат ограничивает эндотоксикоз на поздних сроках роста опухоли и снижает токсичность паллиативной химиотерапии в эксперименте. //Научный журнал. Фундаментальные исследования. № 2. 2013. С 167–171.
6. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство под редакцией Мооркравта С. Ю., Ли Д. Л. Ю., Каннингема Д. 2019.
7. Педдер В. В., Набока М. В., Косенок В. К., и др. О возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных с применением комплекса физических и физикохимических факторов. Омский научный вестник. 2012; (1.108); С. 120–5.
8. Чуруксаева О. Н., Кломиец Л. А. Неоадьювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки. //Сибирский онкологический журнал. —2013; Т. 56, № 2. С. 18–24.
9. Яндиева Р. А., Сарибекян Э. К., Мамедов М. И. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний. //Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. том.6. № 17. 2018.//
10. Brignone C., Gutierrez M., Mefti F. et al. First-line chemoimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: combination of paclitaxel and IMP321 (LAG-31g) enhances immune responses and antitumor activity //J. Transl. med.2010. Vol. 8- P. 3(1): 57.
11. Miller SD, Blessing JA, Phan HQ, et al. Pemetrexed and cisplatin for the treatment advanced, persistent, or recurrent carcinoma of the cervix; a limited access phase 11 trial of Gynecologic Oncology Group. J. Clin. Oncol. 2014, 32: 2744–2749.

© Ажимаматова Жылдыз Тыныбековна ( Jyzhka@mail.ru ),

Жумабаев Амангелди Рахмадилдеевич, Белеков Жанек Омашевич.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Бишкек