

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА “КАНЕФРОН®Н” У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОЛУЧАЮЩИХ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ НА ОРГАНЫ МАЛОГО ТАЗА

А.Д. Каприн, А.В. Семин, А.А. Костин

ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава

Введение

В последние годы отмечается рост онкологических заболеваний, что связано как с ростом общей онкологической заболеваемости, так и с эскалацией возможностей лабораторно-диагностических методов выявления последних. Соразмерно с ростом заболеваемости, развиваются и методы лечения онкологических заболеваний. Оптимизация подходов лечения идет по направлению интеграции различных методов лечения, то есть комбинации методов лучевой, химиотерапии, хирургического лечения. Существенно возрастает роль методов лучевой терапии. Что связано с усовершенствованием методик последней и накоплением опыта лечения данной патологии. В настоящее время частота применения лучевой терапии у онкологических больных существенно возросла. Повысились эффективность и безопасность этого вида лечения, к тому же многие больные при наличии выбора предпочитают лучевую терапию, стараясь избежать хирургического вмешательства и сопутствующего ему риска. Активное использование радиотерапии обусловило необходимость существенных изменений применяющихся методик.

Несмотря на совершенствование методик лучевой терапии, ее применение по-прежнему сопровождается осложнениями, иногда довольно тяжелыми, что вынуждает делать незапланированные перерывы в ходе курса лучевой терапии, иногда отказываться от дальнейшего лечения. В зависимости от локализации злокачественного процесса и, соответственно, области облучения, осложнения могут появляться со стороны различных органов и систем. Лучевые повреждения прямой кишки и нижних отделов мочевыводящих путей составляют основу лучевых осложнений у онкогинекологических и онкоурологических больных и определяют их качество жизни.

Серьезным осложнением в терапии рака гениталий являются постлучевые циститы, которые возникают вследствие сосудистых изменений и нарушений трофических функций слизистой оболочки мочевого пузыря. Основные причины, приводящие к их возникновению, это - непосредственная анатомическая близость органов

малога таза, превышение дозы облучения, недостаточные интервалы между сеансами облучения, повышенная чувствительность тканей к ионизирующему излучению, наличие сопутствующей инфекции нижних мочевых путей.

Не менее серьезным осложнением лучевой терапии на органы малога таза являются также постлучевые стриктуры нижней трети мочеточника, которые существенно влияют на уродинамику верхних мочевых путей и не в лучшую сторону. Так по данным литературы рубцовые сужения мочеточников определяются у 23—29% женщин, подвергшихся лучевой терапии. В начале лучевого лечения развивается отек слизистой оболочки мочеточников, вызывающий боли в поясничной области. Интенсивность болей различна: от тупых, ноющих до приступов почечной колики.

Предметом рассмотрения данной работы являются урологические осложнения радиотерапии, а именно - дизурия. Появление их связано с вовлечением нижних мочевыводящих путей (уретры, мочевого пузыря) в район облучения, что является обычной ситуацией при терапии опухолей органов таза (предстательной железы, женских половых органов, мочевого пузыря, дистальных отделов кишечника). Дизурия представлена симптомами обструкции и раздражения: неотложными позывами к мочеиспусканию, поллакиурией, ночной поллакиурией, прерывистой струей, задержкой или недержанием мочи и т.п. По данным отечественных и зарубежных авторов частота дизурических явлений после проведения лучевой терапии на органы малога таза варьируется от 3 до 8%. К ранним лучевым циститам относятся повреждения мочевого пузыря, развившиеся в процессе или в ближайшие три месяца после окончания лучевой терапии. По данным литературы, ранние лучевые повреждения мочевого пузыря развиваются при СОД (суммарная очаговая доза) 40-60 Гр и составляют 6,9_83,6. Клиника лучевых циститов сходна с клиникой банальных циститов и субъективно выражается дизурией, а клинически – микрогематурией, пиурией, увеличением количества эпителия мочевого пузыря, альбуминурией. Цистоскопически отмечается гиперемия слизистой оболочки с инъекцией расширенных

сосудов преимущественно в области его задней стенки, отек устьев мочеточников. Из-за отека нижних отделов мочеточников нарушается их перистальтика и замедляется выделение мочи у больных с нормальной экскреторной функцией почек. Ниже приведена классификация лучевых повреждений мочевого пузыря.

I. Ранние лучевые повреждения:

- катаральный лучевой цистит;
- эрозивно-десквамативный лучевой цистит;
- фиброзно-некротический лучевой цистит.

II. Поздние лучевые повреждения.

Существует несколько способов профилактики лучевых циститов:

- правильное дозиметрическое планирование лучевого лечения, адекватное фракционирование дозы;
- медикаментозная профилактика: восполнение дефицита витаминов, улучшение микроциркуляции и усиление репаративных процессов в здоровых тканях;
- лечение сопутствующих заболеваний мочевыделительной системы (по данным литературы в среднем у 43% пациенток с раком шейки матки обнаруживаются вторичные изменения со стороны мочевого пузыря).

Учитывая имеющиеся данные лечения осложнений лучевой терапии, было сделано предположение о необходимости применения комплексного лечения препаратами различных групп, действуя на различные звенья патогенеза, тем самым, увеличивая эффективность помощи и улучшения качества жизни.

Материалы и методы

Целью данного исследования являлось изучение эффективности и безопасности применения препарата Канефрон®Н немецкой фирмы «Бионорика АГ» для профилактики постлучевых лучевых осложнений со стороны мочевыделительной системы у онкологических больных, которым проводилась лучевая терапия на органы малого таза. Традиционным при появлении дизурии после лучевого лечения является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антихолинергических средств и альфа-адреноблокаторов. В последнее время появились данные по использованию в подобных случаях препарата Канефрон®Н («Бионорика АГ», Германия). Канефрон®Н - комбинированный растительный лекарственный препарат, который успешно используется для лечения урологических и нефрологических заболеваний различной этиологии с 1934 года. Препарат содержит стандартизованные экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина, которые получены из экологически чистого сырья с помощью передовых технологий производства фитопрепаратов. Комплекс биологически активных веществ, содержащихся в препарате (фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи,

фталиды, флавоноиды и др.), определяет его фармакологические эффекты. Канефрон®Н оказывает противовоспалительное, диуретическое, спазмолитическое и антибактериальное действия, улучшает микроциркуляцию органов малого таза за счет вазодилатации и функцию почек при длительном приеме, поддерживает физиологический уровень рН мочи, а также потенцирует эффект проводимой антибактериальной терапии. Все эффекты препарата и его хорошая переносимость доказаны экспериментально и в клинических исследованиях. Накоплен большой клинический опыт применения Канефрона®Н в урологии за рубежом и в России. Учитывая полученные позитивные данные в ранее проведенных научных работах в ведущих урологических клиниках, было принято решение об изучении эффективности препарата Канефрон®Н у онкологических больных с урологическими осложнениями, возникшими на фоне проведения лучевой терапии.

Нарушение процессов микроциркуляции, как пускового момента развития лучевых циститов, наличие интоксикации у онкологических больных, иммуносупрессивное действие антибиотиков с одной стороны и фармакологические свойства препарата Канефрон®Н, его хорошая переносимость - с другой, патогенетически обосновывают использование этого фитопрепарата с целью профилактики и лечения лучевых циститов у онкологических больных, получающих лучевую терапию на органы малого таза.

Начиная исследование, мы предполагали получить хорошие результаты в лечении и профилактике урологических осложнений лучевой терапии, что позволило бы повысить эффективность основного лечения. Такие оптимистические предположения были связаны с получением начального положительного опыта применения препарата Канефрон®Н у небольшой группы больных с вышеуказанными нозологиями, который планировалось продолжить.

Нами проводилось ретроспективное, открытое, рандомизированное исследование в двух параллельных группах. В исследование были включены пациенты с онкологической патологией органов малого таза, получающие лучевую терапию на этапах комбинированного и комплексного лечения без осложнений воспалительного характера со стороны верхних и нижних мочевых путей. В исследование не включались пациенты с наличием уростом и проявлениями активного инфекционного процесса. В исследовании проведены наблюдения 36 пациентов. В процессе исследования пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 17 пациентов, которым лучевая терапия проводилась на фоне приема препарата Канефрон®Н в дозе по 2 драже или по 50 капель 3 раза в день. Препарат применялся с момента начала и на протяжении всего курса лучевой терапии. Остальные

19 пациентов составили контрольную группу, им лучевая терапия проводилась без назначения Канефрона®Н. Распределение больных по нозологии представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по нозологии

Диагноз	Группа I Основная	Группа II Контрольная
Рак предстательной железы	3	4
Рак эндометрия	6	5
Рак шейки матки	5	8
Рак мочевого пузыря	3	2

Длительность онкологического анамнеза составила от 12 дней до 38 месяцев. Длительность лучевой терапии в среднем составила 22,8 дней. Суммарная очаговая доза (СОД) варьировала от 24 Гр до 72 Гр, в среднем 42,8 Гр. Возраст пациентов варьировал от 35 до 73 (средний - 54 года). При возникновении лучевых осложнений в обеих группах назначалась дополнительная терапия, включавшая уроантисептические и антибактериальные препараты с учетом чувствительности микрофлоры (нитрофураны, фторхинолоны), нестероидные противовоспалительные препараты, альфа-адреноблокаторы и антихолинэргические средства. Лучевая терапия проводилась по стандартным программам.

Всем больным, подвергающимся и перенесшим лучевую терапию или комбинированное лечение, выполнялись специальные урологические исследования, включающие в себя: ведение дневника мочеиспусканий, тестирование по анкете IPSS, УЗИ мочевого пузыря с определением количества остаточной мочи, цистоскопия. Кроме этого все больные были обследованы с применением полного комплекса традиционных клинико-лабораторных исследований. Особое внимание уделялось результатам общего анализа мочи, посеву мочи на бактериальную флору и определению ее чувствительности к антибиотикам, биохимическому исследованию крови.

Критериями оценки эффективности исследуемого препарата являлись:

1. Частота возникновения лучевого цистита на фоне проводимой лучевой терапии.
2. Снижение степени выраженности лучевого цистита по данным УЗИ и цистоскопии.
3. Уровень лейкоцитурии в общем анализе мочи.
4. Определение степени тяжести лучевого цистита по шкале:
 - а) I степень тяжести - незначительные и непостоянные боли, с частотой мочеиспускания до 5-7 раз в сутки.
 - б) II степень тяжести - постоянные несильные боли при мочеиспускании, с частотой мочеиспускания до 15-17 раз в сутки.
 - в) III степень тяжести - постоянные сильные боли, уси-

ливающиеся при мочеиспускании, частота мочеиспускания более 17 раз в сутки.

5. Возможность проведения лучевой терапии по намеченной программе за один этап.

Результаты исследования

Проведенное исследование показало более высокую эффективность препарата Канефрон Н в профилактике лучевого цистита по сравнению со стандартной медикаментозной терапией. Результаты лечения в группах сравнивали по следующим показателям: оценка жалоб больных, выраженность воспалительного процесса, цистоскопические признаки, данные о функции, состоянии и объеме МП. Развитие явлений лучевого цистита на фоне проводимой терапии было отмечено в следующем проценте случаев: I группа - у 4 пациентов (25,3% случаев), II группа - у 13 пациентов (67,2% случаев). При этом на основании опросов, цистоскопии и УЗИ-исследования степень выраженности лучевых циститов распределялась следующим образом Таб. 2.

Таблица 2. Степень выраженности лучевых циститов.

Лучевой цистит	Группа I Основная	Группа II Контрольная
I степень тяжести	2	6
II степень тяжести	1	4
III степень тяжести	1	3

При этом цистоскопическая картина варьировала от незначительной гиперемии при лучевом поражении I степени до выраженного фиброзно-некротического изменения слизистой с обильными наложениями фибрина, кровотокащими при контакте с тубусом цистоскопа. Такая картина была выявлена в одном случае у пациентки контрольной группы, получающей лучевую терапию в рамках комплексного лечения рака шейки матки.

Сроки развития проявлений лучевого поражения нижних мочевыводящих путей по группам выглядело следующим образом: I группа - 15+5.24 сеансов лучевой терапии (СОД 30 Гр), II группа - 8+4.37 сеансов (СОД 16 Гр). При этом у пациентов основной группы у 94.1% пациентов был проведен стандартный нерасщепленный курс лучевой терапии, в то время как у пациентов контрольной группы в 26.3% был необходим 2х-недельный перерыв.

Уровень лейкоцитурии в основной группе не превышал 5+1.34 в поле зрения, тогда как в контрольной группе он был в среднем 8+1.63. При анализе показателя лейкоцитурии у пациентов основной группы уровень лейкоцитурии, после назначения антибактериальной терапии, нормализовался в среднем в течение 3+0.71 дней, в контрольной - в течение 9+4.27 дней. В табл. 3 приведены данные о динамике воспалительных процессов у больных лучевым циститом.

Таблица 3 Динамика основных показателей

показатели	Ед. измерен.	Группа I Основная	Группа II Контрольная
Уровень лейкоцитурии	Ед в поле зрения	5+1.34	8+1.63
Нормализация лейкоцитурии	дни	3+0.71	9+4.27
Уровень IPSS	баллы	4.8	11.3

Уровень IPSS напрямую был связан с тяжестью поражения. Динамика уменьшения дизурии соответствовала временным показателям нормализации количества лейкоцитов в общем анализе мочи. В основной группе (с применением Канефрона®Н) дизурия была менее выражена и быстрее купировалась при назначении дополнительной антибактериальной терапии.

Выводы

Полученные результаты нашего исследования позволяют говорить об эффективности применения фитопрепарата Канефрон®Н для профилактики и комплексного лечения ранних лучевых циститов. Канефрон®Н хорошо переносится пациентами (во время исследования не было зарегистрировано никаких побочных эффектов) и может применяться длительно.

Получены достоверные данные о снижении лейкоцитурии в группе с применением Канефрона®Н, при этом в основной группе дизурия уменьшалась или проходила совсем, быстрее, чем в контрольной. Благодаря комплексу лечебных эффектов фитопрепарата (диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное, антимикробное действия, улучшение микроциркуляции и функции почек) и исходя из полученных нами данных, мы считаем целесообразным использовать Канефрон®Н в качестве препарата выбора при проведении сопровождающей терапии у таких пациентов.

Литература

1. Бардычев М.С. Лучевые повреждения // Лучевая терапия злокачественных новообразований / Под ред. Е.С.Киселевой. - М.: Медицина, 1996. - С.437-459.
2. Кан Д. В., Гумин Л. М. // Всероссийский съезд урологов, VII-й: Тезисы докладов. - М., 1982. - С. 183 - 188.
3. Лоран О. Б., Пушкарь Д. Ю., Дьяков В. В. // Урол. и нефрол. -1997. - №3. - С. 44 - 48.
4. И.Г. Образцов, СМ. Антонов, Т.Л. Бердова, СЮ. Гамзин, Т.Н. Решетникова, Л.С. Левчик опыт клинического применения препарата канефрон Н для профилактики ранних лучевых циститов у больных со злокачественными новообразованиями органов малого таза// Здоровье Украины - №6, 2005
5. Пушкарь Д. Ю. Функциональное состояние нижних мочевых путей после радикальных операций на матке: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1990.
6. Пушкарь Д. Ю., Лоран О. Б., Гумин Л. М., Дьяков В. В. // Урол. и нефрол. - 1996. - # 4. - С. 21 - 25.
7. Титова В. А., Пухликов А.В., Бриккер И.Н., Журбенко А.Г. Современные тенденции лучевой терапии рака матки и качественные характеристики жизни больных после лечения // Мед. радиология. - 1990. - № 9. - С. 58.
8. Шарма Ш. К. Дифференциальная диагностика нарушений мочеиспускания у женщин с помощью уродинамического мониторинга: Дис. канд. мед. наук. —М., 1994.
9. Abrams P., Wein A. J. The Overactive Bladder. A Widespread and Treatable Condition. 1998.
10. Abrams P., Wein A. J. // Neurorol. Urodynam. — 1999 — Vol. 18,P. 413.
11. Andersson K. E., Lepor Я, Willie M. // Prostate. — 1997,— Vol. 30.P. 202 - 215.
12. Okuhata, Y., Yasukochi, H., Nagai, 3. et al. Radiotherapy of Uterine Cervix Carcinoma// Jpn. Soc. Cancer Ther. - 1989. - 24, № 10.-p. 2381-2385.
13. Thipgen T, Vance RB, Khansur T. Carcinoma of the uterin cervix: current status and future directins. Semin Oncol 1994; v.21 (2) (suppl 2): 43-54.