

## АСПЕКТЫ ВЫБОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

Успехи онкологии высветили новые проблемы, касающиеся терапевтов. Много лет в качестве основных видов лечения онкологических заболеваний традиционно использовались хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия. При этом коморбидные проявления расценивались как неизбежное зло, и лечащие врачи-онкологи рассматривали их исключительно в качестве помехи в лечении. В настоящее время применение моноклональных антител открывает новую страницу в лечении онкологических пациентов. Препараты данной группы удлиняют жизнь больного, вводя опухоль в состояние длительной ремиссии, которая поддерживается многомесячным приемом препаратов. При этом моноклональные антитела при длительном приеме могут вызывать различные расстройства: аутоиммунные нарушения, миолиз, тяжелый астеновегетативный синдром и пр. Больные подвержены различным инфекциям, гемостатическим расстройствам. Отчетливо просматривается иммунодефицит со всеми присущими ему проявлениями.

Имеющиеся наборы поддерживающей и протективной терапии разнообразны и используются в зависимости от предпочтения врачей. Если рассмотреть опухоль как системный процесс, можно ожидать различные неспецифические патологические проявления в любом органе. Выискивать мишени для фармакотерапии на фоне полиморбидного состояния – задача трудновыполнимая.

В качестве одного из направлений поиска для решения задач поддерживающей фармакотерапии онкологических больных рассматривается применение гепатопротекторных лекарственных средств. Учитывая полифункциональность печени, можно настраивать защитные реакции, воздействуя именно на этот орган. Лекарственная гепатотоксичность представляет собой одну из основных причин тяжелых поражений печени. Выбор терапевтической тактики для онкологических пациентов во многом определяется потенциальным риском развития лекарственных поражений печени, а также индивидуальными характеристиками пациента. Назначение препаратов с высоким гепатотоксическим потенциалом, к которым относится большая часть противоопухолевых препаратов, у пациентов из групп риска определяет целесообразность превентивного назначения гепатопротекторов, в рамках сопутствующей терапии.

В качестве одного из препаратов сопроводительной терапии в онкологии можно рассмотреть инновационное лекарственное средство на основе раствора комплекса низкомолекулярных сахаров - Гептронг. Препарат является лекарственным средством новой категории веществ, которое обладает молекулой, содержащей группу сахаров, аффинных к рецепторам гепатоцитов, панкреоцитов. Механизмы действия препарата до конца не изучены. Согласно открытым клиническим данным, Гептронг значительно усиливает антитоксическую функцию печени. Одна из моделей механизма действия препарата основана на многократно доказанном эффекте усиления антитоксической функции вследствие способности пентозных сахаров проникать в клетку - гепатоцит, и включаться в процесс стимуляции репарации ошибочно спаренных оснований, возникших в процессе работы рекомбинационной ветви пострепликативной репарации. Этот способ восстановления целостности ДНК заключается в репарации пробелов, образующихся в дочерних цепях, напротив не удаленных в ходе репликации димеров. Основная часть таких пробелов репарируется путем рекомбинационных обменов между двумя сестринскими дуплексами. При этом до 50% димеров переносятся из родительской ДНК в дочернюю. Таким образом весь этот белковый комплекс может перебраться через повреждение и возобновить реакцию репликации без помощи затравки (короткого участка РНК, без которого синтез ДНК невозможен) посредством «мостика» из пентозных сахаров, входящих в состав препарата Гептронг. В результате такого перемещения ДНК-полимеразного комплекса и последующего ресинтеза формируется дочерняя ДНК без

брешей. То есть участок дочерней нити, иногда длиной в несколько генов, оказывается удвоенным, причем и в родительской нити напротив бреши не остается нерепарированное повреждение ДНК. Фармакологический эффект был открыт в 2004 г. в Институте молекулярной радиобиологии д.б.н., профессором В.Г.Королевым при исследовании разных вариантов разведения субстанции, из которой получают препарат – Гептронг.

Наблюдения за эффективностью препарата Гептронг в рамках неинтервенционных клинических исследований подтверждают субъективное улучшение состояния онкологических больных. В оценке гепатопротекторного эффекта препарата, доказанного в ходе клинических испытаний фазы II, III, можно считать достоверное снижение воспалительной активности при морфологических исследованиях (биопсия печени). В качестве значимого фактора установлено воздействие препарата Гептронг на метаболизм арахидоновой кислоты. Препарат подавляет активность 5-липоксигеназы, что приводит к снижению образования лейкотриена В<sub>4</sub>, который отвечает за привлечение и миграцию лейкоцитов в область воспаления. Кроме того, Гептронг проявляет антиоксидантные свойства, способствуя ликвидации свободных радикалов, играющих важную роль в хроническом воспалении. Также было продемонстрировано, что Гептронг оказывает подавляющее действие на функцию лейкоцитов, секрецию иммуноглобулинов, синтез тромбоцито-активирующего фактора (РАФ), образование интерлейкина-1, интерлейкина-6 и на рецепторы интерлейкина-2.

Воспалительная инфильтрация в портальных трактах считается необратимой. Воспаление приводит к невозможности митоза гепатоцита и его гибели, в процессе фиброза происходит замена погибшего гепатоцита соединительной тканью. При этом воспаление продолжает распространяться по тракту. При применении препарата Гептронг происходит остановка воспаления. Морфологическая картина печени характеризуется уменьшением степени воспалительной инфильтрации, исчезновением из инфильтратов плазматических клеток с преобладанием лимфоцитарно-гистиоцитарных элементов, резорбцией мелкоочаговых ступенчатых некрозов и восстановлением целостности пограничной пластинки. В процентном отношении снижается степень выраженности зернистой дистрофии и некробиоза в гепатоцитах. Это доказано многократным морфологическим изучением биоптатов печени в ходе лечения пациентов с различными формами гепатитов. Из клинических данных можно сделать вывод, что в ходе лечения происходит остановка воспаления, запускается процесс апоптоза соединительной ткани и рост нормальных гепатоцитов. Гептронг положительно влияет на процесс торможения фиброгенеза. Препарат значительно улучшает функционирование ферментных систем печени, ускоряет перемещение веществ, усиливает защиту клеток, улучшает их питание, участвует в делении. Применение препарата приводит к быстрому купированию болевого абдоминального, диспепсического синдромов, купированию признаков холестаза, интоксикации, нормализации АЛТ, АСТ, ЩФ, общего билирубина и тимоловой пробы. В ходе лечения наблюдается положительная динамика клинических симптомов, улучшение синтетической функции печени в виде повышения сывороточного альбумина.

Вторым, очень важным направлением в обеспечении доступности химио- и иммунотерапии является максимально возможная коррекция присутствующего практически у всех больных иммунодефицита. В ответ на любое патологическое воздействие, начиная от минимального стресса и вплоть до манифестной формы инфекции, иммунная система, помимо основных иммунокомпетентных клеток, агрегирует в кровь два вещества: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и O<sub>2</sub> (перекись водорода и гидроксильный кислород). Сами по себе данные агенты оказывают некоторое антисептическое воздействие, однако каждый из них способен нанести ущерб организму, так, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> оказывает инсулиноподобное действие, т.е. снижает уровень толерантности к глюкозе, тем самым снижая АТФ-азную активность клеток, а гидроксильный кислород способен разрушить любую углеводную связь.

В конечном счете, в организме происходят процессы повышенного перекисного окисления липидов. На клеточном уровне происходит деградация, гибель клетки с потерей

функционального значения либо клетка теряет пролиферацию и дифференцировку. Кроме того, продукты распада ПОЛ в 80 % ответственны за эндогенную интоксикацию.

Вследствие воздействия различных стрессирующих факторов: при воспалительных процессах, внешних воздействиях токсинов, инфекциях, при ультрафиолетовом облучении, голодании, гипоксии или нехватке воды, - в клетках всегда наблюдаются высокие уровни белков теплового шока БТШ, которые называют белками стресса.

БТШ-60 у вирусов на 70% похож по составу на нормальный человеческий БТШ, вследствие чего иммунная система начинает вырабатывать антитела к белкам хозяина, таким образом, происходит аутоиммунизация. Аутоиммунные процессы, в свою очередь, вызывают усиление СРО, и порочный круг замыкается. В процессе эволюции выработалась система, способная удерживать данные патологические процессы, препятствуя повышенному окислительному процессу. Антиоксидантная система защиты представлена в организме двумя звеньями: ферментативным, к которому относятся практически все жирорастворимые витамины, аминокислоты, и неферментативное звено, к которому относятся водорастворимые витамины, в частности, аскорбат. Антиоксидантная система способна регулировать окислительные процессы, приводить к норме обменные процессы в клетках самостоятельно, однако в условиях повышенного потребления энергетического фона и формирования вторичного иммунодефицита необходима фармакологическая поддержка антиоксидантной защиты.

Согласно данным, приведенным в исследовании Каримова З.Д., Кобуловой Ф.К. «Метод исследования антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ)», при эндогенном и экзогенном поступлении во внутреннюю среду антигенов одним из проявлений иммунной реакции является появление в периферической крови антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к данному антигену (АГ). Количественные показатели АСЛ коррелируют с уровнем антигенемии. Уровень содержания АСЛ к тканевым антигенам (ТАГ) отражает интенсивность процессов воспаления, деструкции и некроза клеток в органе: нарастание АСЛ в динамике указывает на повышение интенсивности, а их снижение – на угасание интенсивности этих процессов, что позволяет на основе показателей АСЛ к ТАГ осуществить оценку эффективности проводимой терапии. Существенной диагностической ценностью метода определения АСЛ к ТАГ является его высокая чувствительность и специфичность: содержание АСЛ достигает диагностического уровня на ранних стадиях и задолго до проявления клинических признаков поражения органа. В ходе настоящего исследования было выявлено, что основной мишенью для препарата Гептронг являются Т-хелперы. В меньшей степени препарат влиял на В-лимфоциты. В исследованиях относительные показатели АСЛ к тканевым антигенам различных органов под влиянием препарата Гептронг выявляли достоверную тенденцию к нормализации. Эти результаты позволяют сделать следующие выводы: Гептронг обладает отчетливым иммуномодулирующим воздействием на организм. Снижение уровня АСЛ в периферической крови, вероятнее всего, связано с блокадой клеточного повреждения в органах регуляции гомеостаза. Не исключено, что на определенном этапе характер иммунного реагирования на клеточное повреждение приобретает свойства аутосенсibilизации, а это (с учетом иммуномодулирующего эффекта препарата Гептронг) проясняет механизм его действия. Таким образом, влияние препарата Гептронг имеет отчетливо проявляющийся клинический эффект, одним из механизмов этого влияния, установленного в исследовании, является иммуномодуляция, сопровождавшаяся очевидными морфологическими признаками стабилизации процесса. Можно сделать вывод, что препарат Гептронг защищает клетки, не вовлеченные в опухолевый рост, от цитотоксического (повреждающего клетки) воздействия ДНК-связывающих химиотерапевтических средств.

В ходе клинических наблюдений за онкологическими пациентами, получавшими препарат Гептронг, в качестве препарата сопровождения было установлено, что препарат значительно, а иногда и полностью снимает побочные эффекты от лучевой и

полихимиотерапии. В ходе терапии с применением препарата восстанавливается гемопоэз, укрепляется иммунитет, что проявляется в отсутствии оппортунистических инфекций. Гептронг усиливает антитоксическую функцию печени, улучшает белоксинтезирующую и липидообразовательную функции. Гептронг уменьшает клинические проявления токсических гепатитов, улучшая функциональное состояние печени, нормализуются биохимические показатели функции печени - уменьшается содержание маркеров повреждения гепатоцитов – АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП. Препарат благотворно влияет на гемопоэз, нормализуя генерацию гемоглобина, лейкоцитов, периферическую и центральную гемодинамику. Применение препарата препятствует прогрессированию фиброза печени.

Восстановление и нормализация функций печени положительным образом влияет на физическую работоспособность и значительно улучшает качество жизни онкологических пациентов. Имеются клинические данные, из которых следует, что применение препарата Гептронг в рамках поддерживающей терапии позволяет корректировать стратегию основной противоопухолевой терапии как в количестве воздействия, так и в её качестве. Гептронг показывает неплохие результаты даже у больных с тяжелыми стадиями опухолевого процесса. Применение препарата Гептронг целесообразно в качестве поддерживающей фармакотерапии для купирования побочных эффектов от воздействия полихимиотерапии, для предотвращения прерывания лечения и, в первую очередь, для улучшения качества жизни онкологических пациентов.

#### Источники клинической информации:

1. «Онкопатология предстательной железы и купирование побочных эффектов от облучения и гормонов и гормонотерапии» 2018. СПб ГКУЗ «Хоспис №2», к.м.н. Арзуманов А.А..
2. «Опыт использования препарата Гептронг в практике оказания паллиативной медицинской помощи инкурабельным онкологическим больным» 2018. СПб ГКУЗ «Хоспис №2», к.м.н. Арзуманов А. А., Софиева З. А..
3. «Эффективность пострепликативной репарации предмутационных интермедиатов ДНК в клетках дрожжей *saccharomyces cerevisiae*» 2007. Отделение молекулярной радиобиологии, г. СПб, д.б.н. Королёв В.Г..
4. «Иммуногенность, эмбриотропность и тератогенность препарата Гептронг» 2000. Институт прикладной микробиологии, Москва, д.м.н. Федюкин В.С..
5. «Антимутагенные свойства препарата Гептронг» 2004. Институт медико-биологических проблем центра ядерной физики РАН, д.б.н. Королёв В.Г..
6. «Применение метода исследования антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) для оценки прогнозирования развития преэклампсии у беременных в ходе терапии с применением препарата Гептронг» 2012. Ташкентский Государственный Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, д.м.н. Каримов З.Д., к.м.н. Кобулова Ф.К..
7. «Отчет о проведении кафедральных клинических испытаний препарат Гептронг у больных с циррозом печени» 1998. Академия Мечникова СПб, кафедра терапии, д.м.н. Шулуток Б.И..
8. «Применение препарата Гептронг в лечении хронического токсического гепатита» 2010. УЗНИИЭМИЗ, Ташкент, д.м.н. Гулямов Н.Г..
9. Отчет о проведении клинических испытаний: «Испытание фаза III препарата Гептронг, раствора для инъекций 3 мл с целью подтверждения терапевтической эффективности, безопасности, включая побочные реакции, а так же оптимизация схемы применения при лечении хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП)». 2005. РГП «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Городская инфекционная больница, г. Шымкент.

10. Отчет о проведении клинических испытаний: *«Сводный отчет фаза II о проведении двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования проведенного в стационарных условиях учреждений системы здравоохранения. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Гептронг в форме инъекционного раствора по сравнению с традиционной метаболической терапией при лечении пациентов с острым вирусным гепатитом А, острым и хроническим вирусным гепатитом В, хроническим гепатитом С»* 2002. Кафедра инфекционных болезней Ташкентского Государственного Института Усовершенствования Врачей; Кафедра инфекционных и тропических болезней Ташкентского Государственного второго медицинского института; Кафедра инфекционных болезней Ташкентского Государственного Педиатрического Медицинского института.

\*Материал подготовлен службой медицинской информации ООО «КсеалМед» при участии: к.м.н Арзуманов А. А., Софиева З. А., Гиндин С. Ю., Кулеша Г. И., к.х.н. Гришин В. В., Коган В. В.

Номер регистрационного удостоверения в РФ: ЛСР-002808/10-020410

Ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гептронг можно на сайте: **[www.geptrong.com](http://www.geptrong.com)**

\*Представленный материал не является рекламой и содержит информацию о продукции фармацевтической компании ООО «КсеалМед» исключительно для специалистов в области медицины и фармацевтики.

Номер лицензии на осуществление фармацевтической деятельности ФС-99-02-006980

Контакты:

191028 Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Моховая, д. 27-29, литера А.

**E-mail: [kcealmedinfo@bk.ru](mailto:kcealmedinfo@bk.ru) | [www.geptrong.com](http://www.geptrong.com)**

TM Geptrong® Medical Communications | ООО «КсеалМед» 2019