

Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

# КОРЕКЦІЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ТАКСАНІВ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ПРЕПАРАТОМ МЕДІТАН



О.Н. Муса, Н.Я. Одарченко

Адреса:

Муса Олена Набіївна

21021, Вінниця, Хмельницьке шосе, 84

Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

Тел.: (0432) 51-11-71

E-mail: doktoarena@mail.ru

**Ключові слова:** рак грудної залози, поліхіміотерапія, таксани, нейропатії, Медітан.

Рак грудної залози (РГЗ) є одним із найбільш поширених онкологічних захворювань. Ефективним методом лікування РГЗ є таксанвмісні схеми. Неврологічні побічні ефекти — ключові обмежувальні фактори їх широкого застосування. Проведено порівняльне дослідження ефективності корекції неврологічних порушень при використанні таксанвмісних схем хіміотерапії за участю 90 хворих на РГЗ. Встановлено достовірно найвищу ( $p < 0,5$ ) ефективність у зменшенні проявів неврологічних побічних ефектів Медітану.

Рак грудної залози (РГЗ) — це найчастіша форма раку, що виникає протягом життя у 1 з 9–13 осіб жіночої статі віком від 13 до 90 років. РГЗ посідає друге місце за частотою після раку легень серед онкологічних захворювань у популяції загалом, враховуючи чоловіче населення. Хіміотерапія є одним із ключових методів спеціалізованого онкологічного лікування пацієнток із РГЗ. Однією з найбільш ефективних методик є застосування таксанвмісних схем у II лінії поліхіміотерапії (ПХТ) РГЗ; у пацієнток з тричі негативним або дуктальним РГЗ; при HER2new (++++) РГЗ, при поширених формах РГЗ, які відповідають III–IV стадії захворювання [3]. Низка авторів рекомендують не тільки розширити показання до застосування таксанів при РГЗ, але й збільшити кратність циклів неoad'ювантної ПХТ до 6 [2, 4].

Неврологічні побічні ефекти таксанів є суттєвим обмежувальним фактором у їх широкому застосуванні, що загалом знижує можливість їх призначення і, зрештою, погіршує результати лікування РГЗ у цілому [1]. Метою нашого дослідження було вивчення ефективності препарату Медітан у корекції неврологічних розладів, пов'язаних із застосуванням таксанів у хворих на РГЗ.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ

Діючою речовиною препарату Медітан є габапентин (1-(амінометил)-циклогексаноїтова кислота) — структурний аналог гамма-аміноасляної кислоти, зареєстрований у 1994 р. як протиепілептичний засіб. Препарат виявив високу ефективність у корекції нейротоксичних проявів при інших захворюваннях, у зв'язку з чим був запропонований як препарат супроводу в таксанвмісні схеми ПХТ при РГЗ [5, 6].

Нами проведено аналіз лікування 91 пацієнтки з РГЗ, в яких були показання до застосування таксанвмісних схем ПХТ. Хворі були у віці від 35 до 65 років, середній вік становив  $51 \pm 3,2$  року. Усі пацієнтки попе-

редньо, за 21 добу до дослідження, отримали 1 цикл ПХТ, який включав паклітаксел  $175 \text{ мг/м}^2$  та доксорубіцин  $50 \text{ мг/м}^2$ . Через 10 днів після проведення описаної схеми ПХТ усіх хворих оглянуто, у них відзначено прояви неврологічних розладів різного ступеня вираженості. Раніше такі прояви ми найчастіше реєстрували при застосуванні таксанвмісних схем ПХТ. Пацієнток рандомізовано в 3 групи залежно від застосування препаратів супроводу. У I групи ми включили 30 хворих, яким призначали Медітан за схемою: 1-ша доба — 300 мг; 2-га — 600 мг; з 3-ї по 10-ту добу — по 900 мг, на 11-ту добу — 600 мг, на 12-ту — 300 мг. У II дослідну групу ввійшли також 30 пацієнток, яким препаратом супроводу призначено диклофенак у дозі 150 мг/добу внутрішньом'язово за 2 введення протягом 5 днів. У III групу дослідження рандомізовано 31 пацієнтку, в яких як препарат супроводу застосовували німесулід 200 мг/добу в 2 прийоми перорально після їди протягом 7 днів. У жодну з груп дослідження ми не включали пацієнток із виразковим анамнезом, активною виразковою хворобою чи гіперацидним гастритом.

Враховуючи суб'єктивний характер скарг, які виникають при неврологічних розладах, пов'язаних із застосуванням таксанвмісних схем ПХТ при РГЗ, критерієм ефективності препаратів супроводу в їх корекції ми вважали відсутність кожної неврологічної скарги, оцінюючи результат як 0 балів, а наявність скарг — як 1 бал. Результати ми порівнювали при первинному огляді через 10 та 15 днів після I схеми ПХТ і на 21-шу добу, коли пацієнти були госпіталізовані на II курс ПХТ. Після II курсу ПХТ — контроль відповідно через 10; 15 і 21 добу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку ПХТ із застосуванням таксанвмісних схем у всіх жінок, обраних для дослідження, не було неврологічних побіч-

них ефектів. Через 10 днів після I циклу ПХТ достовірно ( $p < 0,05$ ) найбільш виражені побічні ефекти (парестезії, міалгії та артралгії) виявили у жінок, яких ми включили в I групу, порівняно з II та III групами, прояви у яких достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). На 15-ту добу після I циклу ПХТ у I групі, в якій пацієнтки приймали Медітан, достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилися всі побічні ефекти, у тому числі парестезії, а в II і III групах достовірних змін не від-

стереження від початку лікування. Через 21 день після II циклу ПХТ прояви парестезії в II і III групах достовірно не змінилися ( $p > 0,05$ ) порівняно з 15-ю добою після II циклу ПХТ, практично досягнувши максимуму в III групі. У I групі через 21 день після II циклу ПХТ прояви парестезії достовірно не відрізнялися від зафіксованих на 15-ту добу після II циклу ПХТ, будучи практично втричі рідшими порівняно з II і III групами. Абсолютні значення на-

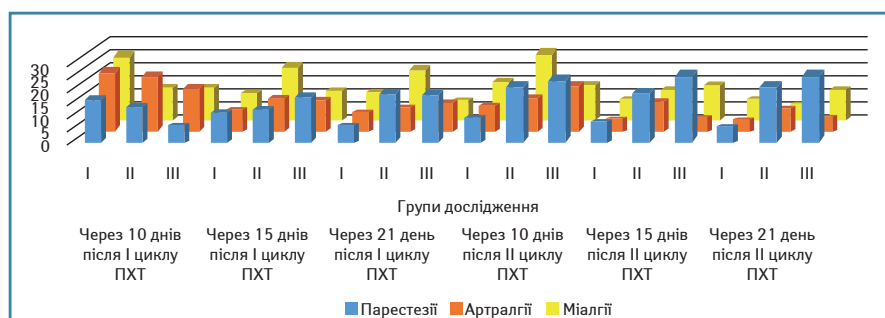
## ВИСНОВКИ

Медітан достовірно зменшує вираженість і запобігає наростанню у подальшому усіх неврологічних побічних ефектів таксанвмісних схем ПХТ у хворих на РГЗ порівняно з іншими препаратами супроводу. Корекції парестезії досягнуто лише Медітаном, у той час як інші препарати супроводу чинять вибірково вплив на побічні явища: диклофенак достовірно знижує прояви артралгії, а німесулід — міалгії.

**Таблиця.** Результати дослідження побічних ефектів таксанвмісних хіміопрепаратів у жінок, хворих на РГЗ, у I, II і III групах дослідження. У I групі як препарат супроводу застосовували Медітан; II — диклофенак; III — німесулід

Побічні ефекти	Через 10 днів після I циклу ПХТ			Через 15 днів після I циклу ПХТ			Через 21 день після I циклу ПХТ			Через 10 днів після II циклу ПХТ			Через 15 днів після II циклу ПХТ			Через 21 день після II циклу ПХТ		
	Групи дослідження			Групи дослідження			Групи дослідження			Групи дослідження			Групи дослідження			Групи дослідження		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Парестезії	17	14	6	12	13	18	7	19	19	10	22	24	8	20	26	6	22	26
Артралгії	23	21	17	7	13	12	7	9	11	10	13	18	4	12	5	4	9	5
Міалгії	25	13	13	11	21	12	11	20	6	15	26	14	8	12	14	8	6	12

значено ( $p > 0,05$ ). У II групі, в якій застосовували диклофенак, достовірно мінімізувалися лише прояви артралгії ( $p < 0,05$ ), а в III (німесулід) — міалгії ( $p < 0,05$ ). Через 21 добу після I циклу ПХТ, коли пацієнток повторно госпіталізовано для проведення чергового циклу, вираженість усіх побічних ефектів достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилася лише у I групі. У II та III групах кількість випадків міалгії та артралгії достовірно не змінилася ( $p > 0,05$ ), а парестезії — навіть достовірно збільшилася. Через 10 днів після II циклу ПХТ у II і III групах усі побічні ефекти достовірно збільшилися ( $p < 0,05$ ) при зіставленні на момент госпіталізації на II цикл ПХТ, що відповідало 21 добі після I циклу. У I групі в цей самий період побічні явища достовірно не змінилися ( $p > 0,05$ ). Через 15 днів після II циклу ПХТ вираженість побічних ефектів у різних групах була схожою із такою на 15-ту добу після I циклу ПХТ, а саме: у I групі достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилися всі побічні прояви, у тому числі парестезії, які в II і III групах достовірно не змінилися ( $p > 0,05$ ). У II групі достовірно зменшилася вираженість лише артралгії ( $p < 0,05$ ), а в III — міалгії ( $p < 0,05$ ). Абсолютні значення парестезії в II і III групах були найвищими за весь період спо-



**Рисунок.** Динаміка неврологічних побічних ефектів таксанвмісних хіміопрепаратів у жінок, хворих на РГЗ, залежно від застосування препаратів супроводу

явності побічних ефектів у досліджуваних групах, оцінені в балах, подано в таблиці та графічно представлено на рисунку.

З огляду на порівняльну оцінку ефективності Медітану в корекції неврологічних побічних ефектів таксанів привертає особливу увагу зниження частоти проявів парестезії, що практично не вдається відкоригувати іншими препаратами супроводу. Збереження інших побічних ефектів на приблизно сталому рівні, незважаючи на продовження циклів таксанвмісних ПХТ, зрештою, дає можливість надалі застосовувати зазначені схеми.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абузарова Г.Р., Прохоров Б.М., Соколенов А.С., Шахнович Е.Б. (2008). *Соврем. онкол.*, 10 (1): 42–44.
2. Боядзиса М.М., Лебоуиц П.Ф., Фрейм Дж.Н., Фоджо Т. (2009) *Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. Практическая медицина*, Москва. 992 с.
3. Переводчикова Н.И. (2011) *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Практическая медицина*, Москва. 512 с.
4. Таругинов В.И. (2006) *Молочная железа: рак и предраковые заболевания. Книга Плюс*, Киев. 415 с.
5. Keskinbor K., Pekel A., Aydinli I. (2010). *Международ. неврол. журн.*, 8 (38) (<http://www.mif-ua.com/archive/issue-15215/article-15243/>).
6. Mao J., L.L. Chen (2009). *Здоров'я України*, 5(1): 43–44.

## Коррекция неврологических побочных эффектов таксанов у больных раком грудной железы препаратом Медитан

Е.Н. Муса, Н.Я. Одарченко

Винницкий областной клинический онкологический диспансер

**Резюме.** Рак грудной железы (РГЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Эффективным методом лечения РГЖ являются таксаносодержащие схемы. Неврологические побочные эффекты — ключевые ограничительные факторы их широкого применения. Проведено сравнительное исследование эффективности коррекции неврологических нарушений при использовании таксаносодержащих схем химиотерапии с участием 90 больных РГЖ. Установлено достоверно наиболее высокую ( $p < 0,5$ ) эффективность в уменьшении проявлений неврологических побочных эффектов Медитана.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, полихимиотерапия, таксаны, нейропатии, Медитан.

## Correction of neurological side effects of taxanes by Meditan in patients with breast cancer

E.N. Musa, N.Y. Odarchenko

Regional Vinnitsky Clinical Oncological Center

**Summary.** Breast cancer (BC) is one of the most common cancers. The taxan containing schemes are a effective method of treatment. Neurological side effects are the key factors limiting their wider application. A comparative study (90 patients) of the effectiveness of the correction of neurological disorders using taxan containing chemotherapy regimens. Significantly high ( $p < 0.5$ ) effectiveness in reducing of the manifestations of neurological side effects of Meditan are set.

**Key words:** breast cancer, polychemotherapy, taxans, neuropathy, Meditan.