

DOI 10.31718/2077–1096.23.1.65

УДК 618.19-006:615.84:615.2

Почерняєва В.Ф., Васько Л.М., Дудник Т.А.

ЕМОКСИПІН: ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ РАННІМ ПРОМЕНЕВИМ РЕАКЦІЯМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РАДІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Полтавський державний медичний університет

Згідно світовим статистичним даним, частота місцевих променевих реакцій складає в середньому 10% від загальної кількості пацієнтів, які отримували радіотерапію. Відсутність профілактичних заходів до їх виникнення може призвести до переходу променевих реакцій до променевих ушкоджень здорових тканин, що не тільки вплине на якість життя хворих, які вилікувались від злоякісних пухлин, іноді призводячи до їх інвалідності, але і часто є причиною летальних наслідків. Авторами даної роботи розроблена рецептура мазі на основі емоксипіну, засобу, який має цілеспрямовану дію на судини. Метою дослідження було підвищення ефективності лікування пацієнтів, які підлягають проведенню місцевої радіотерапії, шляхом застосування 1% мазі емоксипінової. Матеріал та методи. Проведене спостереження за 29 хворих на рак молочних залоз, які підлягали проведенню ад'ювантної променевої терапії згідно стандартів діагностики і лікування онкологічних хворих. Результати та їх обговорення. Превентивне використання 1% мазі емоксипінової за годину до опромінення та через 1-у та 2 години після сеансу радіотерапії попередило виникнення ранньої місцевої променевої реакції у 25% пацієнток проти 63% при превентивному використанні метилурацилової мазі. Мазь знижує реактивний синдром, судинну реакцію та має знеболюючу дію. Висновки. Даний підхід дозволяє попередити перехід променевих реакцій у променеве ушкодження, що має значну економічну ефективність, оскільки виключає подальше терапевтичне лікування променевих уражень з використанням дороговартісних лікарських засобів та підвищує ефективність консервативної терапії.

Ключові слова: рак молочних залоз, променеві реакції, мазь емоксипінової

Вступ

Проблема лікування хворих на рак молочних залоз (РМЗ) в останні роки набуває все більшої актуальності. Майже в усіх без винятку країнах світу, включаючи Україну, спостерігається зростання рівня захворюваності на цю патологію. РМЗ посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності жінок. За даними Українського національного канцерреєстру, показники захворюваності та смертності складають 67,1 і 26,1 на 100 тис жіночого населення відповідно. [1,2,6,11]

Нині у світі за рік реєструють близько 540 тис. нових випадків захворювання на РМЗ. У більшості економічно розвинених країн помирає кожна третя жінка хвора на РМЗ. Ця ситуація зумовлена недостатньою ефективністю більшості методів лікування, а також вираженим токсичним впливом факторів спеціального лікування на організм хворих. Економічні втрати від РМЗ вкрай значні через порівняно високий рівень захворюваності та смертності від нього хворих працездатного віку (35-60 років). У країнах Західної Європи РМЗ є основною причиною смерті жінок віком від 35 до 54 років, та другою причиною, після серцево-судинних захворювань, у жінок віком 55 років та більше. Саме цим пояснюється пильна увага багатьох дослідників в усьому світі до проблеми РМЗ. [1,5,6,7,8,9]

Променева терапія (ПТ) є одним із основних методів лікування онкологічних захворювань, причому її використання показано практично при будь-якій стадії захворювання (в оперованих – як компонент комбінованого лікування, у неопе-

рованих – як самостійний метод або компонент комплексної терапії, а також як паліативний засіб у тих випадках, коли інші спеціальні методи лікування виявляються неприйнятними чи неефективними). Крім того, ПТ при певних локалізаціях і стадіях захворювання може бути альтернативою хірургічному лікуванню. [1,2]

На сьогодні розвиток технологій застосування радіотерапії в онкології виходить на якісно новий рівень, що дозволяє значною мірою розширити показання, зокрема, до органозберігаючих операцій під «захистом» ПТ. Під дією іонізуючого випромінювання як у пухлині, так і у нормальних тканинах розвиваються протилежні процеси – ушкодження і відновлення. Успіх ПТ можливий лише тоді, коли у пухлині переважають процеси ушкодження, а в навколишніх тканинах – відновлення. Біологічною основою використання ПТ в онкології є так званий терапевтичний інтервал, тобто різниця у ступенях ушкодження і відновлення пухлинної і нормальної тканини при однакових рівнях поглинених доз. Тому основна вимога клінічної радіології полягає у концентрації максимальної дози у патологічному осередку при мінімальній опроміненні нормальних тканин

Сьогодні ПТ у найбільш економічно розвинених країнах застосовується в 70 – 80% всіх онкологічних хворих, як в самостійному вигляді, так і в поєднанні з хірургічним та хімотерапевтичним лікуванням у різних варіантах і комбінаціях. [1,2,3]

Опромінення при раку молочної залози може бути як зовнішнім, так і внутрішнім (брахітерапія). При зовнішньому опроміненні радіологи ви-

значаються з полем опромінення в залежності від локалізації. Тривалість курсу зазвичай становить близько 6 тижнів, сеанси, тривалістю 10-20 хвилин, проводяться 5 днів на тиждень. При брахітерапії у тканини молочної залози встановлюються імпланти, що містять радіоактивний елемент іридій-192, що забезпечує постійну дію радіоактивного випромінювання. Курс продовжується протягом одного тижня. Таким чином проводиться опромінення при раку молочної залози після операції. Крім того, призначається літнім пацієнтам при незначному розмірі новоутворення та сприятливому прогнозі.

В залежності від мети променевого лікування при раку молочних залоз проводять:

- самостійне опромінення, яке показано при неоперабельності, на термінальних стадіях зменшення розмірів новоутворення, зняття болю, стабілізації стану та продовження життя;
- передопераційну променеву терапію з метою зменшення розмірів пухлини до допустимих для органозберігаючої операції;
- інтраопераційну променеву терапію під час органозберігаючого оперативного втручання;
- променеву терапію після операції, що сприяє руйнуванню зл�якісних клітин, що збереглися після хірургічного видалення, і попередженню рецидивування та розвитку метастазів.[12,13,14]

Ранні променеві реакції у ділянці опромінення – це зворотні зміни, що виникають в зоні проведення радіотерапії. Патогенез ранніх променевих реакцій визначається значним посиленням процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, яке призводить до пригнічення репаративних процесів, гострим розладом мікроциркуляції в опромінених тканинах, аж до ішемічного некрозу. В подальшому, при дії іонізуючого опромінення в дозах, які, як правило, перевищують толерантність нормальних тканин в зоні опромінення, на передній план виходить приєднання інфекції ушкоджених тканин. [1,2,3,12,13,14]

Згідно світовим статистичним даним, частота місцевих променевих реакцій складає в середньому 10% від загальної кількості пацієнтів, які отримували радіотерапію. Відсутність профілактичних заходів до їх виникнення може призвести до переходу променевих реакцій до променевих ушкоджень здорових тканин, що не тільки вплине на якість життя хворих, які вилікувались від зл�якісних пухлин, іноді призводячи до їх до інвалідності, але й часто є причиною летальних наслідків. Ось чому подальше вдосконалення методів діагностики і лікування хворих з місцевими променевими ушкодженнями залишається актуальною проблемою.

Зазвичай для лікування місцевих променевих уражень використовують олійні екстракти обліпихи, шипшини, які містять ненасичені і насичені жирні кислоти, каротиноїди, токофероли, вітаміни групи В, С, Р та інші органічні речовини, а також каротолін – олійний екстракт каротиноїдів із м'якуша плодів шипшини. Місцево (аплікації) їх

застосовують для прискорення загоювання ран, опіків, трофічних та радіаційних виразок, тощо. [4].

Часто для лікування місцевих реакцій при проведенні променевої терапії використовується метилурацилова мазь (Unguentum Methyluracili 10%, туби по 25г). Даний лікарський засіб має однонаправлену дію: прискорює процеси клітинної регенерації, загоєння ран, стимулює клітинні та гуморальні фактори захисту, має протизапальну дію.

Але всі ці лікарські засоби мають ряд недоліків. Відсутність комплексної дії на основні ланки патогенезу ранніх променевих уражень (посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, гострий розлад мікроциркуляції в опромінених тканинах). Відсутність властивості запобігання місцевих променевих реакцій при превентивному застосуванні перед проведенням променевої терапії.

Олійні екстракти, а також мазь метилурацилова, яка готується на вазеліно-ланоліновій основі, забруднюють одяг і не досить зручні для використання пацієнтками.

Тому надзвичайно актуальною проблемою постає можливість використання способу запобігання ранніх променевих реакцій, який комплексно діє на всі ланки патогенезу радіаційного ушкодження (блокада вільнорадикального окиснення, гострий судинний розлад), а у разі виникнення такої зменшити інтенсивність її протікання.

Нашу увагу привернув препарат емоксипін (2-етил-6-метил-3-оксипіридин) – достатньо відомий малотоксичний синтетичний антиоксидант прямої дії. Експериментальні дослідження довели, що субстанції емоксипіну притаманні антистресорна, антигіпоксична, геропротекторна та радіопротекторна активність. Крім того, емоксипін має багатоспрямований вплив на судини: нормалізує процеси системної та локальної мікроциркуляції за рахунок зниження в'язкості та згортання крові, зменшує проникність капілярів і поліпшує функціональний стан ішемізованих тканин. У клінічній практиці емоксипін використовується у вигляді 1% та 3% розчинів для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення при лікуванні хворих на інфаркт міокарда, цукровий діабет, гострий панкреатит, залізодефіцитну анемію, макулодистрофію та ін. Але потенційні можливості цієї субстанції розкриті далеко не повністю. [4,15]

На основі емоксипіну нами була розроблена рецептура мазі як комбінованого препарату, який складається з емоксипіну та емульсійної гідрофільної основи, що забезпечує загальні якісні параметри мазі (агрегативну, хімічну та мікробіологічну стабільність тощо) і має специфічні властивості (здатна до пенетрації активна субстанція, розподіляється на шкірі та слизових оболонках тонким несповзаючим шаром, має помірну осмотичну дію).

На експериментальних моделях вивчена радіопротекторна протизапальна, тромболітична та антипроліферативна активність мазі емоксипінової. Результати дослідження дозволили рекомендувати її для подальшого вивчення у клінічній практиці. Даний винахід вчених Полтавського державного медичного університету «Мазь для лікування гострого тромбофлебиту та трофічних виразок» патент № 26420 отримав Диплом переможця Всеукраїнського конкурсу «Винахід року» в номінації Кращій винахід – 2003 в галузі медицини та фармакології.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування пацієнтів, які підлягають проведенню місцевої радіотерапії, шляхом застосування препарату прямої антиоксидантної дії «Антитромб» (Виробник ВАТ «Лубнифарм», № держреєстрації UA/7941/01/01 від 27.04.2018р.), який комплексно діє на всі ланки патогенезу радіаційного ушкодження і являє собою 1% мазь емоксипіну.

Матеріал та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 29 хворих на рак молочної залози віком від 34 до 55 років, які знаходилися на лікуванні у Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері. Всі пацієнтки після повноцінного комплексного обстеження та органозберігаючих оперативних втручань підлягали проведенню ад'ювантної променевої терапії згідно стандартам діагностики і лікування онкологічних хворих. [3].

Всі хворі були розподілені на 3 групи:

I група (n=8) - місцево була використана 1% емоксипінова мазь.

II група (n=11) - місцево була використана 10% метилурацилова мазь.

III група (контрольна) (n=10) - місцево не отримували ніяких лікарських засобів.

Методика використання мазі емоксипінової та метилурацилової.

Мазь наносилась тонким шаром на зону, яка підлягала опроміненню за 30 хвилин до опромінення та через одну та дві години після опромінення. Групи, які порівнювались були рівноцінні за віком, тяжкістю стану, основною та супутньою патологією, режимом опромінення. У разі виникнення променевої реакції хворим повторно використовували як емоксипінову, так і метилурацилову мазь.

Ефективність дії мазі емоксипінової визначали загальноприйнятими клінічними методами: строки виникнення променевих реакцій (день), вираженість реакції (площа гіперемії, набряк, свербіж), суб'єктивні відчуття, терміни виникнення зворотних змін (день).

Результати та їх обговорення

В результаті аналізу даних проведеного дослідження встановлено, що використання 1% мазі емоксипінової значно попередило виникнення ранньої місцевої променевої реакції у 25% пацієнток проти 63% при превентивному використанні метилурацилової мазі. Результати дослідження представлені в таблиці.

Таблиця

Вплив 1% мазі емоксипінової на розвиток та інтенсивність протікання місцевої променевої реакції

Групи дослідження	Превентивне використання лікувального засобу	Кількість осіб, у яких виникли променеві реакції	Строки виникнення променевих реакцій, день	Вираженість реакцій (гіперемія, набряк, свербіж)	Терміни виникнення зворотних змін, день
I (n=8)	1% мазь емоксипінова	2 (25%)	9-10	+	1-2
II (n=11)	10% мазь метилурацилова	7 (63,3%)	6-7	++	2-3
III (n=10)	-	7 (70%)	3-5	++	3-5

Всі хворі добре переносили емоксипінову мазь. Алергічних реакцій зареєстровано не було. Вираженість реакції за клінічними ознаками (гіперемія, набряк, свербіж) і суб'єктивним відчуттям були значно меншими при використанні мазі емоксипінової.

Вираженість променевої реакції за клінічними ознаками у пацієнтів, які профілактично використовували метилурацилову мазь не відрізнялася у осіб, яким перед сеансом радіотерапії місцево не використовували ніяких лікарських засобів. Зворотні зміни у випадку використання емоксипінової мазі наступали на 1 день раніше, ніж при використанні метилурацилової мазі. [10]

Висновки

Таким чином, місцево використання 1% мазі емоксипінової за годину до опромінення та через 1 та 2 години після сеансу радіотерапії дозволяє запобігти у ряді випадків розвитку ранніх променевих реакцій при проведенні курсової променевої терапії (25% пацієнтів проти 63,3%

при превентивному використанні мазі метилурацилової).

Мазь знижує реактивний синдром, судинну реакцію та має знеболюючу дію. Даний підхід дозволить попередити перехід променевих реакцій у променеві ушкодження, що має значну економічну ефективність, оскільки виключає подальше терапевтичне лікування променевих уражень з використанням дорогіших лікарських засобів та підвищує ефективність консервативної терапії. До того ж, використання емоксипінової мазі скорочує строки лікування хворих.

Крім того, властивість емоксипіну системно знижувати інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення визначає перспективу використання його ін'єкційних форм у комплексі реабілітаційних заходів після проведення курсу радіотерапії.

Крім того, автори пропонують розширити показання до використання 1% емоксипінової мазі і рекомендувати її для запобігання раннім проме-

невим реакціям при проведенні курсу радіотерапії пухлин інших локалізацій.

Література

1. Bondaruk OS, Ivankova VS, Medvediev Vle, et al. Konservatyvne likuvannia khvorykh iz poshyrenymy formamy raku molochnoi zalozy [Conservative treatment in cases of advanced breast cancer]. Ukr. khimioterapevt. zhurn. 2005;3-4(21):103-108. (Ukrainian)
2. Ivankova VS, Stoliarova Olu, Baranovska LM, et al. Promneva terapiia XXI stolittia [Radiation therapy of the XXI century]. Klynycheskaia onkologhiiya. 2018;8(2(30)):111-115. (Ukrainian)
3. Huovinen R. Nastanova 00543. Rak hrudnoi zalozy [Breast cancer]. [Internet]. Nastanovy na zasadakh dokazovoi medytsyny. Stvoreni DUODECIM Medical Publications, Ltd.2017.11.09. Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3374> (Ukrainian)
4. Chekman IS, Bobrov VM, Kresiun VI, et al. Farmakologhiiya [Pharmacology]. Vinnytsia: Nova knyha; 2014. 185 p. (Ukrainian)
5. Vasko LM, Zhukova TO, Pocherniaieva VF, Dudnyk TA. Vyiavlaiemist promenevykh oznak lehenevykh metastaziv raku molochnykh zaloz [Detectability of radiological signs of pulmonary metastases of breast cancer]. In: VII Natsion. konhres z mizhnar. uchastiu "Radiolohiiya v Ukraini"; 2019 March 28-30; Kyiv. Kyiv; 2019. p. 81-82. (Ukrainian)
6. Vasko LM, Zhukova TO, Pocherniaieva VF, Pylypenko NS. Zastosuvannia systemy BI-RADS v otsintsi danykh MR-mamohrafi [Application of the BI-RADS system in the assessment of MR-mammography data]. In: Naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu "Suchasni teoretychni ta praktychni aspekty radiolohii (do 90-richchia kaf. pr. diah. KhMAPO)"; 2017 Sept 21-22; Odesa. Odesa; 2017. p. 85-86. (Ukrainian)
7. Vasko LM. Inovatsiyni metod tsyfrovoi renthenolohichnoi vizualizatsii - malodozovyi tomosynteZ [Innovative method of digital x-ray visualization: low-dose tomosynthesis]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 2018;18(1(61)): 292-296. (Ukrainian)
8. Vasko LM, Snitko D, Vasko Mlu. Tsyfrova mamohrafiia: promenevi oznaky zakhvoriuvan molochnykh zaloz [Digital mammography: radiation signs of diseases of the mammary glands]. In: 74-ta Vseukrainska studentska naukova konferentsiia "Medical students conference in Poltava"; 2018 March 29-30; Poltava. Poltava; 2018. P. 28. (Ukrainian)
9. Vasko LM, Zhukova TO, Bashtan VP, et al. Systema BA-RADS v tsyfrovii mamohrafi [BA-RADS system in digital mammography]. In: VI Natsion. konhres z mizhnar. uchastiu "Radiolohiiya v Ukraini"; 2018 March 28-30; Kyiv. Kyiv; 2018. P. 48. (Ukrainian)
10. Pocherniaieva VF, Vasko LM, Zhukova TO, vynakhidnyky; VDNZU "Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia", patentovlasnyk. Sposib zapobihannia rannim promenevyim reaktsiiam shkiry pry provedenni radioterapii. Patent Ukrainy Ne 127543. 2018 Serp 10. (Ukrainian)
11. Fedorenko ZP, Sumkina OV, Horokh YeL, et al. Rak v Ukraini, 2020-2021 [Cancer in Ukraine]. [Internet]. Biuleten natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy. 2022;23. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm (Ukrainian)
12. Haq IU, Akhiyat N, Anan AR, et al. Mediastinal radiation therapy for breast cancer in female patients is an independent risk factor for atrial fibrillation recurrence post-catheter ablation. J Int Card Electrophysiol. 2022;65(3):751-756.
13. Meattini I, Palumbo I, Becherini C, et al. The italian association for radiotherapy and clinical oncology (AIRO) position statements for postoperative breast cancer radiation therapy volume, dose, and fractionation. Radiol Med. 2022;127(12):1407-1411.
14. Robijns J, Lodewijckx J, Claes M, et al. A long-term follow-up of early breast cancer patients treated with photobiomodulation during conventional fractionation radiotherapy in the prevention of acute radiation dermatitis. Lasers Surg Med. 2022;54(10):1261-1268.
15. Gupta DS, Bagwe Parab S, Kaur G. Promising effects of emoxypine and its succinate derivative in the management of various diseases-with insights on recent patent applications. Curr Res Pharmacol Drug Discov. 2022;3:100121.

Summary

EMOXIPIN: PROSPECTS OF ITS APPLICATION FOR PREVENTING EARLY RADIATION REACTIONS DURING RADIOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

Pochernjeva V.F. Vasko L.N., Dudnyk T.A.

Key words: breast cancer, radiation reactions, emoxipin ointment

According to global statistics, the frequency of local radiation reactions is on average 10% of the total number of patients who receive radiotherapy. The lack of effective measures to prevent their occurrence can lead to the transition of radiation reactions to radiation damage to healthy tissues that which will not only affect the quality of life of patients who have been cured of malignant tumours, sometimes leading to their disability, but also often cause fatal consequences. The authors of this work developed an ointment formulation based on emoxipin, a drug that has a targeted effect on blood vessels. The purpose of the study is to increase the effectiveness of the therapy for patients who are subject to local radiotherapy by using 1% emoxypine ointment. Material and methods. We conducted the observation of 29 patients with breast cancer, who were subject to adjuvant radiation therapy according to the standards of cancer diagnosis and treatments. Results and discussion. Preventive application of 1% emoxipin ointment one hour before the radiation session and in 1 and 2 hours following it prevented the occurrence of early local radiation reaction in 25% of patients compared to 63% of the participants who applied methyluracil ointment. Emoxipin ointment reduces reactive syndrome, vascular reaction and has an analgesic effect. Conclusion. This approach has been proven as effective means to prevent the transition of radiation reactions to radiation damage, it has significant economic efficiency as can exclude further therapeutic treatment of radiation lesions by using expensive drugs and thus, increases the effectiveness of conservative therapy.