

Л.А. Антоненко, Е.В. Лучинина, В.И. Снежинская, КУ «Городской онкологический центр Днепропетровского областного совета»;  
Е.В. Симонова, к.м.н., ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г.Днепропетровск

## Протекторное действие месалазина в сопровождении лучевой терапии колоректального рака

**Лучевая терапия (ЛТ) прочно вошла в стандарт подготовки к оперативному лечению и послеоперационного сопровождения пациентов с колоректальным раком.**

Доказана ее эффективность в снижении частоты рецидивов, продлении и улучшении качества жизни. Однако, как и любой метод, ЛТ предстательной железы, мочевого пузыря, внутренних женских половых органов или при раке прямой кишки всегда приводит к развитию острого дозозависимого поражения любого отдела кишечника в течение всего периода лечения. В основном поражения развиваются со 2-3-й недели после начала облучения и имеют свои специфические осложнения (энтериты, колиты, ректальные кровотечения), провоцируют обострения хронического проктосигмоидита, хронического геморроя, увеличивают риск развития кишечной непроходимости. Поражаются, как правило, все слои кишечной стенки, включая серозную оболочку. При морфологическом исследовании выявляют участки гиалиноза в собственной пластинке слизистой, облитерирующий эндартериит в подслизистом слое со скоплением фибробластов (рис. 1а). Могут наблюдаться бледность и непрозрачность слизистой оболочки (вследствие подслизистого фиброза), множественные телеангиэктазии, эритема (рис. 1б). Эти изменения приводят к развитию относительной ишемии или тканевой гипоксии, что проявляется утолщением серозной оболочки, развитием

фиброза мышечного слоя и утолщением слизистой оболочки стенки кишки, а также атрофией и изъязвлением слизистой оболочки (рис. 1в). Эпителий тонкой и толстой кишки особенно восприимчив к острому лучевому поражению.

Для улучшения результатов оперативного лечения колоректального рака и уменьшения частоты и выраженности лучевых осложнений проводятся различные защитные лечебные мероприятия (микрোকлизмы, витаминотерапия и др.). Однако эффективность этой терапии различна, сведения разрозненны, не разработаны четкие рекомендации относительно доз и продолжительности курса протекторной терапии.

Целью работы, проведенной в отделении ЛТ, была проверка клинической эффективности препарата Пентаса фармацевтической компании Ferring (Швейцария) при проведении ЛТ у пациентов с колоректальным раком. Проведя глубокий анализ зарубежной и отечественной литературы, мы остановились на методиках коллег из Франции [1] и Великобритании [2]. Контроль состояния слизистой толстого кишечника проводился колоноскопически, после стандартной подготовки кишечника комбинированным неослевым препаратом Пикопреп.

Действующее вещество препарата Пентаса – хорошо известный в гастроэнтерологической практике месалазин, который с успехом применяется в лечении неспецифического язвенного колита, болезни Крона, хронических колитов другого происхождения. Выраженный противовоспалительный эффект препарата Пентаса обусловлен подавлением выброса лейкотриена В<sub>4</sub>, блокированием липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, уменьшением воспаления. Дополнительным механизмом действия месалазина является разрушение свободных радикалов и угнетение продукции интерлейкина-1β [3]. Большим отличием от аналогичных препаратов группы месалазина является рН-независимая оболочка, позволяющая высвобождаться 5-АСК уже в желудке и высокая эффективность даже при повышенной моторике кишечника [5].

Месалазин показал себя надежной «сопровождающей» терапией при проведении ЛТ больным колоректальным раком в пред-, послеоперационном режиме, а также при проведении лечебного курса ЛТ.

Изучение частоты ранних лучевых повреждений при предоперационной лучевой подготовке было проведено у 173 больных колоректальным раком 1-4 стадии. В группе наблюдения находились 133 пациента с колоректальным раком, из них предоперационный курс был проведен 117 пациентам, 7 – послеоперационный и 9 – лечебный. В зависимости от уровня и распространенности поражения применялись таблетки Пентаса 500 мг, Пентаса саше 2 г или суппозитории ректальные Пентаса 1 г. Во время проведения курса лучевой терапии препарат назначали с первого дня в стандартной дозировке 1 таблетка (500 мг) 3 раза в день, 1 саше (2 г) 1 раз в сутки (утром) или 1 свеча на ночь с первого дня лечения и в течение всего курса стандартной лучевой терапии. Контрольную группу

составили 40 пациентов, которые получали стандартную протекторную терапию. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, клинической характеристике основного заболевания.

**Стандартный предоперационный курс ЛТ** включал 15 сеансов дистанционной гамма-терапии (3 фракции по 4 Гр через день, затем 12 фракций по 2 Гр каждый день), суммарная очаговая доза за курс 40 Гр.

**Послеоперационный курс ЛТ** включал 20 фракций по 2 Гр с суммарной очаговой дозой (СОД) 40 Гр.

**Стандартный лечебный курс** включал 30 фракций по 2 Гр до СОД 60 Гр с плановым перерывом 2 недели по достижении 40 Гр.

Облучение проводится по 2- и 3-польной методикам в зависимости от уровня и распространенности поражения прямой кишки. Оценка эффективности терапии включала анализ жалоб пациентов, динамику клинических признаков, наличие и выраженность ранних осложнений лучевой терапии. Пентаса обеспечивает отсутствие плазматических пиков концентрации активного вещества в отличие от других средств, которые вызывают резкие скачки дозы вследствие быстрого высвобождения большей части содержимого таблетки в периферическом и среднем участках кишечника. Это особенно важно, поскольку именно резкие колебания концентрации месалазина в плазме крови провоцируют побочные эффекты (головная боль, рвота, тошнота, лихорадка, боль в брюшной полости и т. д.), плохую переносимость, особенно у ослабленных больных [4].

Анализ полученных результатов позволил установить следующее. В группе наблюдения ранние лучевые повреждения зафиксированы у 8 больных (7,08%). У 1 пациента (0,9%) – ректальное кровотечение, у 3 (2,7%) – усиление болевого синдрома, у 3 (2,7%) – диарея, у 1 (0,9%) – появление тошноты с последующей рвотой.

с пациентами основной группы, получавшими противовоспалительную терапию.

Таким образом, использование препарата Пентаса у пациентов с колоректальным раком является клинически оправданным и позволяет снизить выраженность или полностью избежать таких осложнений ЛТ, как энтериты, колиты, обострения геморроя, уменьшить количество ректальных кровотечений и тем самым обеспечить непрерывность проведения ЛТ и уменьшение сроков ее проведения. В комплексной подготовке к оперативному лечению благодаря применению этого препарата появилась возможность качественного подготовить больного к операции, улучшить результаты оперативного лечения, уменьшить вероятность послеоперационных осложнений, а также сократить сроки послеоперационной реабилитации и, что немаловажно, улучшить качество жизни пациентов во время проведения и после окончания ЛТ.

Наш предыдущий опыт применения других форм месалазина не давал таких выраженных клинических результатов. Вероятно, это связано с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики рН-зависимых форм месалазина. По отзывам самих пациентов и по нашим наблюдениям, самой удобной формой является монотерапия препаратом Пентаса саше 2 г 1 раз в сутки или комбинация 1 саше утром, 1 свеча вечером в случае обострения нижнеампулярного отдела. Свечи, как правило, назначались нами только в период локального обострения. После купирования обострения пациент принимал базисную терапию препаратом Пентаса таблетки 500 мг 2-3 раза в день или саше 2 г. Таблетированная форма Пентасы удобна тем, что таблетки можно растворять в воде (1-2 мин) и выпивать взвесью микрогранул при затрудненном глотании или сопутствующей патологии пищевода (3 случая).

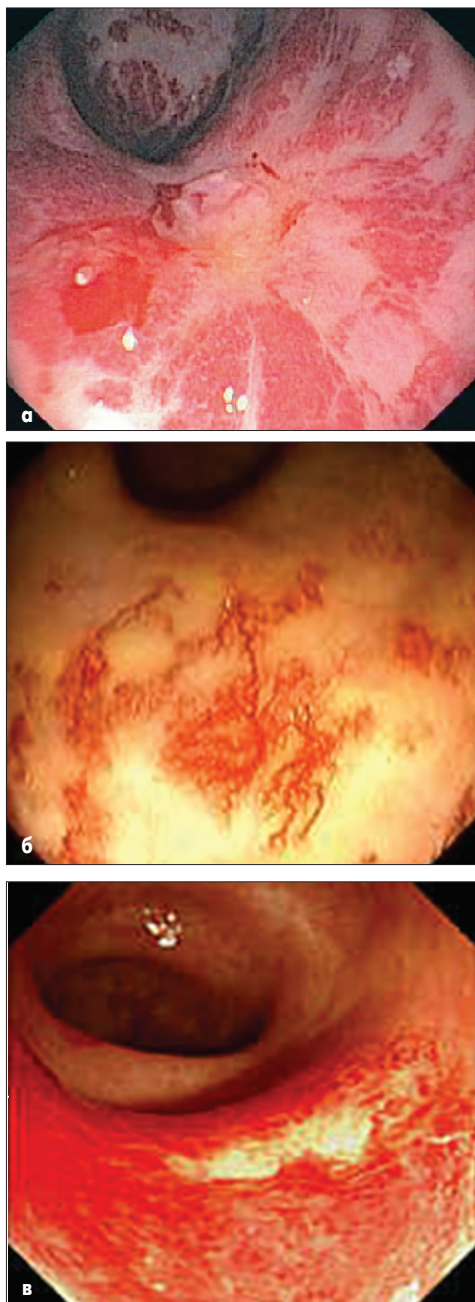


Рис. 1. Лучевая терапия поражает любой отдел кишечника в течение всего периода лечения

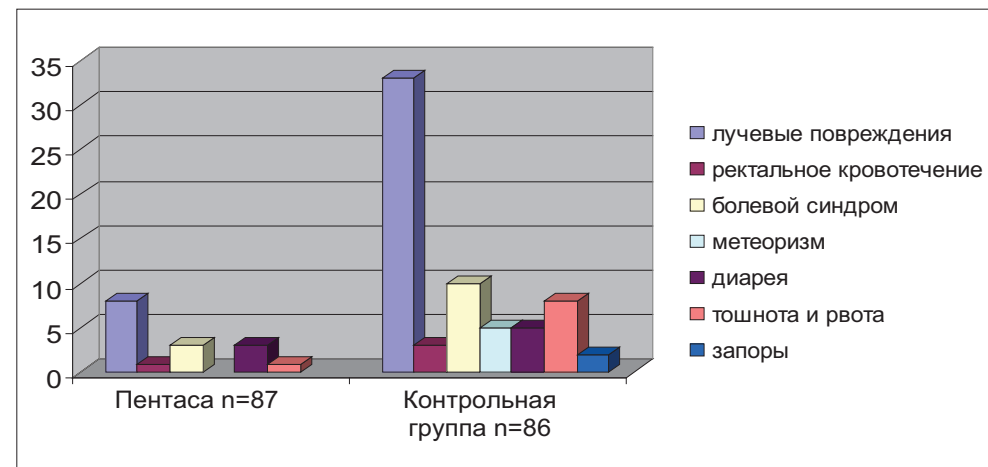


Рис. 2. Количество пациентов с осложнениями ЛТ

В контрольной группе частота ранних лучевых осложнений была выше. Ранние лучевые повреждения были зафиксированы у 33 (55%) пациентов. У 3 (5%) больных ЛТ осложнилась ректальным кровотечением, у 10 (16,7%) – появлением или усилением болевого синдрома в области заднего прохода, у 5 (4,4%) – появлением метеоризма, у 5 (4,4%) – появлением диареи, у 2 (1,8%) – усилением запоров и появлением тошноты в конце курса лучевой терапии зафиксировано у 8 (7,1%) человек (рис. 2).

Анализ полученных данных свидетельствует об увеличении количества ранних осложнений в группе без протекторной терапии в 4,1 раза по сравнению

### Литература

1. Resbeut M. et al. A randomized double blind placebo controlled multicenter study of mesalazine for the prevention of acute radiation enteritis. Centre de Recherche et de Lutte Contre le Cancer, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France. PMID: 9288859 [PubMed – indexed for MEDLINE].
2. Baughan C.A. et al. A randomized trial to assess the efficacy of 5-aminosalicylic acid for the prevention of radiation enteritis. Wessex Radiotherapy Centre, Royal South Hants Hospital, Southampton, UK. PMID: 8424910 [PubMed – indexed for MEDLINE].
3. Layer P.H., Goebell H. et al. Gastroenterology. – 1995. – 108 (5): 1427-1433.
4. Rasmussen S. et al. Gastroenterology. – 1982. – 83 (5): 1062-1070.
5. Rijk M.C.M., Schaik A. Van. et al. Oxford Journals Gastroenterology. – 2009, № 3.