

## **МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ НУТРИЦЕВТИК ОНКОКСИН И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АДЬЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ.**

*Кайдарова Д., Копп М., Покровский В., Джугашвили М., Акимжанова Ж., Абдрахманов Р., Бабич Е., Билан Е., Бяхов А. Гуров С., Королёва И., Мочалова А., Повага С., Райгородский М., Сайфуллин А., Санз Е., Петровский Ф. Oncology Letters 2019 Vol.18 (3) DOI: 10.3892/ol.2019.10868.*

*Multicomponent nutritional supplement Oncoxin and its influence on quality of life and therapy toxicity in patients receiving adjuvant chemotherapy. Oncology Letters 2019 Vol.18 (3) DOI: 10.3892/ol.2019.10868.*

*Kaidarova D, Kopp M, Pokrovsky V, Dzhugashvili M, Akimzhanova Zh, Abdrakhmanov R, Babich E, Bilan E, Byakhov A, Gurov S, Koroleva I, Mochalova A, Povaga S, Raigorodsky M, Saifullin A, Sanz E, Petrovskiy F.*

### **Аннотация**

Лечение злокачественных новообразований часто требует применения адьювантной химиотерапии (АХТ). В реальной клинической практике доля пациентов, имеющих серьёзные проявления токсичности противоопухолевого лечения, достаточно высока. Таким образом, необходимость снижения токсичности терапии и сохранение интенсивности дозы химиопрепаратов являются актуальной задачей онкологии. Данная статья посвящена результатам исследования влияния многокомпонентного нутрицевтика Онкоксин на переносимость АХТ. В исследование было включено 133 пациента в возрасте 50 – 70 лет с раком желудка IIВ-IIIС или немелкоклеточным раком лёгких IIВ-IIIА; 84 получали Онкоксин, 49 составили контрольную группу. Было установлено, что через две недели шансы больных, получавших Онкоксин, иметь значимое (безусловное) улучшение качества жизни (вопросник ESAS) были в два раза выше в сравнении с группой контроля: ОШ = 2,07 [95% ДИ 1,00 – 4,29]. К окончанию периода наблюдения (3 недели) в группе больных, использовавших Онкоксин, уровень альбумина был значительно выше в сравнении с контрольной группой (средние значения 38,1 [95% ДИ 37,1 – 39,1] г/л и 35,5 [95% ДИ 33,9 – 37,0],  $p = 0,03$ , соответственно). Кроме этого, применение Онкоксина позволило существенно снизить печёночную токсичность АХТ. Данное исследование, проведённое в рамках существующей клинической практики, впервые показало высокую эффективность Онкоксина в улучшении качества жизни пациентов и снижении токсичности АХТ.

Исследование было ретроспективно (после начала набора пациентов) зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под номером NCT03550482 от 8 июня 2018 г.

Ключевые слова: Онкоксин, адьювантная химиотерапия, качество жизни, токсичность терапии.

### **Введение**

Лечение злокачественных новообразований часто требует применения химиотерапии (ХТ). Даже при радикальной резекции опухоли во многих случаях необходимо проведение адъювантной химиотерапии (АХТ), направленной на уничтожение потенциально оставшихся раковых клеток. Оптимальное дозирование химиотерапевтических препаратов по-прежнему является предметом обсуждения. Хорошо известно, что относительная интенсивность дозы критически важна для увеличения безрецидивной и общей выживаемости при потенциально курабельных опухолях, таких как диффузная В-клеточная лимфома или герминогенные опухоли, однако в отношении адъювантной, риск-снижающей терапии, применяемой при раннем раке молочной железы, колоректальном раке, немелкоклеточном раке лёгких и опухолях поджелудочной железы, принятие решения о назначении цитотоксических препаратов является непростой задачей, поскольку такая терапия для ряда пациентов может быть не нужна и сопровождается значительными, даже фатальными побочными эффектами [1].

Несмотря на использование доз, которые рекомендуются на основании проведённых клинических исследований, в реальной клинической практике доля пациентов, имеющих серьёзные проявления токсичности противоопухолевого лечения, может быть значительно выше в сравнении с той, которая публикуется по данным рандомизированных исследований. Например, в ретроспективном исследовании (реальная практика) Lakhanpaleetal частота фебрильной нейтропении при применении адъювантной терапии доцетаксел/циклофосфамид при раке молочной железы составила 25% [2]. В то же время, в рамках клинического исследования Jonesetal это осложнение регистрировалось всего у 2,4% больных [3]. Плохая переносимость противоопухолевого лечения часто требует снижения дозы препаратов или преждевременного прекращения их приёма. При изучении оксалиплатина при колоректальном раке доля пациентов, преждевременно прекративших участие в исследовании, доходила до 31%, а уменьшение объёма терапии требовалось у 62% испытуемых [4, 5]. Причиной снижения доз цитостатических препаратов и даже отмены терапии могут быть различные нежелательные явления: гематологическая токсичность, печёночная токсичность, почечная токсичность, тяжёлые мукозиты, снижение нутритивного статуса больного, нарастающая слабость. Токсичность терапии, нежелательные явления ассоциированы с низким качеством жизни, что, в свою очередь, негативно влияет на эмоциональное состояние пациента, его аппетит, приверженность выполнению врачебных рекомендаций и принятие решения о продолжении терапии [6].

Для сохранения эффективной интенсивности дозового режима необходимо использование всего арсенала средств сопроводительной терапии. В связи с этим поиск и разработка новых препаратов сопроводительного лечения при проведении химиотерапии является актуальной задачей.

В ранее проведённых исследованиях было показано, что ряд аминокислот, микроэлементов, витаминов и биологически активных веществ могут снижать выраженность побочных эффектов химиотерапии, повышать аппетит и положительно влиять на частоту инфекций. Так, например, применение глицирризина при режимах химиотерапии FOLFOX и XELOX сопровождается значительно меньшим количеством случаев нарушения функции печени (более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой) [7]. Эпигаллокатехинагаллат (ЭГКГ) – природный полифенол, благодаря антиоксидантному и противовоспалительному эффектам высокоэффективен в купировании острого эзофагита, индуцированного лучевой терапией или химиорадиотерапией [8, 9]. Целью данного исследования была оценка влияния многокомпонентного нутрицевтика Онкоксин на переносимость АХТ. Онкоксин

представляет собой раствор, содержащий ряд аминокислот, витаминов, микроэлементов и биологически активных веществ. Ранее было показано, что Онкоксин способен увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни, а также аппетит у больных с терминальной стадией гепатоцеллюлярной карциномы [10] и эффективно снижать выраженность симптомов орального мукозита у пациентов, получающих химиотерапию, лучевую терапию или их сочетание [11].

## Материалы и методы

Было проведено открытое нерандомизированное исследование с оценкой влияния Онкоксина на качество жизни, уровень альбумина сыворотки, массу тела, показатели токсичности проводимого лечения у пациентов, получающих АХТ.

Использовались следующие критерии включения:

1. подписанное информированное согласие;
2. лица обоих полов в возрасте 50 – 70 лет;
3. рак желудка ПВ-ШС, немелкоклеточный рак лёгких ПВ-ША;
4. проведённое ранее радикальное оперативное вмешательство; необходимость проведения АХТ;
5. 2-й и далее курс АХТ;
6. ИМТ  $\geq 15$ , альбумин крови 25 – 35 г/л;
7. состояние пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) не более 2.

Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании; беременность/кормление грудью, непереносимость какого-либо из компонентов Онкоксина; любое заболевание/состояние, которое делало интерпретацию полученных данных невозможной.

Оценивались следующие показатели: основной – доля пациентов, у которых в ходе исследования произошло снижение суммарного значения Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS, [http://www.centralhpcnetwork.ca/hpc/HPC\\_docs/formsref/Russian.pdf](http://www.centralhpcnetwork.ca/hpc/HPC_docs/formsref/Russian.pdf)) на 6 баллов и более (минимальное клинически значимое различие этого показателя, которое способен почувствовать любой пациент [12]); дополнительные – средние суммарные значения ESAS, его отдельных доменов. Вопросник ESAS представлял собой набор из 10 вопросов о симптомах/состоянии пациента и заполнялся самим пациентом. Для оценки симптома/состояния применялась балльная шкала, где 0 баллов – отсутствие симптома или влияния болезни, 10 баллов – максимальная выраженность симптома или максимально негативное влияние болезни на состояние пациента [12]. По результатам заполнения вопросника рассчитывались следующие показатели: суммарное значение ESAS, а также отдельно значения эмоционального и физического доменов. Кроме того, проводилась оценка и сравнение выраженности отдельных симптомов болезни и её влияния на состояние пациента. Эмоциональный домен включал оценку двух симптомов: депрессии/грусти и тревоги/беспокойства; максимальное значение - 20 баллов. Физический домен состоял из оценки шести симптомов/состояний пациента: боли, сонливости, усталости, тошноты, аппетита, одышки; максимальное значение - 60 баллов. Суммарное значение ESAS рассчитывалось как сумма баллов эмоционального домена, физического домена, а также ответа на вопрос о чувстве благополучия (общем самочувствии) и имело максимальное значение 90 баллов. Десятый вопрос ("Другие проблемы") при расчёте суммарного значения ESAS и его отдельных доменов не учитывался. Дополнительные конечные точки включали среднее суммарное значение вопросника ESAS, его эмоциональный и физический домены, отдельные симптомы, массу тела, уровень

сывороточного альбумина, а также критерии гематологической и печёночной токсичности по Common Toxicity Criteria (ver. 2) of the National Cancer Institute ([https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf))

Исследование было проведено в 10 клинических центрах Российской Федерации и Республики Казахстан. Пациенты были распределены в сравниваемые группы в соотношении 2/1 (группа получавших Онкоксин и группа контроля, соответственно). Всего было включено 133 пациента: 84 получали Онкоксин и 49 составили контрольную группу.

Пациенты с индексом массы тела <20 и/или уровнем альбумина сыворотки <30 г/л расценивались как требующие нутритивной поддержки.

Для нутритивной поддержки использовались полноценные, готовые к употреблению жидкие смеси с высоким содержанием белка и энергии, обогащенные омега-3 жирными кислотами и пищевыми волокнами. Поскольку глицирризин способен незначительно повышать артериальное давление, информация об этом была включена в протокол исследования и форму информированного согласия, таким образом, как исследователи, так и пациенты были об этом уведомлены. Мониторинг артериального давления осуществлялся в рамках рутинной практики, при необходимости осуществлялась коррекция антигипертензивной терапии. Для снижения токсичности терапии допускалось использование следующих препаратов/методов: филграстим, эпоэтин альфа, кортикостероиды, 5Н3 антагонисты, адеметионин, полиненасыщенный фосфатидилхолин, поливитаминовые препараты, переливание крови.

В ходе исследования в группе 1 пациенты в дополнение к АХТ и стандартной поддерживающей терапии получали в течение 20 дней Онкоксин по 25 мл дважды в день, в группе 2 – АХТ и стандартную поддерживающую терапию. Визит 1 проводился в день начала 2-го и далее курса АХТ; визит 2 проводился за 7±1 дней перед началом следующего курса АХТ; визит 3 проводился в день начала следующего курса АХТ (21±3 дня после визита 1). Пациенты распределялись в группы в соотношении 2/1. В группу 2 распределялись пациенты, согласившиеся принять участие в исследовании, но не желавшие использовать Онкоксин. Онкоксин (производитель Catalysis, S.L., Испания, <https://www.catalysis.es/>, свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.97.003.E.000118.03.17 от 01.03.2017 г.) содержит активные ингредиенты, указанные в таблице 1.

Таблица 1.

Активные ингредиенты на 100 мл раствора

Глицин	2,000 мг
Глюкозамин	2,000 мг
Яблочная кислота	1,200 мг
Аргинин	640 мг
Цистеин	204 мг
Глицирризиновая кислота	200 мг
Аскорбиновая кислота	200 мг
Натрия метилпарабен	120 мг

Сульфат цинка	100 мг
Экстракт зелёного чая	80 мг
Кальция пантотенат	25 мг
Пиридоксин	12 мг
Сульфат марганца	4 мг
Экстракт корицы	3 мг
Фолиевая кислота	400 мкг
Цианокобаламин	2 мкг

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова ДЗМ, протокол № 3/2017 от 17 апреля 2017 г. Период включения пациентов продолжался с сентября 2017 г. по май 2018 г. Исследование было зарегистрировано на [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) под номером NCT03550482.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistical10 (StatSoft, США). Расчет объёма выборки был основан на следующих исходных условиях:

1. доли больных, у которых к концу периода наблюдения произойдет улучшение качества жизни, соответствующее минимальному клинически значимому различию для любого пациента (6 баллов; соответствует двукратному среднему популяционному минимальному клинически значимому различию [12]), составят 50% в экспериментальной и 20% в контрольной группе (при среднем исходном суммарном значении ESAS 30 баллов);
2. соотношение испытуемых в группах: 2/1 (экспериментальная/контрольная);
3. ошибка первого рода ( $\alpha$ ) 0,05 и мощность не менее 0,9.

Исходя из этих условий, в экспериментальной группе надо было проанализировать данные 80 пациентов, в контрольной – 40. Принимая во внимание выбывание пациентов из групп в ходе исследования, было решено включить в экспериментальную группу 100 пациентов и в контрольную – 50.

Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот. При описании клинической характеристики пациентов количественные данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения, при сравнении средних — в виде среднего арифметического и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения частот качественных признаков (в таблицах сопряжённости 2x2) использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой по Йетсу или 2-сторонний точный критерий Фишера. Для таблиц сопряжённости 2x2 рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ отношения шансов. Для сравнения количественных и полуколичественных переменных в несвязанных выборках использовался U критерий Манна–Уитни, в попарно-связанных – критерий знаков. Разницу значений считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование было включено 133 пациента; 84 получали Онкоксин, 49 составили контрольную группу. Распределение пациентов в ходе исследования показано на рисунке 1. В таблице 2 представлена исходная клиническая характеристика

испытуемых. Достоверных различий между сравниваемыми группами установлено не было. При раке желудка пациенты получали режим XELOX, при раке лёгких - паклитаксел+карбоплатин.

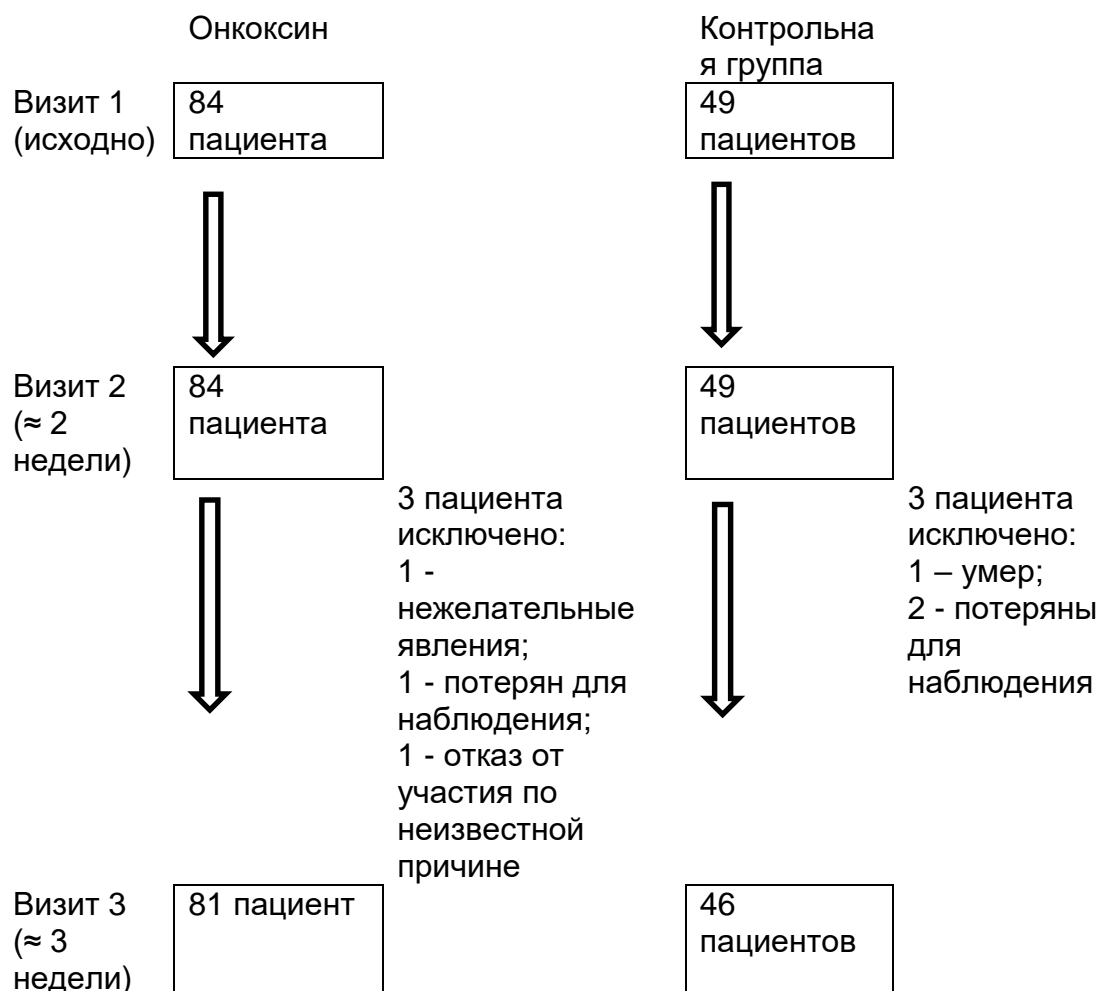


Рисунок 1. Распределение пациентов в ходе исследования.

Таблица 2.

Исходная клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

Показатель	Онкоксин	Контроль	Значение p
N	84	49	
Немелкоклеточный рак лёгких, абс (%)	53 (63,1)	31 (63,3)	0,9
Рак желудка, абс (%)	31 (36,9)	18 (36,7)	0,9
Мужчины, абс (%)	50 (59,5)	33 (67,3)	0,5
Возраст, лет	59,0 ± 6,1	57,2 ± 5,2	0,1
Рост, см	167,5 ± 6,9	170,1 ± 6,5	0,1
Масса тела, кг	63,7 ± 10,7	67,5 ± 11,3	0,1
Индекс массы тела (мин-макс)	22,7 (15,9 – 32,4)	23,2 (17,9 – 31,7)	0,2
Альбумин сыворотки, г/л	34,5 ± 3,9	35,6 ± 5,0	0,2

ESAS, баллы	Эмоциональный домен ESAS	3,1 ± 3,6	3,0 ± 3,5	0,9
	Физический домен ESAS	16,6 ± 9,1	15,0 ± 7,4	0,2
	Суммарное значение ESAS	22,9 ± 12,5	21,2 ± 11,0	0,4
Средняя степень гематологической и печёночной токсичности	Лейкоциты	0,03± 0,17	0,15± 0,37	0,3
	Тромбоциты	0	0,05± 0,22	0,7
	Гемоглобин	0,78± 0,71	1,00± 0,76	0,2
	Лимфоциты	0,12± 0,44	0,31± 0,61	0,2
	ЩФ	0,27± 0,54	0,18± 0,56	0,4
	АЛТ	0,09± 0,29	0,08± 0,27	0,9
	АСТ	0	0,05± 0,22	0,7
	Общий билирубин	0	0	

Основной изучавшийся показатель, суммарное значение вопросника ESAS, достоверно снизился в каждой группе ко второму визиту, однако статистически значимых различий между группами на этом этапе исследования установлено не было. Только на третьем визите у пациентов, получавших Онкоксин, качество жизни было значимо лучше, включая суммарное значение ESAS и физический домен, см. таблицу 3.

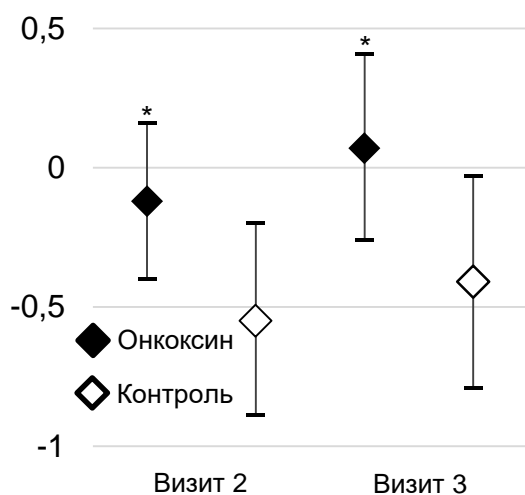
*Таблица 3.*

Динамика данных вопросника ESAS, его доменов, а также отдельных симптомов (в отношении которых были установлены достоверные различия между сравниваемыми группами) в ходе исследования

ESAS, баллы		Онкоксин	Контроль	Значение p
Визит 1	Эмоциональный домен ESAS	3,11 [2,32 – 3,90]	2,98 [1,96 – 4,00]	0,9
	Физический домен ESAS	16,64 [14,66 – 18,62]	15,00 [12,86 – 17,14]	0,2
	Суммарное значение ESAS	22,9 [20,2 – 25,6]	21,2 [18,0 – 24,4]	0,4
Визит 2	Аппетит	1,75 [1,18 – 2,32]	3,55 [2,56 – 4,54]	0,002
	Общее самочувствие	2,15 [1,62 – 2,69]	3,02 [2,52 – 3,52]	<0,001
	Эмоциональный домен ESAS	2,49 [1,81 – 3,16]	1,94 [0,90 – 2,98]	0,1
	Физический домен ESAS	11,31 [9,83 – 12,79]	13,49 [11,44 – 15,54]	0,1
	Суммарное значение ESAS	16,0 [13,7 – 18,2]	18,5 [15,5 – 21,4]	0,1
Визит 3	Аппетит	1,20 [0,79 – 1,61]	2,76 [2,06 – 3,46]	<0,001

	Усталость	1,56 [1,19 – 1,92]	2,85 [2,30 – 3,40]	<0,001
	Общее самочувствие	1,46 [1,05 – 1,87]	2,96 [2,45 – 3,46]	<0,001
	Эмоциональный домен ESAS	1,65 [1,15 – 2,16]	1,85 [0,95 – 2,75]	0,8
	Физический домен ESAS	8,68 [7,49 – 9,87]	11,98 [10,17 – 13,79]	0,001
	Суммарное значение ESAS	11,8 [10,0 – 13,6]	16,8 [14,1 – 19,5]	<0,001

А Масса тела, кг



В Сывороточный альбумин, г/л

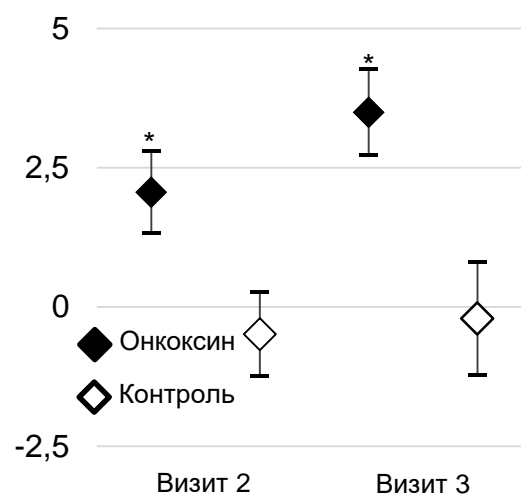


Рисунок 2. Динамика изменений от исходного показателя (визит 1) массы тела (а) и уровня сывороточного альбумина (б). \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля. Ромбами указаны средние значения, двуглавами – 95% доверительный интервал.



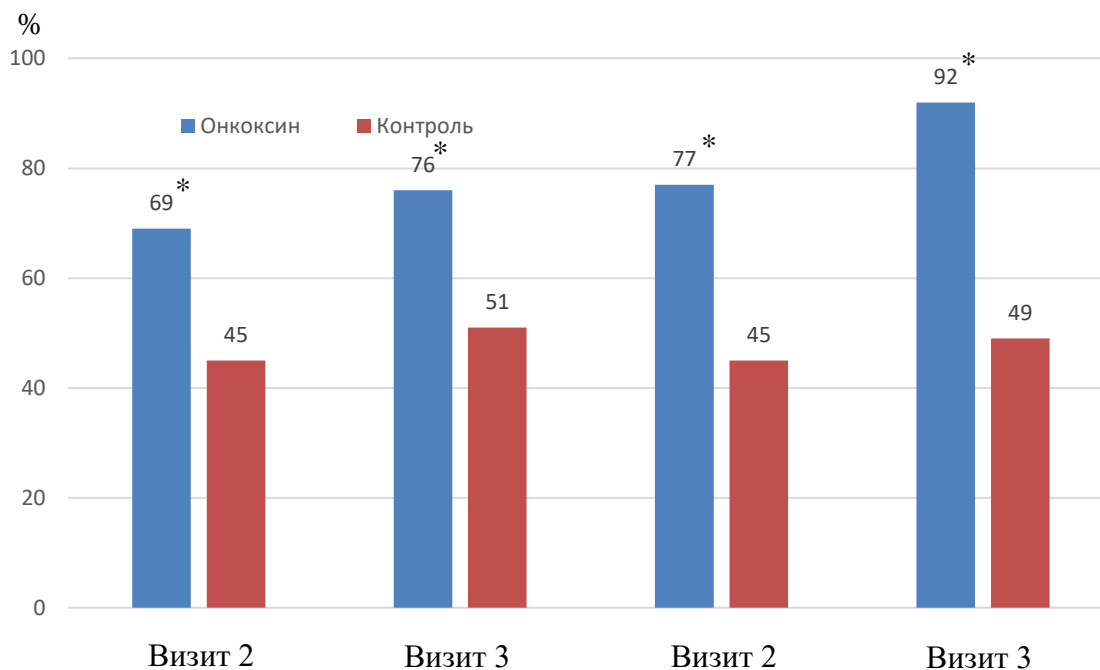


Рисунок 3. Доли пациентов, у которых масса тела (а) и уровень альбумина сыворотки (б) оставались неизменными или увеличивались. \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля.

Необходимо отметить, что уже ко второму визиту изменения значений ответов на отдельные вопросы были достоверно в пользу получавших Онкоксин. Это такие важные составляющие качества жизни как аппетит и общее самочувствие. Дополнительно на третьем визите были установлены различия в выраженности усталости (табл. 3). Кроме этого, была проведена оценка доли больных, у которых на визитах 2 и 3 произошло улучшение качества жизни, соответствующее минимальному клинически значимому различию, которое способен почувствовать любой пациент (6 баллов; соответствует двукратному среднему популяционному минимальному клинически значимому различию [12]). На втором визите таких больных в группе использовавших Онкоксин было 52% в сравнении с 35% в контрольной группе, на третьем визите – 59% и 43%, соответственно. На втором визите шансы пациентов, получавших Онкоксин, иметь значимое (безусловное) улучшение качества жизни были в два раза выше, в сравнении с группой контроля: ОШ = 2,07 [1,00 – 4,29]. К третьему визиту подобные различия уже были незначимы: ОШ = 1,89 [0,91 – 3,93].

Динамика массы тела и уровня сывороточного альбумина ко второму визиту была незначительной, различий между группами и внутри групп не установлено. К третьему визиту в группе больных, получавших Онкоксин, уровень альбумина был значительно выше в сравнении с контрольной группой (38,1 [37,1 – 39,1] г/л и 35,5 [33,9 – 37,0],  $p = 0,03$ , соответственно). При сравнении изменений массы тела от исходного значения выявлено значительное преимущество Онкоксона: падение массы тела ко второму визиту было менее выраженным, а к третьему визиту массу тела удалось восстановить (рис. 2 и 3). Схожие результаты были получены при анализе изменений уровня сывороточного альбумина ко второму и третьему визитам (рис. 2 и 3).

Важно, что на протяжении исследования доли пациентов, у которых масса тела и уровень альбумина сыворотки оставались неизменными или увеличивались, были существенно выше в группе получавших Онкоксин (рис. 3). Об этом свидетельствуют и

отношения шансов (табл. 4). Исходно в нутритивной поддержке нуждались 25% пациентов среди получавших Онкоксин и 29% в контрольной группе. К окончанию исследования доли таких больных составили 19% и 30%, соответственно, однако различие достоверным не было ( $p = 0,19$ ).

Таблица 4.

Отношения шансов сохранения и увеличения массы тела или уровня сывороточного альбумина при применении Онкоксина

Показатель	Этап исследования	ОШ	95% ДИ
Масса тела	Визит 2	2,74	1,32 – 5,67
	Визит 3	3,07	1,45 – 6,52
Альбумин сыворотки	Визит 2	4,20	1,96 – 8,98
	Визит 3	11,46	4,41 – 29,8

При анализе токсичности проводимой терапии было установлено, что использование нутрицевтика Онкоксин приводит к её снижению по ряду показателей: это гемоглобин и трансаминазы на втором визите и трансаминазы на третьем визите (табл. 5). Обращают на себя внимание различия в долях пациентов в сравниваемых группах, у которых на визите 2 и 3 показатели АСТ и АЛТ соответствовали нулевой степени токсичности (рис. 4).

Таблица 5.

Распределение пациентов в зависимости от степени токсичности в сравниваемых группах.

	Степень токсичности *	Исходно		2 недели				3 недели			
		Онкоксин (%)	Контроль (%)	Онкоксин (%)	Контроль (%)	Онкоксин (%)	Контроль (%)	Онкоксин (%)	Контроль (%)		
Количество пациентов, у которых была проведена оценка токсичности терапии		67	39	67	39	64	36				
Гемоглобин	0	26 (39)	11 (28)	44 (66)	9 (23)	51 (80)	21 (58)				
	1	30 (45)	17 (44)	22 (33)	26 (67)	12 (19)	15 (42)				
	2	11 (16)	11 (28)	1 (1)	4 (10)	1 (1)	0				
АЛТ	0	61 (91)	36 (92)	59 (88)	15 (38)	59 (92)	18 (50)				
	1	6 (9)	3 (8)	8 (12)	14 (36)	5 (8)	18 (50)				
	2	0	0	0	10 (26)	0	0				
АСТ	0	67 (100)	37 (95)	52 (78)	15 (38)	59 (92)	21 (58)				
	1	0	2 (5)	15 (22)	22 (56)	5 (8)	15 (42)				
	2	0	0	0	1 (3)	0	0				

	3	0	0	0	1 (3)	0	0
--	---	---	---	---	-------	---	---

\* - Пациентов с 4ой степенью токсичности в ходе исследования не было; пациентов с 3ей степенью токсичности по показателям АЛТ и гемоглобин в ходе исследования также не наблюдалось.

Таблица 6.

Показатели токсичности с выявленными достоверными различиями между сравниваемыми группами

Показатель токсичности, средняя степень		Онкоксин	Контроль	Значение p
Визит 2	Гемоглобин	0,36 [0,23 – 0,48]	0,87 [0,69 – 1,06]	<0,001
	АСТ	0,22 [0,12 – 0,33]	0,69 [0,48 – 0,90]	<0,001
	АЛТ	0,12 [0,04 – 0,20]	0,87 [0,61 – 1,13]	<0,001
Визит 3	АСТ	0,08 [0,01 – 0,15]	0,42 [0,25 – 0,59]	0,005
	АЛТ	0,08 [0,01 – 0,15]	0,50 [0,33 – 0,67]	<0,001

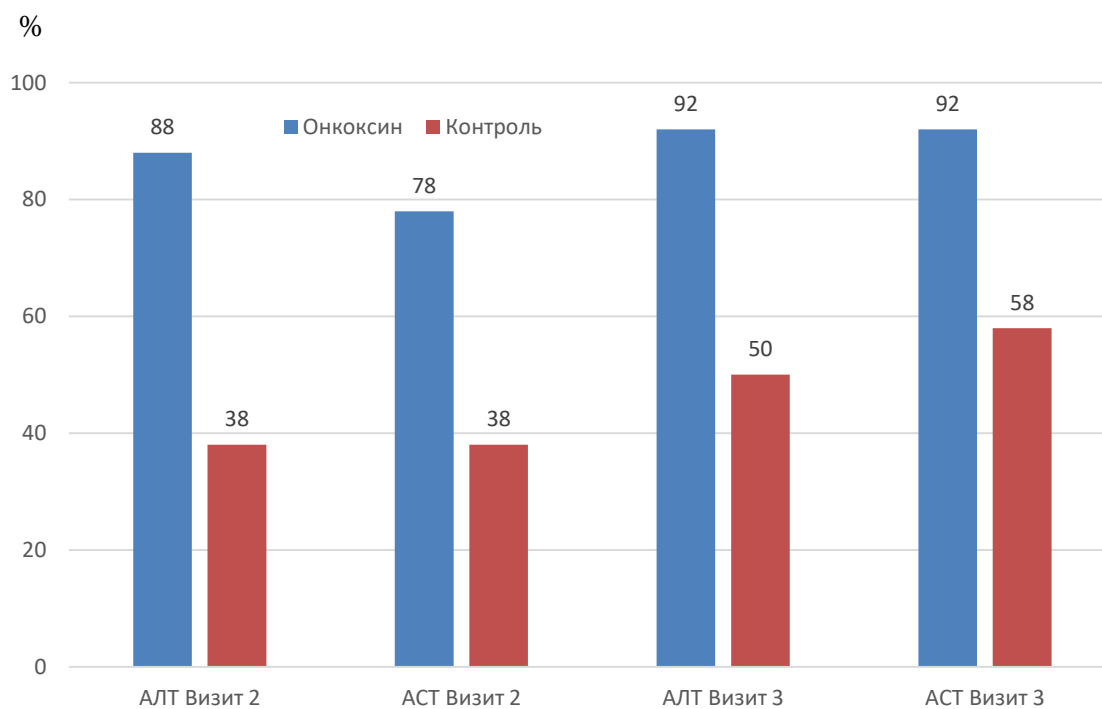


Рисунок 4. Доли пациентов (%) в сравниваемых группах, у которых на визите 2 и 3 показатели АСТ и АЛТ соответствовали нулевой степени токсичности (для всех сравнений между группами  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

В данном исследовании было впервые показано, что Онкоксин, нутрицевтик, содержащий аминокислоты, витамины, микроэлементы и ряд биологически активных макромолекул природного происхождения, способен улучшать качество жизни

пациентов, предотвращать потерю массы тела, падение уровня альбумина, а также, что не менее значимо, снижать печёночную токсичность проводимой АХТ. Важной особенностью данного исследования стало то, что оно проводилось в условиях реальной клинической практики без модификации особенностей лечебной работы центров. Единственным исключением была необходимость заполнения вопросника ESAS пациентом. Никаких других специальных требований к центрам, принявшим участие в исследовании, не предъявлялось.

Качество жизни онкологических больных является одним из ключевых факторов, влияющих на отношение пациентов к проводимой терапии и определяющих возможность её проведения или продолжения. Качество жизни – это то, что человек ощущает самостоятельно, без учёта объективного состояния, данных инструментальных/лабораторных исследований и знаний сущности болезни. Именно поэтому показатели качества жизни так важны при оценке медицинского воздействия; они свидетельствуют о том, как больные относятся к собственному состоянию, и как это отношение меняется в связи с прогрессированием болезни или медицинским вмешательством.

Ранее было показано, что Онкоксин улучшает качество и продолжительность жизни, а также аппетит у пациентов с терминальной стадией гепатоцеллюлярной карциномы [10]. Авторы сделали предположение, что это многокомпонентное средство выступает как нутриент и расширяет рацион питания, ликвидируя возможный дефицит отдельных его составляющих. Действительно, ряд компонентов Онкоксина может обладать таким эффектом. Так, цинк способен корректировать нарушения вкуса, возникающие, в том числе, при онкологических заболеваниях, а также стимулировать потребление пищи, что чрезвычайно актуально при развитии синдрома анорексии-кахексии [13]. До 35% пожилых людей в развитых странах имеют недостаточность этого микроэлемента [14], что характерно для рака лёгких, яичников [15], терапии опиоидами [16] и/или химиотерапии цисплатином [15]. Витамины также способны оказывать влияние на общее самочувствие пациентов, как, например, витамин В12 [17]. Ряд аминокислот, а именно аргинин и глицин, способен предотвращать потерю мышечной массы при онкологических заболеваниях [18, 19]. Наиболее вероятным механизмом улучшения качества жизни при приёме Онкоксина, на взгляд авторов, является способность значительного числа его компонентов снижать выраженность системного воспаления. Это было показано для глицина [20], глюкозамина [21], эпигаллокатехина галлата [22], глицирризина [23], цинка [24].

Важным аспектом применения Онкоксина, продемонстрированным в данном исследовании, стала его способность снижать токсичность проводимой терапии. В проведённых ранее исследованиях была показана роль ряда компонентов этого нутрицевтика в уменьшении токсичности ксенобиотиков. Цистеин принимает участие в реметилировании метионина, уровень которого тесно связан с порогом проявлений химической токсичности за счёт вовлечённости этой аминокислоты в ряд антиоксидантных систем, включая глутатионовую [25]. Глицин способен снижать нефро- и гепатотоксичность лекарств и ряда токсических соединений [26], например, нефротоксичность циклоспорина А [27]. Предполагается, что благодаря угнетению высвобождения из клеток Купфера простагландина Е<sub>2</sub>, глицин блокирует повреждение печени, вызванное этим препаратом [28]. Гепатопротективные свойства глицирризина хорошо известны и могут быть важны при токсическом поражении печени, вызванном химиотерапией. Эта особенность была показана у больных раком желудка. Установлено, что применение глицирризина при режимах химиотерапии FOLFOX и XELOX сопровождается значительно меньшим количеством случаев нарушения функции печени (более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой) [7]. Ещё

одним компонентом Онкоксона с клинически доказанным свойством влиять на токсичность противоопухолевого лечения является эпигаллокатехина галлат (ЭГКГ), основной полифенол экстракта зелёного чая, который обладает радиопротекторным и хемопротекторным действием. Благодаря антиоксидантному и противовоспалительному эффектам, ЭГКГ оказался высокоэффективен в купировании острого эзофагита, индуцированного радиотерапией или химиорадиотерапией [8, 9].

Вероятно, в основе способности Онкоксона снижать токсичность АХТ лежат антиоксидантные и противовоспалительные свойства его составляющих. Антиоксидантная активность была показана и для других компонентов Онкоксона: цинка [14, 24] и марганца [29].

Данное исследование, проведённое в условиях реальной клинической практики, изначально планировалось как простое и не выходящее за рамки обычной работы врачей. Это определяет ряд его недостатков. За исключением оценки качества жизни при помощи вопросника ESAS, оценивавшиеся конечные точки были ограничены данными, которые врачи получали в ходе стандартного обследования. Следующим недостатком является короткий период наблюдения, который составил около трёх недель. Таким образом, не было возможности оценить отсроченные эффекты Онкоксона и его влияние на относительную интенсивность доз АХТ, а также другие показатели, характеризующие состояние пациентов, получающих противоопухолевое лечение.

В ходе проведённого исследования было установлено, что использование многокомпонентного нутрицевтика Онкоксин при приведении АХТ позволяет на 16% увеличить долю пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни уже после 2-х недель применения и на 25% и 43% повысить доли больных, у которых не произошло снижения массы тела и уровня альбумина, соответственно. Кроме того, Онкоксин снижал выраженность нарушения аппетита и гепатотоксичность противоопухолевых препаратов.

В заключение необходимо отметить, что это первое исследование, проведённое в условиях реальной клинической практики, в котором была показана способность Онкоксона улучшать качество жизни и снижать проявления токсичности у пациентов, получающих АХТ. Несмотря на то, что полученные результаты выглядят многообещающе, необходимо проведение дополнительных исследований многокомпонентных нутрицевтиков, таких как Онкоксин, для подтверждения их способности улучшать качество жизни и приводить к наилучшим результатам АХТ при минимальной токсичности.

### **Список литературы**

1. Prasanna T., Beith J., Kao S., Boyer M., McNeil C.M. Dose modifications in adjuvant chemotherapy for solid organ malignancies: A systematic review of clinical trials // *Asia Pac J ClinOncol*. 2018. 14(3). p. 125-133.
2. Lakhanpal S-H. Docetaxel and cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: primary prophylaxis with g-CSF is required // *Breast Cancer Manage*. 2013. 2(5). p. 367–374.
3. Jones S.E., Savin M.A., Holmes F.A., et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer // *J ClinOncol*. 2006. 24(34). p. 5381–5387.
4. Haller D.G., Taberero J., Maroun J., et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer // *J ClinOncol*. 2011. 29(11). p. 1465–1471.

5. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *N Engl J Med*. 2004. 350(23). p. 2343–2351.
6. Eichler M, Singer S, Janni W, Harbeck N, Rack B, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M, Ettl J, Scholz C, et al: Pretreatment quality of life, performance status and their relation to treatment discontinuation and treatment changes in high-risk breast cancer patients receiving chemotherapy: results from the prospective randomized ADEBAR trial. *Breast Cancer* 24(2): 319-325, 2017.
7. Yan Y., Mo Y., Zhang D. Magnesium isoglycyrrhizinate prevention of chemotherapy-induced liver damage during initial treatment of patients with gastrointestinal tumors // *ZhonghuaGanZang Bing ZaZhi*. 2015. 23(3). p. 204–208.
8. Zhao H., Zhu W., Xie P., Li H., Zhang X., Sun X., Yu J., Xing L. A phase I study of concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy with oral epigallocatechin-3-gallate protection in patients with locally advanced stage III non-small-cell lung cancer // *RadiotherOncol*. 2014. 110(1). p. 132–136.
9. Zhao H., Xie P., Li X., Zhu W., Sun X., Sun X., Chen X., Xing L., Yu J. A prospective phase II trial of EGCG in treatment of acute radiation-induced esophagitis for stage III lung cancer // *RadiotherOncol*. 2015. 114(3). p. 351–356.
10. Al-Mahtab M., Akbar S., Khan M., Rahman S. Increased survival of patients with end-stage hepatocellular carcinoma due to intake of ONCOXIN(®), a dietary supplement // *Indian J Cancer*. 2015. 52(3). p. 443–446.
11. Shumsky A., Bilan E., Sanz E., Petrovskiy F. Oncoxin nutritional supplement in the management of chemotherapy- and/or radiotherapy-associated oral mucositis // *MolClinOncol*. 2019. 10 (4). p. 463-468.
12. Hui D., Shamieh O., Paiva C.E., et al. Minimal Clinically Important Difference in the Physical, Emotional, and Total Symptom Distress Scores of the Edmonton Symptom Assessment System // *J Pain Symptom Manage*. 2016. 51(2). p. 262-269.
13. Yagi T., Asakawa A., Ueda H., Ikeda S., Miyawaki S., Inui A. The role of zinc in the treatment of taste disorders // *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2013. 5(1). p. 44–51.
14. Prasad A.S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health // *J Trace Elem Med Biol*. 2014. 28(4). p. 357–363.
15. Sweeney J.D., Ziegler P., Pruet C., Spaulding M.B. Hyperzincuria and hypozincemia in patients treated with cisplatin // *Cancer*. 1989. 63(11). p. 2093–2095.
16. Ciubotariu D., Ghiciuc C.M., Lupuoru C. E. Zinc involvement in opioid addiction and analgesia – should zinc supplementation be recommended for opioid treated persons? // *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2015. 4;10:29.
17. Weinstein S. J., Stolzenberg–Solomon R., et al. Dietary factors of one–carbon metabolism and prostate cancer risk // *Am J ClinNutr*. 2006. 84(4). p. 929–935.
18. Buijs N., Luttikhoud J., Houdijk A.P., van Leeuwen P.A. The role of a disturbed arginine/NO metabolism in the onset of cancer cachexia: a working hypothesis // *Curr Med Chem*. 2012. 19(31). p. 5278–5286.
19. Ham D. J., Murphy K. T., Chee A., Lynch G.S.1, Koopman R. Glycine administration attenuates skeletal muscle wasting in a mouse model of cancer cachexia // *ClinNutr*. 2014. 33(3). p. 448–458. 30.
20. Grotz M.R., Pape H.C., van Griensven M., Stalp M., Rohde F., Bock D., Krettek C. Glycine reduces the inflammatory response and organ damage in a two-hit sepsis model in rats // *Shock*. 2001. 16(2). p. 116–121.
21. Kantor E.D., Lampe J.W., Navarro S. L., Song X., Milne G. L., White E. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation // *J Altern Complement Med*. 2014. 20(6). p. 479–485.

22. Dominiak K., McKinney J., Heilbrun L.K., Sarkar F.H. Critical need for clinical trials: an example of a pilot human intervention trial of a mixture of natural agents protecting lymphocytes against TNF-alpha induced activation of NF-kappaB // *Pharm Res.* 2010. 27(6). p. 1061–1065.
23. Khan R., Khan A.Q., Lateef A., Rehman M.U., Tahir M., Ali F., Hamiza O.O., Sultana S. Glycyrrhizic acid suppresses the development of precancerous lesions via regulating the hyperproliferation, inflammation, angiogenesis and apoptosis in the colon of Wistar rats // *PLoS One.* 2013. 8(2). p. 56020.
24. Prasad A.S. Zinc: mechanisms of host defense // *J Nutr.* 2007. 137(5):1345–9.
25. Fukagawa N.K., Galbraith R.A. Advancing age and other factors influencing the balance between amino acid requirements and toxicity // *J Nutr.* 2004. 134(6 Suppl). p. 1569–1574.
26. Miller G.W., Lock E.A., Schnellmann R.G. Strychnine and glycine protect renal proximal tubules from various nephrotoxicants and act in the late phase of necrotic cell injury // *ToxicolApplPharmacol.* 1994. 125(2). p. 192–197. 33.
27. Zhong Z., Li X., Yamashina S., von Frankenberg M., Enomoto N., Ikejima K., Kolinsky M., Raleigh J.A., Thurman R.G. Cyclosporin A causes a hypermetabolic state and hypoxia in the liver: prevention by dietary glycine // *J PharmacolExpTher.* 2001. 299(3). p. 858–865.
28. Mauriz J. L., Matilla B., Culebras J.M., Gonzalez P., Gonzalez-Gallego J. Dietary glycine inhibits activation of nuclear factor kappa B and prevents liver injury in hemorrhagic shock in the rat // *Free RadicBiol Med.* 2001. 15.31(10). p. 1236–1244.
29. Robbins D., Zhao Y. Manganese superoxide dismutase in cancer prevention // *Antioxid Redox Signal.* 2014. 20(10). p. 1628–1645.