

Опыт применения еженедельных инфузий 5-фторурацилу в сочетании с препаратами класса «Эрбисол» и интерфероном альфа при лечении больных диссеминированным раком прямой кишки.

Максимяк Г.И., Кудрявец Ю.И., Воронцова А.Л., Жильчук В.Е., Жильчук А.В., Николаенко А.Н.

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Ровенский областной онкологический диспансер, г. Ровно,
Научно-производственный центр «ЭРБИС», г.Киев

Проблема лечения больных раком прямой кишки (РПК) остается в центре внимания многих ведущих отечественных и зарубежных онкологов [1, 2]. За последние годы рост заболеваемости РПК значительно увеличился практически во всех странах, в том числе и в Украине [3].

Вместе с тем, особенную актуальность приобретает проблема метастазирования РПК в печень. На момент установления диагноза РПК в 25-30 % больных уже имеют место метастазы в печень, потому что именно печень является наиболее частым местом возникновения метастазов после проведенного хирургического лечения колоректального рака [4, 5]. Это значительно ухудшает прогноз хода заболевания, а средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет 6-9 месяцев [4].

Следует отметить при этом, что 70-80 % впервые зарегистрированных больных РПК имеют распространенную III-IV стадию заболевания, и у большей половины этих больных имеет место метастатическое поражение печени; только 20 % больных имеют другие локализации отдаленных метастазов, а у 20-40 % случаев больные имеют еще и нерезектабельную форму опухоли [6]. Все это предопределяет понятие «неоперабельности» подавляющего большинства больных на момент установления диагноза [6].

Сегодня единственным методом лечения в таких случаях остается паллиативная химиотерапия 5-фторурацилом, который часто сочетается с лейковорином. Надежда на существенное улучшение результатов лечения первично нерезектабельного РПК путем применения таких препаратов нового поколения как кампто, еклоксатин и др. оказалась тщетной: они в

лучшем случае позволяют достичь 15-16 месячной выживаемости больных [6]. Не удивительно, что полученные результаты немногих могут удовлетворить, в связи с чем продолжаются поиски новых способов паллиативного лечения таких больных.

Перспективными в этом отношении являются препараты класса ЭРБИСОЛ: «Эрбисол» и «Эрбисол Ультрафарм» (НПЦ «Эрбис», Киев, Украина). Эти препараты представляют собой низкомолекулярный комплекс естественных органических соединений негормональной природы, полученные из животной эмбриональной ткани, содержат гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты. Фармакологические свойства и активность препаратов предопределены содержанием в них биологически активных пептидов, в частности, специфических гликопептидов, которые активируют иммунную систему на поиск и ликвидацию патологических изменений в органах и тканях. Основной иммуномодулирующий эффект препаратов проявляется за счет активации макрофагов, которые отвечают за репарацию поврежденных клеток и возобновления функциональной активности органов и тканей, а также НК-клеток (CD3-/16+56+) и Т-киллеров (CD3+/16+56+), которые обладают высоким потенциалом в уничтожении аномальных клеток, тем самым обеспечивают противоопухолевую защиту организма [7].

Специфика этих препаратов в том, что «Эрбисол» активирует в равной степени как макрофаги, так и киллеры, а «Эрбисол Ультрафарм» преимущественно активирует киллеры и в меньшей степени – макрофаги. Поэтому «Эрбисол» способствует защите и репарации здоровых клеток, поврежденных от действия химиопрепаратов, что позволяет лучше перенести побочные последствия химиотерапии, а затем активировать процессы регенерации структуры и функций органов и тканей. Препарат тормозит процессы перекисного окисления липидов в мембранах гепатоцитов во время интоксикации, повышает активность глутатионзависимой антиоксидантной системы крови, не влияя при этом на активность ферментов

микросомального окисления и на содержание цитохрома P-450. «Эрбисол» имеет противовоспалительные свойства, нормализует функции гепатоцитов, стабилизирует плазматические мембраны, предупреждает развитие дистрофии и цитолиза во время поражения печени. Кроме того, иммуномодулятор «Эрбисол» в определенной мере активирует процессы регенерации печени, которая способствует замещению погибших гепатоцитов здоровыми и ослабляет тяжесть заболевания [7].

«Эрбисол Ультрафарм» активирует противоопухолевую систему защиты организма. У больных с иммунодепрессией Т-клеточного иммунитета, который часто наблюдается при онкозаболеваниях, «Эрбисол Ультрафарм» способствует нормализации уровня Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), уменьшает количество и активацию В-лимфоцитов [8]. Препарат возобновляет баланс Th1- и Th2-цитокинов: способствует усилению продукции интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-12, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерферонов (α , β , γ), которые в целом активируют клеточный иммунитет; при этом «Эрбисол Ультрафарм» подавляет продукцию ИЛ-4 и ИЛ-10 [9]. Следует отметить, что назначение данного иммуномодулятора при лечении онкологических больных приводит к уменьшению патологически высоких уровней ИЛ-1 и ФНО- α до нормальных величин.

В предшествующих исследованиях было показано, что «Эрбисол Ультрафарм» является метаболическим антимуtagenом, которому присуща способность предупреждать возникновение изменений в геноме человека и обеспечивать его стабильность [10]. Применение «Эрбисол Ультрафарм» способствовало снижению количества аберрантных, мультиаберрантных и анеуплоидных клеток, что свидетельствует об уменьшении мутагенного действия на генетический аппарат лимфоцитов периферической крови и повышении репаративных систем клеток [11].

Стоит также обратить внимание на оригинальный механизм действия препаратов класса ЭРБИСОЛ на патологические процессы, влияя не столько

на само заболевание, сколько на состояние организма и контролирующие системы, в частности, иммунную систему. Препараты инициируют поиск и ликвидацию патологических изменений, а также ускоряют восстановление поврежденных и уничтожение аномальных клеток и тканей [12]. Их действие направлено только на патологические процессы и индифферентно для здорового организма. При условии нормализации параметров гемостаза влияние препаратов на организм становится минимальным с коррекцией эффекта по принципу обратной связи [13].

Препараты класса ЭРБИСОЛ относятся к нетоксическим веществам, для них несвойственны кумулятивные свойства, не вызывают аллергенного, канцерогенного, тератогенного и мутагенного эффектов.

При применении этих препаратов в лечении онкологических больных, снижается частота проявлений побочных эффектов химио- и лучевой терапии, значительно сокращается длительность курсов лечения и реабилитации, сокращаются сроки заживления ран и частота послеоперационных осложнений [14].

Целью данной работы был поиск наиболее эффективных схем медикаментозного лечения больных с диссеминированным раком прямой кишки: исследовать эффективность и токсичность режима суточных еженедельных инфузий 5-фторурацилу (схема Roswell Park) в сочетании с препаратами класса «Эрбисол Ультрафарм», а также исследовать эффективность «Эрбисол Ультрафарм» совместно с интерфероном альфа.

Материалы и методы. Исследование проводилось во время лечения 81 больного РПК с метастазами в печени, которым было проведено хирургическое лечение.

Прогрессия заболевания наступила через 4,5-10,3 месяцев после операции. По гистологическому строению опухоли – аденокарциномы разной степени дифференциации. Все больные были распределены на 4 группы:

1 группа (20 больных) – контрольная; им была проведена инфузионная терапия по схеме: кальций фолинат (лейковорин) 500 мг/м² в 250 мл раствора 0,9 % натрия хлорида в/венно, 2-часовая инфузия еженедельно в течение 6 недель; 5-фторурацил 600 мг/м² в/венно через 1 час после введения лейковорина, еженедельно в течение 6 недель. Курс лечения 36 дней.

Последующие курсы лечения повторяли через 8 недель (схема Roswell Park).

2 группа (18 больных) – исследуемая; у этих больных вышеупомянутая терапия была дополнена применением препаратов «Эрбисол» и «Эрбисол Ультрафарм» по схеме: «Эрбисол» по 1 ампуле (2 мл) 2 раза в сутки (утром и вечером) в/мышечно в течение первых 2-х недель лечения; «Эрбисол Ультрафарм» по 1 ампуле (2 мл) 2 раза в сутки (утром и вечером) в/мышечно в течение следующих 20 дней, потом 2 дня «Эрбисол» по 2 мл в сутки (вечером) в/мышечно, а дальше 20 дней назначали опять «Эрбисол Ультрафарм» по 2 мл 2 раза в сутки в/мышечно. Курс лечения 56 дней, в течение которых было использовано 80 ампул по 2 мл препарата «Эрбисол Ультрафарм» и 30 ампул по 2 мл «Эрбисол». Повторные курсы лечения проводили через 8 недель после последнего введения 5-фторурацила.

3 группа (20 больных) – исследуемая; у этих больных базовая терапия была дополнена применением препаратов «Эрбисол» и «Эрбисол Ультрафарм» по схеме: «Эрбисол» по 1 ампуле (2 мл) 2 раза в сутки (утром и вечером) в/мышечно в течение первых 15 дней лечения; «Эрбисол Ультрафарм» назначали четыре цикла по пять дней каждый ежедневно в/мышечно по 2 ампулы (4 мл) 2 раза в сутки (утром и вечером). Такие пятидневные циклы проводились с интервалом 2 дня, во время которых ежедневно назначали «Эрбисол» в/мышечно в дозе 2 мл (вечером). Курс лечения 45 дней, в течение которых было использовано 80 ампул по 2 мл препарата «Эрбисол Ультрафарм» и 40 ампул по 2 мл «Эрбисол». Повторные курсы лечения проводили через 8 недель после последнего введения 5-фторурацила.

4 группа (23 хворих) – исследуемая; больные РПК с метастазами в печени, которым химиотерапия не проводилась. Лечение этих больных проводилось путем сочетанного применения препаратов «Эбисол Ультрафарм», «Эрбисол» и рекомбинантного интерферона альфа (ИФН- α) по схеме: «Эрбисол» по 2 мл 1 раз в сутки (вечером) в/мышечно в течение 2 дней лечения; «Эрбисол Ультрафарм» назначали 6-ю циклами по пять дней каждый ежедневно в/венно капельно по 3 ампулы (6 мл) в разведении раствором 0,9 % натрия хлорида до 200 мл. Такие пятидневные циклы проводились с интервалом 2 дня, во время которых ежедневно назначали «Эрбисол» в/мышечно в дозе 2 мл (вечером). Курс лечения 44 дней, в течение которых был применен 90 ампул по 2 мл препарата «Эрбисол Ультрафарм» и 14 ампул по 2 мл «Эрбисол». На фоне лечения препаратами класса ЭРБИСОЛ вводили ИФН- α в дозе 3 млн. ед. в/мышечно ежедневно в течение 30 дней (суммарная доза ИФН- α 90 млн. ед.) Повторные курсы лечения проводили через 8 недель.

Результаты лечения. Частичный эффект имел место у (5) 25 % больных 1 группы; у (4) 22,2 % больных 2 группы; у (4) 20,0 % больных 3 группы и у (5) 21,7 % больных 4 группы; стабилизация заболевания – у (8) 40,0 %; у (10) 55,6 %; у (13) 65,0 % и у (15) 65,2 %, соответственно; прогресс заболевания – у (7) 35,0 %; у (4) 22,2 %; у (3) 15,0 % и у (3) 13,0 %, соответственно (табл. 1).

Средняя длительность частичного клинического эффекта у больных 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп составляла: $4,2 \pm 0,6$ мес.; $7,5 \pm 0,9$ мес.; $8,6 \pm 0,8$ мес. и $9,5 \pm 1,1$ мес., соответственно, а длительность стабилизации заболевания – $3,8 \pm 0,4$ мес.; $9,3 \pm 1,0$ мес.; $10,2 \pm 0,9$ мес. и $16,7 \pm 1,3$ мес. ($p < 0,05$), соответственно (табл. 1). Медиана выживаемости больных составила 12,5 мес. для больных 1-й группы; 18,8 мес. - для больных 2-й группы; 19,6 мес. - для больных 3-й группы и 20,3 мес. - для больных 4-й группы. Токсичность химиотерапии у больных 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп: нейтропения 1-2 степени составляла (3) 15 %; (2) 11 %; (2) 10 % и (0) 0 %; диарея 1-2 степени - (6) 30 %; (3) 16,7 %; (2) 10 % и (0) 0 %; тошнота – (10) 50 %; (4) 22,2 %; (5) 25,0 % и

(1) 4,4 %; стоматит 1-2 степени наблюдался у (4) 20 % пациентов; у (1) 5,6 %; у (1) 5,0 % и в (1) 4,4 %, соответственно; инфекционные осложнения были лишь у (3) 15 % больных контрольной группы. Токсичности действия 5-фторурацила 3-4 степени не было (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная оценка эффективности применения препаратов класса «Эрбисол» в комбинации с другими лекарственными средствами при лечении больных диссеминированным раком прямой кишки

| Результаты лечения | (Количество хворих) % | | | |
|--|-----------------------|-----------|------------|------------|
| | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
| | n=20 | n=18 | n=20 | n=23 |
| Частичный эффект | (5) 25% | (4) 22,2% | (4) 20,0% | (5) 21,7% |
| Стабилизация заболевания | (8) 40% | (10) 5,6% | (13) 65,0% | (15) 65,2% |
| Прогресс заболевания | (7) 35% | (4) 22,2% | (3) 15,0% | (3) 13,0% |
| Длительность частичного клинического эффекта, мес. | 4,2±0,6 | 7,5±0,9 | 8,6±0,8 * | 9,5±1,1* |
| Длительность стабилизации заболевания, мес | 3,8±0,4 | 9,3±1,0 * | 10,2±0,9 * | 16,7±1,3 * |
| Медиана выживаемости больных, мес. | 12,5 | 18,8 | 19,6 | 20,3 |

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с показателями больных 1-й группы

Таблица 2

Побочные эффекты противоопухолевой терапии при лечении больных диссеминированным раком прямой кишки

| Результаты лечения | (Количество хворих) % | | | |
|---------------------|-----------------------|-----------|-----------|----------|
| | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
| Нейтропения 1-2 ст. | (3) 15% | (2) 11% | (2) 10% | (0) 0% |
| Диарея 1-2 ст. | (6) 30% | (3) 16,7% | (2) 10% | (0) 0% |
| Тошнота | (10) 50% | (4) 22,2% | (5) 25,0% | (1) 4,4% |
| Стоматит | (4) 20% | (1) 5,6% | (1) 5,0% | (1) 4,4% |

Выводы. Сочетание препарата «Эрбисол Ультрафарм» с еженедельной инфузией 5-фторурацила повышает эффективность лечения, увеличивает длительность частичного клинического эффекта на 3,3-4,4 месяцев, стабилизацию заболевания - на 5,5-6,4 месяцев, медиану выживаемости - на 6,3-7,1 месяцев, а также уменьшает токсичные проявления химиотерапии и улучшает качество жизни больных. Совместимое применение препаратов «Эрбисол Ультрафарм», «Эрбисол» и ИФН-альфа при лечении больных диссеминированным РПК увеличивает длительность частичного эффекта на 5,3 месяцев, стабилизацию заболевания - на 12,9 месяцев, медиану выживаемости - на 7,8 месяцев, а также уменьшает токсические проявления химиотерапии и улучшает качество жизни больных.

Совместное применение препаратов «Эрбисол Ультрафарм» и «Эрбисол» с еженедельной инфузией 5-фторурацила или с ИФН-альфа может быть эффективной схемой медикаментозного лечения больных РПК с метастазами в печени.

Литература.

1. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки «Дедалус». Москва, 2005. - 254с.
2. Гиачетти С. Отдаленная выживаемость больных с неоперабельным колоректальным раком и метастазами в печени после инфузионной химиотерапии с применением флуороурацила, лейковорина, оксалиплатина и проведения оперативного вмешательства // Онкология. - 2000. - Т2, № 1-2. - С. 119-125.
3. Бондар Г.В., Думанский Ю.В., Грищенко С.В., Агарков В.И. Сучасні закономірності епідеміології колоректального раку в Донецькій області та Україні // Новоутворення. - 2009. - № 3-4. - С. 13-18.
4. Bleiberg H., Rongier P., Wilke H.Y. Management of Colorectal cancer. Zondon: Martin Dunitz Ltd, 1998. - 397 p.

5. Борота А.В., Бондаренко Н.В. Кияшко А.Ю., Борота А.А. Адьювантная интрапортальная химиотерапия колоректального рака // Новоутворення. - 2007. - № 2. - С. 103-108.
6. Семикоз Н.Г., Башеев В.Х., Золотухин С.Э., Бондаренко Н.В., Понее Прадо А. Специальное лечение больных распространенным неоперабельным раком прямой кишки // Новоутворення. - 2007. - №2. – С. 98-102.
7. Николаенко А. Н. Основные направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата «Эрбисол». Новый украинский медицинский препарат Эрбисол, 1994, Киев с.4-9.
8. Базыка Д., Гладкий А., Корнилина Е., Николаенко А. Особенности влияния препаратов класса Эрбисол на экспрессию поверхностных маркеров клеток крови здоровых доноров и больных с иммунодепрессией клеточного иммунитета *in vitro* и в динамике лечения // Вісник фармакології та фармації. - 2009. - № 1. - С. 39-47.
9. Дранник Г.Н., Кучеренко А.И., Фесенкова В.Й. и др. Изучение влияния препаратов класса Эрбисол на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных // Вісник Фармакології та Фармації. – 2006. - №7. – С. 12-15.
10. Болтіна І. В., Ніколаєнко О.М. Вивчення активності препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм в тесті на індукцію аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* з метаболічною активацією та без неї // Ліки. - 2004. - № 5-6. - С. 111-118.
11. Болтина И. В., Вовк А.Д., Соляник И.В. и др. Новый препарат в лечении хронического гепатита С (часть II) // Вісник фармакології та фармації. - 2005. - № 6. - С. 17-21.
12. Николаенко А.Н. Новый высокоэффективный лекарственный препарат «Эрбисол» // Российский конгресс «Человек и лекарство». – 1998. - С. 390.

13. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – Киев: ООО «Полиграф плюс», 2006.- 482 с.

14. Гладкий А.В., Николаенко А.Н., Литвиненко А.А., Базыка Д.А. Эрбисол - препарат сопровождения прирегионарной химиотерапии злокачественных опухолей печени // Фарм. Вісник. – 1999. - №1. - С. 23-26.

Resume. The goal of the studies was to examine efficacy and toxicity of the regime of weekly diurnal infusions of 5-fluorouracyl in combination with «Erbisol[®] Ultrapharm». The results display that combination of «Erbisol Ultrapharm» with weekly infusion of 5-fluorouracyl increases the treatment efficacy, the duration of partial effect by 3,3-4,4 months, stabilization of the disease by 5,5-6,4 months, survival median by 6,3-7,1 monts and also decreases the toxic effects of chemotherapy and improves the life quality of patients.