

ПРИМЕНЕНИЯ ЭРБИСОЛА[®] УЛЬТРАФАРМ ПРИ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Гладкий А.В

Ключевые слова: Эрбисол, Эрбисол[®] Ультрафарм, региональная полихимиотерапия, злокачественные опухоли

Введение. Современная химиотерапия злокачественных опухолей, как в комбинированном лечении, так и как самостоятельный метод, остается одной из актуальных проблем современной медицины. Применение в лечебной тактике методик интервенционной радиологии [1-4, 12] приобретает все более возрастающее значение. Это такие малоинвазивные вмешательства, как деструкция опухолей печени чрезкожным пункционным введением этанола (ЧПВЭ) и чрезкожная пункционная термоабляция (термо-хит), которые проводятся под ультразвуковым контролем; чрезкатетерная внутриаартериальная (ВА) региональная химиотерапия (ХТ) и химиоэмболизация (ХЭ) дистальных отделов сосудов, кровоснабжающих опухолевые узлы. Все эти методики призваны локально влиять на мишень с максимальным действием в точке интереса. Использование цифровых инфузоматов для введения препаратов [11,13,14] призвано точно и управляемо выполнить лечение с учетом фармакодинамики и фармакокинетики и взаимодействия препаратов в организме. Использование в схемах региональной и системной химиотерапии [9-14], а также при радиолучевой терапии злокачественных опухолей Эрбисола[®] [5-8] стало новым этапом усовершенствования лечения новообразований.

Основной иммуномодулирующий эффект Эрбисола[®] (внесен Фармкомитетом Украины в перечень препаратов, разрешенных к применению в онкологии) проявляется, прежде всего, через действие на макрофагальное звено, ответственное за репарацию поврежденных клеток и восстановление функциональной активности органов и тканей, а также через N- Т-киллеры, ответственные за уничтожение поврежденных клеток, не способных к регенерации, или аномальных клеток и тканей. В то же время при нарушениях

Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика.2005р.Вип.14, кн.1,с.202-208.

иммунологического состояния Эрбисол[®] оказывает содействие его нормализации, активизируя Т-лимфоциты, при чем не только Т-хелперы и Т-киллеры, а при необходимости, и Т-супрессоры, ингибирующие активность В-лимфоцитов, что важно для восстановления баланса между клеточным и гуморальным иммунитетом при онкологических заболеваниях и для прекращения аутоиммунных процессов. В наибольшей степени это свойство проявляется в препарате „Эрбисол[®] Ультрафарм”, что в значительной степени активизирует защитные функции иммунитета (NK-клетки – Т-киллеры, в большей степени индуцирует синтез альфа-, бета-, гаммаинтерферонов, фактора некроза опухолей, интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ИЛ-12, ингибирует синтез ИЛ-10).

Целью настоящего исследования было определение эффективности и места препарата Эрбисол[®] Ультрафарм при региональной полихимиотерапии злокачественных опухолей.

Материал и методы. Проведено лечения 47 онкологических больных с использованием региональной полихимиотерапии в пред- и послеоперационном периодах в стадии распространения основного процесса в региональные лимфоузлы и печень. Контрольная группа составила 45 пациентов с соответствующими локализациями опухолевого процесса и способом регионального введения препаратов и вспомогательного влияния на опухоль, что детально описано в предыдущих работах. Эрбисол[®], как препарат сопровождения и реабилитации, назначали по отработанным схемам [9,10]. После анализа результатов лечения, когда у больных с удовлетворительными показателями клинико-лабораторного обследования и отсутствия показателей активации местного процесса по данным радиологического исследования вместо очередного курса ХТ проводили лечение Эрбисолом[®] по индивидуальным схемам, пришли к заключению, что препарат можно рассматривать в качестве одного из составных компонентов полихимиотерапии. Поэтому Эрбисол[®] Ультрафарм был включен в блок

Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика.2005р.Вип.14, кн.1,с.202-208. химиопрепаратов. Эрбисол[®] Ультрафарм назначали с 3-4 дня, то есть после окончания введения основных химиопрепаратов (ХП).

Схема назначения Эрбисола[®] Ультрафарм была следующей. Первые три дня препарат вводили внутривенно (ВВ) через шприцевой инфузомат „MIKROPUMP MP-200” (Aitecs, Литва) 8 мл, 6 мл, 4 мл каждый день, разведенный до 20 мл физраствором натрия хлорида с интенсивностью 12-15 мл/час. Четвертый день 2 мл внутримышечно (ВМ). Последующие два дня препарат не вводился или, при наличии показаний, дважды в день пациент получал Эрбисол[®] по 2 мл. Следующие пять дней назначали Эрбисол[®] Ультрафарм по 2 мл утром и вечером с учетом общих рекомендаций к использованию препаратов группы Эрбисол[®]. После двух дней перерыва Эрбисол[®] Ультрафарм назначали по схеме первого блока, но ВМ. Общее количество препарата составляло 30 ампул.

Большая часть противоопухолевых препаратов действует на клетку только в определенную фазу клеточного цикла; например, ингибиторы синтеза ДНК (некоторые аналоги пурина и пирамидина) и ингибиторы топоизомеразы (антрациклины, эпиподофиллотоксины, камптотецины), действующие в М-фазу (фаза митоза). Поэтому остановка цикла в фазе G1 или G0 приводит к уменьшению их эффективности. Препараты, активность которых не специфична для определенной фазы (алкилирующие агенты и препараты платины) также более цитотоксичны в фазу деления, чем в G1 или G0. Оксидативный стресс, вызывая остановку в клеточном цикле раковых клеток, может ослаблять эффективность химиотерапии, делая возможным восстановления вызванных ХТ повреждений.

Включая в диету полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), можно значительно улучшить терапевтический ответ при лечении рака. Изменяя физические и функциональные свойства мембран опухолевых клеток, ПНЖК улучшают эффективность ХТ и лучевой терапии, в некоторой степени уменьшают резистентность опухолевых клеток к ХТ. Хотя многие эффекты ПНЖК могут повышать цитотоксичность антинеопластических агентов и

Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика.2005р.Вип.14, кн.1,с.202-208.
радиации, альдегиды, которые образуются при ПНЖК-индуцированном оксидативном стрессе, снижают эффективность противоопухолевой терапии.

Учитывая вышеизложенное, у 28 пациентов полихимиотерапия, в состав которой входил Эрбисол[®] Ультрафарм, проводилась на фоне 5-6 дневного питания исключительно пищевыми сбалансированными смесями („пентамен” или „клинутрен”) из расчета индивидуальной калорийной потребности. Питание смесью проводилось за 1-2 дня и во время всего курса региональной ХТ и заканчивалось на 2-3 день после ее окончания постепенным введением в рацион обычной пищи.

Проведение полихимиотерапии, в особенности хронометрированное введение ХП, может помочь расширить спектр влияния на все фазы клеточного цикла клеток опухоли. Синхронное введение препаратов сопровождения повышает эффективность основных препаратов, устраняет нежелательные побочные действия, которые в свою очередь вместе с адресной доставкой препаратов – внутриаартериальное (ВА) или внутритропухолевое (ВП) введение – дают возможность получить высокие концентрации в мишени. Для этого введение ХП проводили с помощью цифровой перистальтической помпы „INFUTEK-520” (Aitecs, Литва). Через тройной кран подключался цифровой шприцевой инфузомат „MIKROPUMP MP-200” с раствором Эрбисола[®], пропорциональным дозе ХП, и еще одно устройство – „SEP-14S” ” (Aitecs, Литва) с раствором противорвотного средства (осетрон, зофран, новобан). Этот инфузомат работает по принципу контролируемого пациентом введения, то есть конструкция инфузomата позволяет пациенту при возникновении признаков тошноты самостоятельно вводить противорвотный препарат и прекращать его введение после исчезновения симптомов – по принципу метода контролируемой аналгезии – КПА – контролируемая пациентом аналгезия. Последний нами также используется при проведении интервенционных вмешательств и внутриаартериального установления катетеров (во всем мире рассматривается в качестве „золотого стандарта”). Установленный венозный катетер для КПА в дальнейшем используется для контролируемого введения

Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика.2005р.Вип.14, кн.1,с.202-208.
противорвотных средств. Скорость введения ХП и момент синхронного подключения препаратов сопровождения определяли по личным характеристикам фармакокинетики и фармакодинамики препаратов.

Результаты. Использование Эрбисола[®] Ультрафарм в качестве составной группы основных химиопрепаратов при полихимиотерапии дало возможность получить существенные положительные результаты. Проведения региональной химиотерапии на фоне хронометрированного введения Эрбисола[®] с последовательным введением Эрбисола[®] Ультрафарм позволило в ближайшие дни избежать побочных проявлений ХТ. Более интенсивная коррекция разбалансированной иммунной системы больных оказывает содействие нормализации иммунного статуса за счет активизации Т-лимфоцитов, причем как Т-хелперов и Т-киллеров, так и Т-супрессоров, что оказывает содействие восстановлению специфического клеточного иммунитета и, прежде всего, активизации Т-киллеров. Препарат существенно активизирует макрофаги и натуральные киллеры (N-киллеры) неспецифического иммунитета, индуцирует синтез интерферона и фактора некроза опухоли. Это приводит к подавлению роста и метастазирования злокачественных опухолей.

Перечисленные положительные изменения нашли отображение в результатах анализа объективных критериев состояния иммунной системы. Так, у больных после окончания лечения повышалось содержания общих Т-лимфоцитов, в том числе, как Т-хелперов, так и Т-супрессоров и Т-киллеров. Увеличилось количество натуральных киллеров (N-киллеры), активных Т-лимфоцитов и активных моноцитов. Снизилось содержание циркулирующих иммунных комплексов и IgM. Величины большинства параметров приближались к иммунному состоянию практически здоровых людей более существенно, чем при использовании в схемах только Эрбисола[®]. У пациентов на ранних стадиях заболевания, иммунологические показатели которых еще не были значительно разбалансированы, эффект применения Эрбисола[®] Ультрафарм в большей мере проявлялся в иммунопротекторном действии, таким образом предупреждая отрицательное влияние ХТ на иммунную систему

как в ближайшие сроки, так и при контрольных плановых обследованиях. В то же время у пациентов, которые начали лечение со значительно разбалансированным иммунным состоянием, значительно проявлялось иммунокорригирующее действие. Отрицательного влияния препарата на состояние иммунной системы не обнаружили ни в одном случае.

Клинические проявления применения Эрбисол[®] Ультрафарм характеризовались по сравнению с контрольной группой более мягким и комфортным ходом курса полихимиотерапии, отсутствием проявлений токсического действия примененных доз ХП, отсутствием негативных последствий проведения ХТ. Почти половина больных со средне тяжелым общесоматическим состоянием отмечали в ближайшие дни улучшение общего состояния, а пациенты с удовлетворительным общим состоянием практически все отметили отсутствие каких-либо отрицательных проявлений терапии.

Существенное значение имеет применение, как базового, питания сбалансированными смесями и хронометрированное введение препаратов с помощью инфузоматов. Это дает возможность получить максимальный фармакотерапевтический эффект от применения препаратов, обосновано проводить коррекцию введения, дозирования, контролировать взаимодействие препаратов.

Ближайшие результаты лечения больных, полученные при контрольных обследованиях через 3-6-9 месяцев, имели более выраженные положительные признаки, которые проявлялись в большем количестве случаев со стабилизацией процесса, с более выраженными показателями эффективности химиотерапевтического лечения. Увеличилось количество пациентов с объективными признаками стабилизации или минимального прогрессирования, которым очередной курс химиотерапии был заменен на профилактический курс иммунокоррекции Эрбисолом[®] Ультрафарм без потери общетерапевтического эффекта последующих курсов.

Выводы. Таким образом, первый опыт применения препарата Эрбисол[®] Ультрафарм при проведении региональной полихимиотерапии показал высокую эффективность препарата, который нормализует показатели состояния иммунной системы и приводит ее в сбалансированное состояние. Непосредственные и ближайшие результаты применения препарата дают возможность говорить, что он хорошо переносится, не имеет побочных действий и, учитывая его фармакологические свойства, является логическим компонентом полихимиотерапии, а при необходимости может быть применен как самостоятельное профилактическое противоопухолевое средство. Подготовка организма пациента с помощью Эрбисола[®] и пищевых сбалансированных смесей, а также хронометрированное введение составных полихимиотерапии, в том числе и Эрбисола[®] Ультрафарм, поднимает предложенную терапию на более высокую ступень качества и комфортности современного лечения онкологических больных, что определяет не только лечение, но и качество жизни вообще, позволяет заменить некоторые курсы химиотерапии на курсы иммунотерапии и иммунокоррекции. Дальнейшая углубленная работа по использованию препарата Эрбисол[®] Ультрафарм даст возможность существенно улучшить качество полихимиотерапии больных злокачественными опухолями.

Литература.

1. Гладкий А.В. Использование митоксантрона в новых схемах внутриартериальной и внутриопухолевой химиотерапии злокачественных новообразований печени// Экспер. онкол. – 1996. – №1. – С.73-76.
2. Гладкий А.В. и др. Применение “Эрбисола” в комбинированной и комплексной регионарной химиотерапии злокачественных опухолевых поражений печени //Экпер.онкол. – 1997. – №1. – С.57-58.
3. Гладкий А.В., Николаенко А.Н., Литвиненко А.А. и др. Реабилитация больных опухолевым поражением печени после регионарной химиотерапии. Препараты сопровождения и санаторное лечение//Рак в Україні: епідеміологічні та організаційні аспекти, проблеми. Матеріали наук.-практ. конф. К., 1-3 жовтня 1997 р. – К., 1997. – С.107-110.

- Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика.2005р.Вип.14, кн.1,с.202-208.
4. Гладкий О.В. Сучасні аспекти лікування злоякісних пухлин печінки //Буковинській медичний вісник. – 1998. – №2. – С.94-99.
 5. Николаенко А.Н. Патент Украины N 2164 “Биологически активное средство, способ его получения, препарат, содержащий указанное средство и способ использования препарата”. 1992 г.
 6. Николаенко А.Н. Патент России N 2041715 “Биологически активное средство, способ его получения, препарат, содержащий указанное средство и способ использования препарата”. 1992 г.
 7. Николаенко А.Н. Международная заявка PCT/UA93/00003 “Биологически активное средство, способ его получения, препарат, содержащий указанное средство и способ использования препарата”. 1993 г.
 8. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса “Эрбисол”//Фармакологічний вісник. – 1998. – №6. – С.69-74.
 9. Шалімов С.О., Гладкий О.В., Литвиненко О.О. та інш. Використання Ербісолу в комплексному лікуванні злоякісних пухлин. Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. Київ, 1999. С.604-615.
 10. Шалімов С.О., Гладкий О.В., Ніколаєнко О.М., Литвиненко О.О., Гладка Л.Ю., Базика Д.А., Яценко Л.Д., Вінницька А.Б. Віддалені результати застосування Ербісолу в комплексному лікуванні злоякісних пухлин. Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. Київ, 2002. С.768-779.
 11. Гладкий О.В., Пасічний С.В. Хронометрована цифрова регіональна хіміотерапія злоякісних утворень черевної порожнини. Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань. (Матеріали наук. практ. конференції 15-16 квітня 2004 року, м. Чернівці.) Чернівці, с.150.
 12. Гладка Л.Ю., Гладкий О.В. Сучасна інтервенційна радіологія. Там же, с.224.
 13. Гладкий О.В., Мішалов В.Г., Загоруйко О.Д., Пасічний С.В. Хронометроване цифрове забезпечення аналгезії в інтервенційній радіології. X конгрес Світової федерації Українських лікарських товариств 26-28 червня,Чернівці. Чернівці-Київ- Чикаго. С.570-571.
 14. Гладкий О.В., Мішалов В.Г., Загоруйко О.Д., Валецький В.Л., Пасічний С.В. Хронометрована регіональна хіміотерапія метастатичних вражень печінки. Мир информационных технологий, №1, 2004, с.64-67.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРБИСОЛА® УЛЬТРАФАРМ

ПРИ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Гладкий А.В., Валецкий В.Л., Ткаченко А.А., Николаенко А.Н., Гладкая Л.Ю.,
Загоруйко О.Д., Базыка Д.А., Тележинская К.В.

Ключевые слова: Эрбисол®, Эрбисол®Ультрафарм, региональная полихимиотерапия, злокачественные опухоли

Введение. Современная химиотерапия злокачественных опухолей, как в комбинированном лечении, так и как самостоятельный метод, остается одной из актуальных проблем современной медицины. Целью настоящего исследования было определение эффективности и места препарата Эрбисол® Ультрафарм при региональной полихимиотерапии злокачественных опухолей.

Материал и методы. Проведено лечения 47 онкологических больных с использованием региональной полихимиотерапии в пред- и послеоперационном периодах в стадии распространения основного процесса в региональные лимфоузлы и печень. Для хронометрированного введения химиопрепаратов и препаратов сопровождения использовались перистальтическая помпа „INFUTEK-520”, цифровой шприцевой инфузомат „MIKROPUMP MP-200” и „SEP-14S”. Эрбисол® Ультрафарм назначали с 3-4 дня лечения (после окончания введения основных химиопрепаратов) по схеме.

Результаты. У больных, в схему лечения которых был включен Эрбисол® Ультрафарм, полученные при контрольных обследованиях через 3-6-9 месяцев результаты имели более выраженные положительные признаки. Увеличилось количество пациентов с объективными признаками стабилизации или минимального прогрессирования, которым очередной курс химиотерапии был заменен на профилактический курс иммунокоррекции Эрбисолом® Ультрафарм без потери общетерапевтического эффекта последующих курсов.

Выводы. Первый опыт применения препарата Эрбисол® Ультрафарм при проведении региональной полихимиотерапии показал высокую эффективность препарата, который нормализует показатели состояния иммунной системы и приводит ее в сбалансированное состояние. Непосредственные и ближайшие результаты применения препарата дают возможность говорить, что он хорошо переносится, не имеет побочных действий, является логическим компонентом полихимиотерапии, а при необходимости может быть применен как самостоятельное профилактическое противоопухолевое средство. Подготовка организма пациента с помощью Эрбисола® и пищевых сбалансированных смесей, а также хронометрированное введение составных полихимиотерапии, в том числе и Эрбисола® Ультрафарм, поднимает предложенную терапию на более высокую ступень качества и комфортности современного лечения онкологических больных.

Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика.2005р.Вип.14, кн.1,с.202-208.

THE FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF ERBISOL[®] ULTRAPHARM AT
REGIONAL POLY-CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS

Gladky A.V., Veletsky V.L., Tkachenko A.A., Nikolayenko A.N., Gladkaya L.Y., Zagorujko O.D.,
Bazyka D.A., Telezhinskaya K.V.

Key words: Erbisol, Erbisol Ultrapharm, regional poly-chemotherapy, malignant tumors

Introduction.

Methods and materials.

Results.

Conclusions.