

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, УСКЛАДНЕНИЙ ЖОВТЯНИЦЕЮ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ АМІТОЗИН

Дронов О.І., Сусак Я.М., Крючина Є.А.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
Київський Центр хірургії печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози,
Київ, Україна

Вступ. Рак підшлункової залози (РПЗ) в розвинутих країнах займає 5 місце серед всіх пухлин і 2 місце серед пухлин травної системи. Загальна захворюваність складає 2 - 3% від загальної онкологічної, а смертність - 4 – 5%. Віддалені результати лікування РПЗ належать до найгірших в порівнянні з іншими локалізаціями пухлин - половина хворих гине вже протягом 4 - 6 міс після встановлення діагнозу, а п'ятирічне виживання не перевищує 3 % [1].

Відсутність ранніх патогномонічних виявів РПЗ обумовлює пізню його діагностику вже при наявності жовтяниці у 80,6 % хворих, що суттєво обмежує можливості хірургічного та хіміотерапевтичного лікування [1,3,4].

Метою роботи була розробка та оцінка застосування препарату Амїтозин у хворих на РПЗ, ускладнений жовтяницею, після перенесених паліативних операційних втручань (гепатикоєюностомія, у ряді випадків – в комбінації з панкреатоєюностомією та гастроентеростомією). Експериментальні дослідження показали, що Амїтозин в терапевтичних дозах є нетоксичний може бути використаний в умовах гіпербілірубінемії та при явищах печінкової недостатності [2].

Матеріали і методи. У 45 хворих на РПЗ (досліджувана група), ускладнений жовтяницею, після морфологічної верифікації діагнозу розпочинали курс терапії препаратом Амїтозин внутрішньопераційно або з третьої доби в післяопераційному періоді. При відмові пацієнтів від хіміотерапії або відсутності показів до такої терапії курси проводили з інтервалом в два місяці. Амїтозин призначали пацієнтам з III і IV ст.

захворювання. Препарат вводили внутрішньовенно струйно по 25 мг на 15 мл фізрозчину кожний другий день до сумарної дози $\Sigma=250$ мг. При введенні препарату місцевих негативних проявів не виявлено. У 33 (73,3 %) пацієнтів спостерігали температурну реакцію 2 ступеня. Температура підвищувалась через 3 ± 1 години після введення препарату, тривала 6 ± 2 години і самостійно без введення анальгетичних препаратів знижувалась. При проведенні курсу терапії у пацієнтів не виявлено жодних виявів інтоксикації. Всі пацієнти перший курс терапії амітозином отримували в умовах клініки. Продовження терапії проводили в амбулаторних умовах при постійному спостереженні клінічної картини, контролю гематологічних показників та онкомаркерів (СЕА, СА 19-9). За контрольну групу було взято 33 співставимих за віком, статтю, розповсюдженістю пухлинного процесу, тяжкістю стану, виконаними операційними втручаннями пацієнтів з РПЗ, ускладненим жовтяницею яким хіміотерапію за різними причинами не проводили.

При застосуванні Амітозину негативних біохімічних та гематологічних порушень не виявлено (Таблиця 1).

Після курсу лікування препаратом Амітозин достовірно ($p<0,05$) збільшувалась тільки кількість лейкоцитів, головним чином – за рахунок лімфоцитів. Біохімічні показники крові вивчено у пацієнтів, які отримували Амітозин в ранньому післяопераційному періоді та у хворих контрольної групи (Таблиця 2). Показники біохімічних аналізів пацієнтів досліджуваної групи не відрізнялись від таких у хворих контрольної, що підтверджує експериментальні дані про нетоксичність терапевтичних доз Амітозину.

Звертає на себе увагу виражена імуномодулююча дія амітозину при застосуванні його в терапевтичних дозах (Таблиця 2).

Таблиця 1

Основні середні гематологічні та біохімічні показники у хворих досліджуваної та контрольної груп

Параметри	Досліджувана група (45 хворих)		Контрольна група (33 хворих)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Гемоглобін, г/л	115,68	121,68	117,89	106,80
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,11	3,9	4,08	3,56
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	8,66	9,85	7,7	10,06
Базофіли, %	0,86	0,70	0,52	0,68
Еозинофіли, %	1,17	1,26	2,40	1,81
Палички, %	7,58	7,13	11,0	10,74
Сегменти, %	68,54	61,44	62,95	64,36
Лімфоцити, %	14,00	22,17	17,11	13,23
Моноцити, %	7,85	7,30	6,02	9,08
Натрій, ммоль/л	135,5	139	136	134,9
Калій, ммоль/л	4,6	4,4	4,4	4,2
Хлор, ммоль/л	101	99,35	100	98,3
Сечовина, ммоль/л	7,28	8,15	4,72	7,12
Аспартатамінотрансфераза, ммоль/(л·год)	1,17	1,18	1,21	0,85
Аланінамінотрансфераза, ммоль/(л·год)	1,98	1,71	2,18	1,43
Загальний білірубін, мкмоль/л	207,56	74,87	236,00	68,32
Прямий білірубін, мкмоль/л	166,57	48,34	187,59	44,12
Непрямий білірубін, мкмоль/л	40,99	26,53	48,41	24,2
Глюкоза, ммоль/л	7,12	8,48	6,67	9,35
Загальний білок, г/л	72,55	64,17	81,62	63,3

Таблиця 2

Основні імунологічні показники у хворих досліджуваної групи, що отримували Амітозин (45 хворих)

Параметри	Амітозин	
	До курсу лікування	Після курсу лікування
Т-лімфоцити, %	36,88±2,86	48,12±3,44*
В-лімфоцити, %	8,11±1,34	10,69±2,54*
Т-хелпери, %	25,67±2,44	33,17±1,45*
Т-супресори, %	30,74±1,35	30,12±2,6*
Хелпери/супресори	0,84	1,1*
Вел.гранулярні лімфоцити	1,49±0,11	3,77±0,27*
Активність натуральних кілерів	25,67±3,11	36,99±4,12*
Фагоцитарна активність	86,61±1,44	99,72±2,03
Фагоцитаний індекс	9,42±1,43	14,06±1,27*
IgA, г/л	1,48±0,21	1,53±0,11
IgM, г/л	0,91±0,1	1,42±0,18*
IgG, г/л	7,7±1,3	9,24±1,81

Примітка: * - $p < 0,05$

Позитивні зміни в імунограмі зафіксовано у 38 (84,4 %) пацієнтів, які приймали Амітозин. Ми встановили, що коли показник імунограми знаходився в межах норми або «недалеко» від неї, то після курсу лікування він практично не змінювався. І навпаки – чим більше показник імунограми відхилявся від норми, то після лікування спостерігали його нормалізацію. Позитивні зміни імунологічних показників зафіксували після першого та другого курсів лікування. В подальшому статистично достовірних змін в імунологічних параметрах не виявлено.

Динаміка змін окремих онкомаркерів була статистично достовірною. (Таблиця 3).

Таблиця 3

Середні показники онкомаркерів СА19-9 та СЕА до та після лікування пацієнтів досліджуваної групи

Показник	Перший курс		Другий курс		Третій курс	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після Лікування
СА19-9	237,2±22	97,6±25,8	44,3±5,8	24,2±5,6	33,2±4,3	37,4±4,1
СЕА	8,1±1,4	8±2,6	2,6±0,8	3,2±1,4	4,4±1,9	3,8±1,7

Примітка: * - $p < 0,05$

Як видно з таблиці 3, протягом курсів лікування показники онкомаркерів мали тенденцію до зниження. Дослідження рівня СА19-9 показало його достовірне зниження після першого та другого курсів лікування. Це корелювало з покращенням загального стану хворих та відсутністю УЗД- та КТ-ознак прогресування онкологічної хвороби. Однак після третього курсу лікування показники СА19-9 були неінформативними. Значення СЕА мало загальну тенденцію до пониження під час лікування, але до та після конкретних курсів терапії змін його значень не зафіксовано.

В термінальній стадії захворювання на фоні вираженого прогресування онкологічної хвороби показники у 28 (62,2 %) хворих мали нормальні значення або понижені, що свідчить про абсолютну відсутність їх інформативності в цей період.

Тривалість життя хворих на нерезекційний рак підшлункової залози досліджуваної групи склав 10,5 місяців, що на 3,5 місяці більше ніж в контрольній групі ($p < 0,05$).

Висновки. Таким чином, при аналізі клінічних симптомів захворювання, результатів лабораторних та біохімічних аналізів негативних місцевих та загальних реакцій при застосуванні препарату Амітозин не

зафіксовано. В той же час, зміни значень основних показників імунограми виявили імуномодувальну дію Амітозину, що є важливим в умовах печінкової недостатності. Канцеростатичну дію Амітозину підтвердила позитивна динаміка СА 19-9, найбільш важливим показником ефективності лікування Амітозином є подовження тривалості життя пацієнтів з нерезекційним раком підшлункової залози в середньому на 3,5 місяці ($p < 0,05$).

Дані, що отримані, підтверджують можливість застосування препарату Амітозин у хворих на РПЗ, ускладнений жовтяницею, в умовах абсолютних протипоказів до проведення рутинної хіміотерапії.

Література.

1. Накао А. Хирургическое лечение и онкологические проблемы рака поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2001ю – Т6, №1. – С.59 – 68.
2. Патент 51566 А Україна МКП А 61К35/78. Спосіб лікування раку підшлункової залози / Сусак Я.М., Осинський С.П., Потопальський А.І. та ін. – Заявлено 01.07.2002; Опубл.15.11.2002 // Бюл.№11.
3. Beger H., Rau B., Gansauge F. et al. Treatment of pancreatic cancer : challenge of the fact // *World J.Surg.* – 2003. – Vol 27. – P.1075 - 1084 .
4. Schelling G., Jeekel J. Palliative chemotherapy and radiotherapy for pancreatic cancer: is it worthwhile // *World J.Surg.* - 1999. - Vol. 23, N 9. - P. 950 - 953.