

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ОНКОХВОРИХ З ЗАСТОСУВАННЯМ АМІТОЗИНУ

В.М. Ковальчук, Б.М. Гуля, Н.Р. Бердичевська, А.І.Потопальський

*Житомирський ООД МОЗ України, Житомир, Україна
Інститут оздоровлення і відродження народів України, Київ, Україна*

За даними Міжнародної спілки боротьби з раком, близько 80 відсотків злоякісних новоутворень людини є віддаленим наслідком негативного впливу чинників зовнішнього середовища, індивідуального способу життя, а також паління і зловживання алкоголем.

Після Чорнобильської катастрофи захворюваність на онкопатологію населення області зросла на 10% в порівнянні з доаварійним періодом. В залежності від локалізації захворювання найбільший ріст реєструвався серед хворих на рак щитовидної залози в 4,8 рази.

Серед жіночого населення відмічається ріст злоякісних новоутворень молочної залози 2.6 рази, шийки матки – 1.3 рази, серед чоловічого населення відмічається ріст злоякісних пухлин передміхурової з-зи в 2.4 рази, ротової порожнини 1.6, сечового міхура 1.7 рази.

Також спостерігається різке збільшення захворюваності на меланому в 9.1%, метастатичне ураження ший без первинного осередку на 25,8%

Не завжди і наукова медицина буває ефективною в лікуванні онкозахворювань – часті ускладнення після оперативного лікування, побічна дія хіміопрепаратів, променевої терапії та інших методів лікування не дають змоги досягти бажаних результатів

У світі щорічно випробовують до 1500 нових ліків, протипухлинної дії, але в клінічну практику впроваджують не більше одного препарату в рік (Шалімов С.А., Кейсевич Л.В., Волченєкова І.І., 1996.).

Ці та інші проблеми примушують вишукувати нові більш ефективні малотоксичні ліки. Значний внесок у розвиток хіміотерапії пухлин зробили українські вчені. Слід відмітити такі вагомні здобутки як розробка оригінального протипухлинного препарату Амітозину з нової групи антибластичних речовин – анкілованих тіофосфамідом алкалоїдів чистотілу великого. Амітозин діє як активуючий регулятор імунної системи і як ефективний протипухлинний препарат. Він посилює імунологічні реакції на злоякісні клітини і не володіє мутагенними, тератогенними і канцерогенними властивостями. Таким чином, досягається імуномодулююча дія, яка призводить до нормалізації імунного статусу, особливо вираженого у випадках патологічних змін (Потопальський А.І., Петлична Л.І., Івасівка С.Б., 1989).

Використання Амітозину в лікуванні онкохворих проводилось в ЖООД з 1965 року. Метою дослідження було вивчення найближчих і віддалених результатів, а також частоти виникнення рецидивів метастазів раку при

проведенні комбінованого лікування з застосуванням Амітозину в залежності від стадії захворювання, анатомічного росту і локалізації пухлини.

Наводимо окремі клінічні приклади терапії Амітозином :

Хвора Л., 1923 р. н. Амб. карта №2605. На "Д" обліку знах. з 10.02.72 з Д.з. Са щитовидної залози. ТЗNхМ0. 17.02.72 в ТМО №1 м. Житомира проведена операція – струмектомія. ПГ № 1063 – фолікулярний Са від 26.02.72. В післяопераційному періоді з 10.03.72 по 22.03.72 проведено курс R- терапії в сумарній дозі 5505 р. 13.06.72 контроль. огляд хворої в ЖООД. У хворої виявлено метастази в лімфовузлах шиї, в ділянці післяопераційного рубця, виявлено справа в надключичній ділянці новоутворення до 3 см. в діаметрі, щільне, нерухоме, проведена пункція – цитологія – елементи злоякісної пухлини. Проведена R – графія черепа – патологічних змін не виявлено. Хвора отримала 2 курси лікування амітозином по 1 мл. в/м №15 з місячною перервою. 21.01.75 контроль. огляд хворої.

Mts в правій надключичній ділянці не виявлено, периферичні лімфовузли не збільшені. Хворій проведена R – графія черепа. В ділянці лобної і потиличної кісток виявлено вогнища деструкції з нечіткими краями в діаметрі до 0.4 см. Заключення: метастази в лобну і потиличну кістки. Проведено 3 – й курс лікування амітозином по 1 мл. в/м №15. 18.09.75 контрольна R – графія черепа, рентгенкартина попередня від 18.09.75. З 05.10.75 хвора отримала 4 – й курс лікування амітозином № 15 по 1 мл. в/м. В 1976 р. хвора отримала 5 – й курс лікування амітозином № 10 в/м. по 1 мл. В 1977, 1978 , 1979, 1980 рр. хвора також отримувала курси лікування амітозином в/м по 1 мл. № 10. 25.07.83 проведено контрольне рентгенологічне дообстеження: R - графія ОГК і черепа. Патологічних змін не виявлено. 30.03.84 контроль. огляд. Даних за рецидив і Mts ураження не виявлено. Проведено рентгенологічне дообстеження хворої. Хвора продовжує лікування амітозином профілактично 1 раз в 2 роки по 1 мл. в/м №10, фітотерапію. 22.01.00 контроль. огляд хворої в ЖООД. Даних за рецидив, Mts не виявлено. Хвора продовжує фітотерапію.

* * *

Хвора Х. 1925 р. н. Амб. карта № 3048. В ЖООД на "Д" обліку знах. з 1969 року з приводу раку яйників Т₄N₂Мо. В червні 1969 року в ООД виконане оперативне лікування - паліативна ампутація матки з придатками. Під час операції виявлено проростання пухлини в сечовий міхур по всій задній стінці. ПГ № 3617 від 03.07.1969 р. залозистий рак. В післяопераційному періоді хвора отримала 4 курси лікування "Амітозином" по 1 мл N10 через день з місячними перервами. При контрольному огляді хворої, після проведення курсів лікування, клінічних даних за поновлення росту пухлин і метастатичного ураження не виявлено. Щорічно хвора проходила диспансерний огляд у гінеколога в ЖООД, а також в ТМО по місцю проживання. В квітні 1996 року у хворої з'явилися болі в верхніх відділах черевної порожнини, наявність періодично у стільці темної крові, хвора втратила у вазі, з'явилося головокружіння, поганий апетит. В ТМО хвора обстежена ендоскопічно: поліп шлунку великих розмірів з ділянками розпаду і кровотечі. Проведена консервативна противоанемічна терапія. 26.03.1996 р. хвора направлена в ООД на подальше лікування. 03.04.1996 р. хвора обстежена ендоскопічно: в ділянці тіла шлунку по великій кривизні екзофітне бугристе новоутворення до 8 см з нерівною поверхнею, ділянкою розпаду в центрі. ПГ № 383 - залозистий рак. Заклучення: рак тіла шлунку.

Після проведення передопераційної підготовки і дообстеження хворої 17.04.1996 р. виконане оперативне лікування: гастротомія, поліпектомія з резекцією стінки шлунку, ушивання стінки шлунку. Під час оперативного втручання при ревізії черевної порожнини виявлено по задній стінці сечового міхура рубець розмірами 1x7 см. В ділянці воріт печінки метастатичні вузли різні за розміром з проростанням в Truncus ciliacus. Післяопераційна ПГ N3267-72 від 23.04.1996 р.: залозистий рак. В післяопераційному періоді ускладнень у хворої не було. Хворій проведено курс лікування амітозином N10 по

1 мл в/в. Через місяць в ТМО проведено другий курс лікування амітозином в тій же дозі. 13.02.1997 р. при контрольному огляді хворої в ЖООД проведено ультразвукове і ендоскопічне дообстеження. Даних за поновлення росту і метастатичне ураження не виявлено. В 1998-2000 рр. при контрольних оглядах хворої даних за рецидив захворювання не виявлено. Хвора продовжує курс фітотерапії.

* * *

Хвора Ю. 1966 р.н. Амб. карта № 10332. На "Д" обліку знаходиться в ЖООД з 23.11.90 року з діагнозом: рак щитовидної залози Т₃Н₂Мо. 23.11.1990 р. в УКНДІ Ендокринології м.Києва проведено оперативне лікування - тотальна струмектомія. ПГ N857 - фолікулярнососочковий рак. 20.12.1990 р. хвора направлена в ООД на подальше лікування. При огляді хворої в ділянці післяопераційного рубця виявлено метастатичні вузли до 2x1 см в діаметрі, тверді, в лівій надключичній ділянці - новоутворення 6x4 см в розмірі, тверде, нерухоме. При пункційному цитологічному дослідженні пухлини виявлені злякисні клітини. З 25.12.1990 р. по 22.01.1991 р. хворій проведено курс променевої терапії СОД 40 Гр. Після проведеної променевої терапії покращення не настало. Хвора направлена на повторне оперативне лікування в УКНДІОІР м.Києва. В березні 1991 р. проведено оперативне втручання - ревізія пухлини, перев'язка лівого грудного лімфатичного протоку. Новоутворення видалити було неможливо в зв'язку з проростанням в загальну сонну артерію. Післяопераційний діагноз: Са щитовидної залози, стан після комбінованого лікування. Ускладнення: Прогресування захворювання, метастаз в ліву надключичну ділянку. Больовий синдром. Інтоксикація. Клінічна група 1У. Хворій призначено симптоматичне лікування з використанням наркотичних препаратів в ТМО по місцю проживання. З 16.04.91 р. хвора отримала 1- й курс лікування амітозином N15 по 1 мл через день в\м. 23.07.1991 р. - контрольний огляд хворої в ЖООД. Хвору турбують незначні болі в ділянці новоутворення. Метастаз в лівій надключичній ділянці зменшився в розмірі. Хворій проведено другий курс лікування амітозином в попередній дозі. 05.11.1991 р. хвора оглянута онкохірургом ЖООД. Особливих скарг хвора не пред'являє. В лівій надключичній ділянці пухлина не пальпується, виражений фіброз м'яких тканин в цій ділянці. Хвора отримує третій курс лікування амітозином в\м №10 по 1мл., через 6 місяців - четвертий курс лікування в попередніх дозах препарату. Після цього хвора отримала ще два профілактичних курси лікування амітозином. В ЖООД 1 раз на рік проводиться УЗД (ультразвукове дослідження) шиї. Патологічних змін не виявлено, регіонарні лімфатичні вузли не збільшені. 03.08.2000 р. контрольний огляд хворої в ЖООД. Даних за рецидив, Mts не виявлено, проведена комп'ютерна томографія голови та шиї. Хвора продовжує лікування: замісну гормонотерапію, фітотерапію.

* * *

Хворий Л. 1948 р.н. Амб. карта N 2946 з 15.06.92 р. знах. на обліку з Дз: Са шлунку Т₃НхМо 21.06.92 р. проведено оперативне лікування – Гастректомія. П.Г. N7329 – низькодиференційований Са. У зв'язку з тим, що у хворого одна нирка, курси ПХТ не проводились. Хворий отримав 4 курси лікування амітозином N10 в/в по 1 мл через день, курси проводились з інтервалом 6 місяців. При контрольних оглядах та дообстеженні х-го даних за рецидив та Mts не виявлено .

* * *

Хвора К. 1980 р.н. Амб.карта N 2112 на обліку знах. З 1996 р з Дз: Рецидив меланоми шкіри голови Т₃НхМо. Оперована в ТМО у серпні 1996 р. З 30.10. по 17.12 1996 р проведено комбіноване лікування в ЖООД: предопераційний інтенсивний курс ПТ (СОД 20Гр). 01.11.96 р. операція – видалення новоутворення з пластикою вільним лоскутом. ПГ N10161-64 – меланома III-IV рівень інвазії по Кларку. В післяопераційному періоді хвора

отримала 3 курси ПХТ. 22.09.97 р. при контрольному огляді хворої виявлено множинні новоутворення темно-коричневого кольору в ділянках шкіри шиї, грудної клітки, голови. Під в/в знеболенням проведено видалення новоутворень. ПП N4426-27 – вогнещевий меланоз, меланома I рівень інвазії. Проведено I курс лікування амітозином N 10 по 1 мл. Через місяць проведено повторний курс лікування в тій же дозі. 16.04.99р. при контрольному огляді хворої виявлено меланоз шкіри нижньої кінцівки, черевної стінки, спини, грудної клітки, голови. 19.04.99 р. хвора консультована у УКНДІО м. Києва д.м.н. Коровіним І.С. Рекомендовано провести паліативний курс близькофокусної рентгентерапії + місцево (МХТ) метотрексат по 5 мг, на курс 100 мг, курс імунотерапії лафероном 30 млн. Хворій проведено курс лікування: на вогнища хвора отримала СОД 10956 р, метотрексат 100 мг, лаферон 30 млн. 08.10.99 р. Контрольний огляд хворої в ЖООД. Виявлено меланоз шкіри нижньої кінцівки, черевної стінки, спини, грудної клітки, голови в розмірі до 0.3 – 0.4 см. Хвора отримала III курс лікування амітозином. Через місяць проведено IV курс лікування амітозином № 10 в/в по 1 мл. 20.03.2000р. контроль огляд хворої – даних за очаговий меланоз, метастазування не виявлено. Хвора продовжує лікування – амітозином, фітотерапію.

* * *

Хворий К. 1937 р.н. Амб.карта N 9900111 знаходиться на “Д” обліку з 16.04.98 р. з Д-з: рецидив меланоми шкіри лівого плеча кл. гр. II. В ТМО №1 01.03.98 р. Проведена операція – видалення новоутворення лівого плеча під місцевим знеболенням. П.Г. меланома III-IV рівень інвазії по Кларку від 09.03.98 р. З 16.04.1998 р. В ЖООД проведено комбіноване лікування: оперативне лікування – видалення післяопераційного рубця широко в границях здорових тканин. В післяопераційному періоді проведено курс лікування амітозином по 1 мл. в/в № 10. У зв’язку з Mts – враженням в шкіру лівого передпліччя проведено 2-й курс лікування амітозином в попередньому дозуванні, Mts при контрольному огляді не виявлено. З 16.10.98 по 30.10.98 р. 3-й курс лікування амітозином по 1 мл. в/в № 10. Хворий щорічно проходить контрольний огляд в ЖООД. Дообстеження. В певний час даних за рецидив, Mts не виявлено. Хворий продовжує фітотерапію.

* * *

Хворий П. 1933 р.н. Амб.карта N 1134. На “Д” обліку з 24.12.98 р. з Дз: рецидив Са нижньої губи кл. гр II. В м. Дрогобичі в 1998 р. проведено курс близькофокусної R – терапії в сумарній дозі 7684 р. 24.12.98 р. хворий звернувся в ЖООД у зв’язку з прогресуванням захворювання.. в ділянці нижньої губи, кута рота новоутворення з неприємним запахом, нерухоме, в підщелепній ділянці Mts вузол до 3 см. в розмірі, нерухомий. Проведена пункційна біопсія. Цитологія № 10832 від 24.12.98 р. проскоклітинний ороговіваючий Са. Хворому проведено комбіноване лікування: курс променевої терапії в СОД 40 Гр з введенням інвазивно амітозину в пухлину № 15 по 1.5 мл. Після проведення лікування – регресія новоутворення і Mts вузла – 50%. Проведено оперативне лікування. Резекція нижньої губи з пластикою губи по Брунсу, операція Ванаха. П.Г. № 363 –66 променевої патоморфоз плоскоклітинного ороговіваючого Са від 26.01.99 р. Контрольний огляд хворого 31.07.2000 р. клінічних даних за рецидив, Mts ураження не виявлено. Хворий продовжує курс лікування амітозином, фітотерапію

* * *

Хворий П. 1954 р.н. Амб.карта N 2650. На “Д” обліку з 17.03.2000 р. з Дз: Са носоглотки гр. III кл. гр. II T₃N₁M₁ ускладнення: метастази в шийку зліва, метастатичний плеврит зліва. Інтоксикація. Дз: верифіковано цитологічно № 2895. Низькодиференційований Са носоглотки від 21.03.2000 р; № 3865. 69-71 комплекси клітин низькодиференційованого

залозистого Са (з плевральної порожнини) від 17.04.2000 р.; № 1103 – метастаз залозистого Са шиї від 21.03.2000 р. Хворий дообстежений в повному об'ємі: огляд лор-лікаря, R- графія ОГК, бронхоскопія, ЕФГС, МРТ – заключення лівобічний метастатичний плеврит, ураження лімфовузлів шиї зліва, носоглотки – Са. З 21.03. 2000 р. хворому проведено комбіноване лікування: курс променевої терапії на первинний осередок і Mts шиї в СОД 60 Гр. з 3-х тижневим переривом та курс лікування амітозином внутрішньоплеврально по 1 мл. через день № 10 і в/в № 5 по 1 мл. 25.07.2000 р. контрольний огляд хворого в ЖООД, даних за метастатичний плеврит не виявлено. Mts вузли шиї не пальпуються, локально новоутворення носоглотки розсмокталося. В певний час хворий отримує лікування амітозином .

* * *

Хворий С. 1930 р.н. Амб.карта N 4811 знаходиться на “Д”обліку з 01.06.2000 р. з Дз: Са нижньої губи. гр.ІІІ кл. гр. ІІ . T₃N₀M₀ . Цитологія № 5867 плоскоклітинний низькодиференційований Са. З 01.06.2000 р. проведено комбіноване лікування: курс променевої терапії СОД 40 Гр. і курс лікування амітозином (регіонарно – внутрішньоартеріально) № 10 по 1мл. 25.07.2004 р. контрольний огляд хворого, даних за ураження нижньої губи клінічно і цитологічно не виявлено. Хворий продовжує фітотерапію.

* * *

Хвора Т. 1940 р.н. Амб.карта N 1347 знаходиться на обліку з 17.08.95 р. з Дз: Меланома шкіри нижньої третини правої гомілки T₃N_xM₀. 18.08.95 р. проведено оперативне лікування – видалення новоутворення з пластикою рани вільним лоскутом. П.Г. N25624 - меланома ІІІ рівень інвазії по Кларку. 19.02.97 р. контроль огляд хворої: виявлено множинні метастази в шкіру і лімфовузли правої нижньої кінцівки. Проведено І курс лікування амітозином N 15 в/в по 1 мл через день. При контрольному огляді хворої через місяць регресія метастазів наступила на 50%. Хворій проведено ІІ курс лікування амітозином в попередній дозі препарату. Через місяць хвора отримала ІІІ курс лікування амітозином в попередній дозі. 03.08.98р. в ділянці гомілки і стегна залишилось 3 метастатичні вузла до 1 см в діаметрі, інші розсмоктались. 22.08.98 р. проведено кріодеструкцію з видаленням метастазів. Хворій проведено ІV курс лікування амітозином N 10 в/в. Хвора продовжує лікування – фітотерапію. В певний час даних за рецидив захворювання не має.

* * *

Хвора Ж. 1955 р.н. амб.карта N 7862 знах. На обліку з 05.10.95р. з Дз: Метастаз в шию без первинного осередку T₀N₂M₀. 04.10.95р. пункційна біопсія новоутворення – цитологія – метастаз залозистого Са. Проведено комбіноване лікування: предопераційний курс ПТ в СОД 40 Гр . 17.10.95р. операція – видалення новоутворення. ПГ N 9019-29 - фолікулярний Са від 23.10.95р. 29.02.96р. контроль огляд онкохірургом – виявлено метастазування в ділянці шиї справа. Проведено предопераційний курс ПТ СОД 40 Гр. 10.12.96р. операція – Крайля справа. ПГ N11426-33 – метастази фолікулярного Са в лімфовузли від 16.12.96р. При контрольному огляді хворої через 3 місяці виявлено метастатичне ураження лімфовузлів шиї зліва, що підтверджено цитологічно. Проведено 3 курси лікування амітозином з інтервалом через місяць N 10 по 1 мл через день. При контрольному огляді після третього курсу лікування метастазів в ділянці шиї не виявлено. Хвора дообстежена: УЗД, К,Т. 28.01.2000р. контроль огляд хворої даних за рецидив, метастазування не виявлено.

Хвора К. № амб.карти 13526 в ЖООДзнаходиться на „Д” обліку з 20000 року з діагнозом : ангіофібросаркома лівої скроневої д-ки кл. гр..2 , в 2000 році проведена паліативна операція – видалення новоутворення з п/о курсом променевої т-ї з СОД 40 Гр .в 2003 році хвора направлена В ЖООД після консультації в УКНДІО і Р м.Києва .Для проведення 3

курсів ПХТ у зв'язку з рецидивом та враженням скороневої кістки до 6 см .(данні КТ).хворій проведено 3 курси ПХТ (регіонарно) Після лікування –регресія новоутворення 20% .Після чого проведено 2 курса лікування амітозином по 250 мг на курс , 2004 рік – контрольний огляд хворої даних за рецидив не виявлено , контроль КТ голови дефект скроневої к-ки до 3 см .Хвора продовжує лікування.

При використанні Амітозину в лікуванні розповсюджених злоякісних пухлин голови та ший, метастатичному ураженні ший без первинного осередку (проліковано 60 хворих) ускладнень не спостерігалось.

Показник двохрічного виживання після проведення комбінованого лікування: променева терапія + поліхіміотерапія (1 група хворих) складав $(52,2 \pm 4,2)\%$, трьохрічного – $(47 \pm 5)\%$, п'ятирічного – $(40,2 \pm 5,2)\%$. Померли до року 8 (25%) хворих. Рецидив, метастази раку виявлено у 7 (22%) хворих, з них в термін від 6 міс.до 2 років.Показник двохрічного виживання після проведення комбінованого лікування: променева терапія +Амітозин (2 група) складав $(82,2 \pm 4,4)\%$, трьохрічного – $(70,1 \pm 5)\%$, п'ятирічного – $(50,3 \pm 5,4)\%$. Померли до року 4 (13,3%) хворих. Рецидив, метастази раку виявлено у 5 (8,1%) хворих, з них в термін від 8 міс.до 2 років.

ВИСНОВКИ.

1. Широке використання Амітозину в сучасному лікуванні онкохворих дасть змогу покращати віддалені результати виживання хворих всіх вікових груп.
2. Використання препарату в комбінованому лікуванні застерігає від виникнення негативних ускладнень. Для всебічного вивчення антибластичних речовин і їх похідних необхідно продовжити дослідження. Віддалені результати лікування підтверджують доцільність використання препарату в сучасному лікуванні онкохворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шалимов С.А., Кейсевич Л.В., Волченкова И.И. (1996) Механизм действия, свойства нового противоопухолевого химиопрепарата “полиплатилэн” и возможности его применения в смежных с онкологией областях. Клиническая хирургия, 6: 28-31.
2. Потопальский А.И., Петличная Л.И., Ивасивка С.В. (1989) Барбарис и его препараты в биологии и медицине. Киев: “Наукова думка”. с. 11-19, 114,115, 161-165.
3. Потопальский А.И. (1992) Препараты чистотела в биологии и медицине. Киев: “Наукова думка”. с.3-5, 125-137.
4. Потопальський А.І. (1994) Молекули здоров'я – у скарбниці природи // Тез.доп. І конгресу світової федерації українських фарм.товариств, Львів, 27-29 травня, с.316-317.
- 5.Гетьман Е.Е., Процьк В.С. (1999) Ближайшие и отдаленные результаты криохирургического лечения рака органов полости рта. Клиническая хирургия, 4: с.24.
6. Potopalsky A.I. (1993) Semisynthetic antitumor alkaloids derivatives as a antiviral and a potential anti-HIV preparatis // //Abstr.Grnh Intern.Conf.on Antiviral Res. April 25-30, Venice, Italy//Antiviral Res.,20 (Suppl.1), p.57
- 7.Лозюк Я.В. Потопальський А.І Лозюк Р.М. « Медикаментозна терапія и профілактика вірусних захворювань . м Львів 2003р ст. 108-131.
- 8.Ковальчук В.М. Гуля Б.М. Діагностика та лікування злоякісних новоутворень ший без первинного осередку. Матеріали науково практичної конференції «Медико-біологічні наслідки Чорнобильської катастрофи через 15 років» м. Житомир 2001р ст. 54-58.