

Крычок І.А., Губарева Г.О., Тащів Р.К., Титоренко І.Б., Алексик О.М., Лялькін С.А., Селюченко А.І.
ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ ПРИ ПОЛІХІМІОТЕРАПІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ ПРИ ПОЛІХІМІОТЕРАПІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ – Як спеціальні методи лікування, так і самі прояви онкологічного захворювання суттєво погіршують стан хворих на злоякісні новоутворення. З метою покращання якості життя онкологічних хворих необхідно застосовувати терапію супроводу спеціального лікування.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ – Как специальные методы лечения, так и проявления собственно онкологического заболевания значительно ухудшают состояние больного со злокачественным новообразованием. С целью улучшения качества жизни онкологических больных необходимо применение терапии сопровождения специального лечения.

THE SUPPORTIVE THERAPY IN THE POLYCHEMOTHERAPY OF NEOPLASMS – Special methods of treatment as well as symptoms of oncologic diseases usually make quality of patient's life worse. For improving the quality of patient's life it is necessary to use supportive medicine during special treatment.

Ключові слова: онкологія, терапія супроводу.

Ключевые слова: онкология, терапия сопровождения.

Key words: oncology, supportive medicine.

Злоякісні новоутворення займають провідне місце в структурі захворюваності та смертності населення всього світу. Загальні світові показники захворюваності на злоякісні новоутворення неухильно ростуть. За даними Національного канцер-реєстру України, в 2007 році кількість первинних хворих на рак склала 162572 особи, а показник захворюваності дорівнював 331,6 випадків на 100000 населення [1].

Підвищення ефективності лікування онкологічних хворих – одне з пріоритетних напрямків розвитку охорони здоров'я в усьому світі.

На сучасному етапі розвитку онкології комплексне та комбіноване лікування займають провідне місце в боротьбі із злоякісними новоутвореннями.

Поряд з протипухлинною терапією в досягненні та збереженні позитивних результатів лікування онкологічних хворих важливу роль відіграє своєчасно використана та адекватна терапія супроводу, або, як називають "підтримуюча терапія". Терапія супроводу направлена на попередження, зниження ступеня або усунення ускладнень протипухлинної терапії, що сприяє покращанню якості життя та загального стану хворих на злоякісні новоутворення.

При проведенні хіміотерапії у онкологічних хворих найчастіше спостерігається порушення гемопоєзу. Тому використання ефективних засобів боротьби з порушеннями гемопоєзу є найактуальнішими. З метою профілактики та лікування глибоко та фебрильно нейтропенії, яка розвивається у понад 20 % хворих, необхідне застосування колонієстимулюючих факторів (КСФ) – граноцит, нейпоген тощо.

Анемічний синдром, як наслідок хіміотерапії, можна розділити на дві групи: 1) що розвивається в результаті пригнічення кровотворення, 2) як наслідок важкого геморагічного синдрому. Активна цитостатична терапія не викликає повно зупинки еритропоєзу, разом з тим є сильним додатковим чинником анемізації цих пацієнтів. Основною терапією анемії при злоякісному новоутворенні на сьогодні є призначення еритропоєтину [2], проведення замісних трансфузій еритроцитарно маси.

Тромбоцитопенія (зменшення кількості тромбоцитів нижче $150 \times 10^9/\text{л}$) під час проведення хіміотерапії виникає як в результаті зниженої продукції тромбоцитів, так і підвищеного їх руйнування [3]. Мішенню для дії цитостатиків є клітини-попередники тромбоцитопоезу. Перш за все лікарські засоби, що можуть призвести до тромбоцитопенії чи порушувати функцію тромбоцитів, повинні бути

відмінені, якщо можливо, або замінені аналогами. У випадках вираженої тромбоцитопенії доцільна трансфузія тромбоцитів.

Тромбоемболічні ускладнення (венозні, артеріальні тромбоемболії та синдром ДВЗ) посідають друге місце серед причин смертності у хворих онкологічного профілю. При проведенні хіміотерапії цитостатики руйнують пухлинні клітини, що призводить до виходу прокоагуляційних субстанцій у кровотік. Окрім цього, хіміопрепарати пошкоджують ендотелій судин, що супроводжується зниженням продукції антикоагулянтів і звільненням таких субендотеліальних структур, як колагену та еластину, які активують тромбоцити і білки згортання крові. В основі неспецифічних методів лежить зменшення об'єму периферичного венозного русла і підвищення тону мускулатури (електростимуляція м'язів гомілки, х еластичне бинтування, пневмокомпресія). До специфічних методів належить медикаментозна профілактика, де широко використовують антикоагулянти прямо (гепарини, гірудин, синтетичні антитромбіни) і непрямо (антивітаміни К – варфарин, кумарин) дії, низькомолекулярні декстрини і дезагреганти (трентал, курантил, ацетилсаліцилова кислота, дипіридамол) [4]. У зв'язку з недоліками гепарину, широко популярності набули його низькомолекулярні похідні – еноксапарин, надропарин, дальтепарин, беміпарин.

У пацієнтів, що отримують хіміотерапію, ризик виникнення важкої інфекції внаслідок нейтропенії значно вище, ніж у хворих, що знаходяться на іншому лікуванні. По-друге, залежно від локалізації пухлини можуть порушуватися сечовивідання, нормальна моторика шлунково-кишкового тракту, легенева вентиляція за рахунок бронхообструкції, цілісність шкіри та слизових оболонок, що сприяє генералізації інфекції. Через те, що особливо важкий перебіг при нейтропенії має грамнегативна інфекція, а основний резервуар в організмі – це кишечник, доцільним є призначення антибіотиків, які активні відносно цієї групи мікроорганізмів. Перевагу надають фторхінолонам, в першу чергу ципрофлоксацину в таблетованій формі. Взагалі розроблено багато схем емпіричної антибіотикотерапії, але жодна з них не є універсальною. Пацієнти, що мають низький ризик ускладнень, можуть отримувати антибіотики *per os*, наприклад амоксицилін/клавулонат + ципрофлоксацин. При цьому оцінюється, чи є показання до призначення ванкомицину. При відсутності показань до ванкомицину можна застосувати β -лактамний антибіотик з антисиньогнійною активністю як монотерапію або в сполученні з аміноглікозидом. При наявності показань до ванкомицину він комбінується з β -лактамом із антисиньогнійною активністю (+/- аміноглікозид). Якщо зберігається підвищена температура тіла, треба продовжувати діагностичний пошук і одночасно призначати антибіотики, що діють на збудників, що не чутливі до застосованих препаратів. Треба оцінити можливість інфікування аспергілою, не чутливою до флуконазолу, хламідією, мікоплазмою, пневмоцистою, цитомегаловірусом.

Останнім часом збільшилася захворюваність на системні мікози, що спонукало шукати шляхи профілактики цих інфекцій. У численних дослідженнях продемонстровано зниження частоти інвазивних інфекцій грибами роду *Candida* при профілактичному використанні флуконазолу й інших протигрибкових препаратів [5]. За умови інвазивного аспергильозу в анамнезі профілактику слід проводити амфотерицином.

При імундепресії після агресивно хіміотерапі та при лікуванні моноклональними антитілами (алетузумаб) може відбуватися реактивація деяких вірусів (простого герпесу, *H. Zoster*, цитомегаловірусу). Призначення ацикловіру попереджає розвиток інфекції, що викликана вірусом.

Під час проведення хіміотерапі у більшості хворих виникає нудота та блювання, внаслідок чого розвиваються дегідратація та порушення водно-електролітної рівноваги. В таких випадках, враховуючи різноманітний механізм розвитку блювотного рефлексу, доцільно застосовувати різні фармакологічні групи препаратів, тобто нейролептики, холіноміметики, антигістамінні препарати тощо. В даний час в клінічній практиці широко використовують три препарати групи антагоністів 5-НТЗ-рецепторів: гранісетрон (китрил), ондасетрон (зофран, латран) і тропісетрон (навобан). Як протиблювотні засоби широко застосовують також кортикостероїди, здатні підвищити ефективність останніх на 25-30 %.

Кардіотоксичність виникає, в основному, при лікуванні антрациклінами, рідше при використанні інших цитостатиків: циклофосфамід, етопозид, паклітаксел, герцептин. Додатковими факторами ризику виникнення кардіотоксичності є вік старше 60 років, наявність серцево-судинної патології, опромінення легень або середостіння в анамнезі. Основним засобом профілактики є додержання граничноприпустимих сумарних доз препарату (доксорубіцин 550 мг/м², епірубіцин – 1000 мг/м²). Можливість підвищення кардіотоксичності повинно бути враховано при комбінованій хіміотерапі. Препаратом, що використовується для попередження кардіотоксичності антрациклінів, є кардіоксан.

Найбільш пульмотоксичним препаратом є блеоміцин. Додатковими факторами ризику є літній вік, супутня легенева патологія, одночасна або послідовна променева та цитостатична терапія. З метою попередження цього ускладнення для ряду препаратів небажано перевищувати рекомендовані сумарні дози: блеоміцин – 330 мг/м², кармустиїн – 1000 мг/м², мітоміцин – 250 мг/м².

Більшість цитостатиків виділяється нирками, деякі з них (тіотейф, метотрексат, блеоміцин, цисплатин) метаболізуються в них. Для профілактики та лікування ниркової токсичності створюють стан форсованого діурезу. При застосуванні циклофосфаміду у високих дозах можливе виникнення геморагічного циститу, для профілактики якого рекомендують призначати адекватну кількість рідини та уропротектори (уромітексан).

Гепатотоксичні реакції можуть спостерігатися при використанні практично всіх груп цитостатиків. Лікування гепатотоксичності відповідає дієтологічним принципам та фармакотерапі гепатитів.

Нейротоксичність є одним з системних специфічних ускладнень протипухлинної терапії, яка характерна не лише для давно застосовуваних, а і для найбільш сучасних препаратів. Нейротоксичність характерна для похідних платини (цисплатин, оксалиплатин), таксанів (паклітаксел, доцетаксел), вінкаалкалоїдів (вінкристин, вінорельбін), метотрексату, іфосфаміду, L-аспарагінази. Цисплатин, паклітаксел, вінкрисдин, іфосфамід і метотрексат можуть викликати незворотні неврологічні порушення. Симптоматичне лікування включає ноотропні та судинні препарати, засоби, що покращують тканевий обмін, блокатори кальцієвих каналів. При болях варто призначати ненаркотичні анальгетики і антидепресанти [6]. При явищах центральної нейротоксичності за показаннями призначають кортикостероїди, протисудомні, психотропні, гіпотензивні і сечогінні препарати, а також β-блокатори. При своєчасно розпочатому коригуючому лікуванні симптоми нейротоксичності, як правило, зворотні.

Також одним із проявів токсичної дії хіміопрепаратів є загострення супутньої патології. Тому необхідна перед призначенням лікування обов'язкова консультація спеціалі-

ста, що спостерігає хворого з приводу супутньої патології щодо можливості проведення хіміотерапії та рекомендацій щодо лікування останньої.

У програмі ВООЗ одним із пріоритетних напрямків паліативно-додаткової онкологічної допомоги хворим є підвищення ефективності лікування хронічного болю. Найпоширеніший і безпечний метод лікування болю – фармакотерапія. Сучасна медицина має в своєму розпорядженні різноманітні методи лікування хронічного больового синдрому, вибір яких визначається характером і інтенсивністю болю, локалізацією пухлини і безліччю індивідуальних чинників. Принциповою основою фармакотерапії, за рекомендацією ВООЗ, становить призначення неінвазивних форм лікарських препаратів, підбір анальгетиків "по висхідній", тобто "по сходях", від слабкішого препарату до сильнішого, індивідуальний підбір доз анальгетиків, прийом "за годинами", а не "на вимогу" хворого.

Перша сходинка лікування хронічного болю слабо та середньо інтенсивності – застосування ненаркотичних анальгетиків. При слабкому болю призначають ацетилсаліцилову кислоту, парацетамол, саліцилати, численні анальгетики – антипіретики і нестероїдні протизапальні засоби. Побічні ефекти аспіріну добре відомі – вираженість шлунково-кишкової виразки, зниження згортання крові, алергічні реакції. До цих проявів найбільш схильні особи літнього віку. Парацетамол, на відміну від аспіріну, безпечний щодо побічних ефектів, проте у випадках застосування великих доз може розвиватися гепатотоксичність, що примушує обережно підходити до призначення хворим із порушенням функції печінки.

При посиленні болю до рівня помірного додатково призначають коденовмісні препарати (пенталгін, седалгін та ін.) або слабкі опіоїди: трамадол, промедол. Особливу популярність має трамадол. Найбільшою увагою заслуговує саме цей препарат через зручність його застосування, особливо в домашніх умовах, оскільки випускається у вигляді капсул, крапель, свічок і в ампулах. Препарат високоефективний при лікуванні болю середньої, іноді великої інтенсивності.

При сильному болю (друга сходинка) призначають синтетичний опіоїд бупренорфін (нопан, ендок). При використанні бупренорфіну в дозах понад добову у пацієнтів виявляється "ефект стелі", тобто збільшення дози препарату не зменшує біль, а лише посилює побічні ефекти. Для лікування сильного болю застосовують також сильні опіоїди (морфін, фентаніл). Механізми дії опіоїдів зумовлені здатністю зв'язуватися із специфічними опіоїдними рецепторами центрально нервової системи.

На 3-й сходинці (нестерпний біль) застосовують сильні опіоїди, які не мають "ефекту стелі". До них належать ін'єкційний розчин морфіну гідрохлориду та пігулки морфіну пролонговано дії, новий препарат фентанілу дюроезік. Опіоїдні анальгетики слід поєднувати з ад'ювантними засобами: периферичними анальгетиками, протисудомними препаратами, глюкокортикоїдами, антидепресантами, транквілізаторами. В процесі терапії хронічного больового синдрому ад'ювантні препарати застосовують для посилення дії анальгетиків.

Хворі, які пройшли радикальне лікування з приводу раку і не мають рецидивів та метастазів, а також серйозних функціональних порушень з боку внутрішніх органів, можуть направлятися на курорти, в санаторії (а інколи – і в будинки відпочинку) бажано в тій місцевості, де вони постійно проживають.

Слід уникати направлення вилікованих від пухлин хворих на південні курорти у весняно-літній період, перед усім через надмірну сонячну радіацію та неминучу акліматизацію, що в таких випадках шкідлива. Хворі на злоякісні пухлини в давніх стадіях не підлягають направленню на курорти, в санаторії та в будинки відпочинку.

Таким чином, терапія супроводу повинна бути спрямованою не тільки на профілактику та лікування ускладнень спеціально протипухлинно терапі, а бути комплексною і враховувати наявність супутньої патології, проявів само "хвороби" та реабілітаційні заходи. Такий підхід дозволить, якщо не подовжити життя онкологічного хворого, то значно підвищити його якість.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2006-2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічно служби: [Бюлетень національного канцер-реєст-

ру України] / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох та ін. – К.: Національний інститут раку, 2008. – № 9. – 100 с.

2. Жуков Н.В., Миненко С.В., Птушкин В.В. Рекордон в лечении анемий у онкологических больных. – Ж.Фарматека, 2008. – С. 54-59.

3. Румянцев А.Г., Агаренко В.А. Клінічна трансфузіологія. – М. – 1997.

4. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis/D. Scarvelis, P.S. Wells // CMAJ. – 2006. – Vol. 175, № 9. – P. 1087-1092. (Review. Erratum in: CMAJ. – 2007. – Vol. –177, № 11. – P. 1392.

5. Румянцев А.Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. – М. – 2006.

6. Левин О.С. Болевой синдром при полиневропатиях: подходы к лечению. Consilium medicum. – Т. 8. – № 12. – 2006.

УДК 615.28:539.211:616.62-006.6

Костюк О.Г.

РАЦІОНАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ ПРИ ПОВЕРХНЕВОМУ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

РАЦІОНАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ ПРИ ПОВЕРХНЕВОМУ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА – У роботі наводяться дані лікування 26 хворих на поверхневий рак сечового міхура при застосуванні хіміотерапі без доступу сечі у порожнину сечового міхура. Даний спосіб дав можливість значно скоротити кількість рецидивів пухлини у ранній післяопераційний період до одного року.

РАЦІОНАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ПОВЕРХНОСТНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ – В работе приводятся данные о лечении 26 пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря при применении химиотерапии без доступа мочи в полость мочевого пузыря. Данный способ дал возможность значительно сократить количество рецидивов опухоли в раннем послеоперационном периоде до одного года.

RATIONAL CHEMOTHERAPY OF SUPERFICIAL CANCER OF URINARY BLADDER – In-process cited data about treatment of 26 patients with superficial cancer of urinary bladder at application of chemotherapy without access of urine into the cavity of urinary bladder are represented. This method enabled to avoid relapse of tumors in an early period after operation to one year.

Ключові слова: поверхневий рак сечового міхура, лікування.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, лечение.

Key words: superficial cancer of urinary bladder, treatment.

ВСТУП За даним різних вітчизняних та зарубіжних авторів, рецидиви після ТУР (трансуретральна резекція) складають від 50 % до 80 %. Особливу увагу вченні всього світу сконцентрували на те, щоб не допустити повторних захворювань на поверхневий рак сечового міхура (ПРСМ), а саме: на підвищення дієвості внутрішньоміхурово хіміотерапі шляхом пошуку оптимальних термінів для інстиляцій, кількості введення хіміопрепаратів та тривалості х перебування у сечовому міхурі (СМ), зміненню фармакокінетики препаратів, підвищенню всмоктування препарату слизовою оболонкою СМ, комбінуванню декількох препаратів[2].

За даним літератури, імунотерапія вакциною БЦЖ залишається найбільш ефективним способом внутрішньоміхурово хіміотерапі, застосування яко при ПРСМ попереджає про рецидиви та прогресію пухлини [3,4,5]. Проведення дано терапі рекомендують особливо при високому ризику розвитку рецидиву папілярно пухлини T1 G3 та карциноми in situ [6]. Введення вакцини БЦЖ часто ускладнюється непередбаченими місцевими та загальними проявами, що обмежує застосування даного препарату.

З метою підвищення ефективності та зменшення ризику розвитку рецидиву в деяких дослідженнях рекомендують збільшити тривалість інстиляції. Такий підхід до лікування ПРСМ багатьма вченими був відхилений, тому що наслідком був гострий цистит зі всіма негативними про-

гнозами у майбутньому. Тому Європейська асоціація урологів при ПРСМ рекомендує ранню одноразову інстиляцію хіміотерапевтичного препарату протягом 6-ти год після ТУР, як терапія вибору при пухлинах високого ступеня ризику виникнення рецидиву, так як і початкова терапія при пухлинах низького ступеня [6].

Тривалість лікування на сьогодні є також предметом обговорення. Крім того, значну кількість робіт присвячено дилуції препарату в порожнині сечового міхура. Дане питання, на наш погляд, пов'язане з двома моментами: 1-й – з кожною хвилиною відбувається розведення протипухлинного препарату поступаючою сечею. Для зменшення розведення сечі запропоновано значну кількість методик, направлених на затримку секретів та ескреції сечі, проте всі вони є малоефективні, а деякі і небезпечні – концентрація сечі в кінцевому підсумку не є стабільною; 2-й – пацієнти повинні зберігати інстиляційний розчин у СМ максимально довго (не менше 1 год, що пов'язано з незручностями хворого). Загальновідомо, що зменшення концентрації препарату значно знижує його ефективність. Тому пошук нових способів у лікуванні ПРСМ є перспективним, а основне і необхідним.

Мета роботи: пропонується новий спосіб у лікуванні ПРСМ із завданням збереження постійно концентрації препарату в порожнині СМ шляхом виключення доступу сечі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Спосіб здійснюється двома шляхами: після відкрито операції на СМ та після ТУР [1].

Варіант 1. Після етапу "відкрито" резекції пухлини сечового міхура виконують катетеризацію сечоводів (правого і лівого) катетерами №6 на висоту 20-22 см (рівень мисок нирок). Катетери виводять через операційну рану назовні і залишають для евакуації сечі із нирок протягом 1 год, після чого отримують стан "сухого" сечового міхура. По дренажній трубці (надлонній чи уретральній) в міхур вводять протипухлинний препарат, розведений в 100 мл фізіологічного розчину. Після експозиції хіміотерапевтичного препарату протягом 1 год в сечовому міхурі, розчин евакуують із нього. Видаляють сечовідні катетери.

Варіант №2. Після закінчення етапу трансуретральної резекції пухлини сечового міхура, проводять катетеризацію сечоводів катетерами № 6 (правого і лівого) до рівня мисок нирок і катетери залишають. Резектоскоп видаляють. Паралельно сечовідним катетерам у сечовий міхур по уретрі вводять катетер Фолі №18 (20) і хворого переводять в палату, де після виключення ознак кровотечі вводять внут-