

**Štátne vedecké centrum
Imunologický ústav Ministerstva zdravotníctva Ruskej federácie**

**POLYOXIDONIUM
pri liečení onkologických ochorení**

Moskva - 2003

Použitie imunomodulátora Polyoxidonia v komplexnej terapii onkologických ochorení

Vladivostocká lekárska univerzita, Regionálne Centrum klinickej imunológie a alergiológie (Vladivostok, ŠVC Imunologického ústavu MZ RF Moskva)

Cieľom práce je zistenie možností používania imunomodulátora polyoxidonia (PO) v komplexnej terapii onkologických ochorení.

Tradičnými metódami liečenia nádorov je liečenie ožarovaním, cytostaticka chemoterapia, chirurgický zásah. Viaceré porovnávacie výskumy potvrdzujú existenciu imunodepresívneho vplyvu cytostatickej terapie pri liečení nádorov. V literatúre je dosť zhromaždených faktov o možnosti prognózovania výsledkov pri vykonaní cytostatickej terapie. Je možné povedať, že pacienti majú väčšie riziko zlej prognózy pri znížení imunologických ukazovateľov v priebehu, alebo po ukončení následnej kúry cytostatickej terapie v porovnaní s tými pacientmi, ktorí nemajú znížené imunologické ukazovatele.

Pri uskutočnení rádioterapie najčastejšími komplikáciami sú cytopenický syndróm a imunodeficitný stav.

Pri použití rádioterapie pred operačným zásahom s cieľom zmenšenia rozmerov nádoru sa najčastejšie vyvíjajú imunodepresívne stavy. Nie je možné nezobrať do úvahy fakt možného rozvoja imunodepresie po operačnom zásahu z dôvodov vplyvu preparátov pre narkózu, pre povrch rany, stres.

Pôsobenie chemických preparátov je spojené s poškodením cytomembrán alebo porušením metabolizmu nádorovej bunky. Do určitej miery toto pôsobenie sa šíri na bunky kostnej drene a imunitného systému. Najväčšie imunodepresívne pôsobenie majú Cyklofosfamid, Vinkristín, Metotrexát, Cytozínarabinozid. Vývoj cytopenického syndrómu môže byť podmienený tak bezprostredne cytotoxickým pôsobením na bunky kostnej drene, ako aj rozvojom supresorného vplyvu T - lymfocytov na systém krvotvorby.

Pri porovnávaní výsledkov liečenia malígnych nádorových ochorení, je možné vyčleniť skupinu nádorov, ktoré sú rezistentné na cytostatickú terapiu. To je napríklad melanom, rakovina obličky. Tieto nádory sú charakteristické vysokým stupňom malignity, tzn. že je pre nich charakteristický rýchly rast a skoré vytváranie metastáz.

Polyoxidonium má také farmakologické vlastnosti ako imunomodulačné a detoxikačné, čo umožňuje dosiahnuť dobré klinické a laboratórne ukazovatele pri použití tohoto preparátu pri liečení pacientov s rôznymi druhmi nádorov. Všetky nádory je možné formálne rozdeliť na tri skupiny:

1. nádory veľmi imunologicky citlivé (melanom, rakovina obličky a močového mechúra);
2. nádory stredne imunologicky citlivé (rakovina hrubého čreva, lymfom);
3. nádory málo imunologicky citlivé (rakovina prsníka, rakovina pľúc).

Na hodnotenie efektívnosti použitia PO boli použité metódy stanovenia parametrov bunkového a humorálneho článku imunity, ukazovatele periférnej krvi.

Výsledky a diskusia.

S prihliadnutím na rôznu imunologickú citlivosť nádorov, vplyv polyoxidonia sa používal rôznorodým spôsobom:

1. na odstránenie supresorného vplyvu T - lymfocytov na krvotvorný systém;
2. na zosilnenie pôsobenia chemických preparátov, hlavne pri liečení nádorov, rezistentných na cytostatickú terapiu;
3. na prevenciu vzdialeného metastázovania;
4. na prevenciu pooperačných komplikácií.

Pri liečení pacientov s veľmi imunologicky citlivými nádormi sa používali dve varianty použitia PO: a) v spojení s α -INF, kedy bolo cieľom nahromadenie endogénneho IL-2; b) v spojení s IL-2. Uskutočnenie kombinovanej terapie polyoxidonia s α -INF a IL-2 v 80% prípadov vyvolalo kladný efekt pri liečení pacientov s melanomom a rakovinou obličky, pri liečení ochorení, rezistentných na ožarovanie a chemoterapiu. Používali sa rekombinantné preparáty α -INF: Intron A, Roferon, Velferon, rekombinantný IL-2. Podávanie PO bolo prevážne i.v., v jednorázovej dávke 6 mg, s intervalom 2-3 dni, pri ťažkom stupni - každý deň. Nehľadiac na prítomnosť vzdialených metastáz u väčšiny pacientov (95%), častejšie do pľúc, mozgu, kostí sa podarilo dosiahnuť spomalenia rýchlosti metastázovania, nekrózy prvotného ohniska nádoru; v rade prípadov odstránenia vzdialených metastáz.

Treba zdôrazniť, že ožarovanie a chemoterapia v týchto prípadoch sa nevykonávala. To znamená, že u týchto pacientov neboli pozorované komplikácie, ktoré sú charakteristické pre tradičnú cytostatickú terapiu.

Používanie PO v spojení s chemickými preparátmi pri liečení strednej citlivosti nádorov umožňuje zosilniť pôsobenie cytostatík priamym aktivujúcim vplyvom polyoxidonia na bunky a funkcie imunitného systému. Pri pozorovaní skupiny pacientov s nádorom hrubého čreva, lymfomom sa podarilo dosiahnuť kvalitnejšie, dlhodobejšie remisie pri použití polyoxidonia a tradičných kúr polychemoterapie. Pri liečení týchto ochorení sa prevážne používajú také chemické preparáty, ako Cyklofosamid, Metotrexát, Vinkristín, Vinblastín, Fluorouracil, ktoré často vyvolávajú cytopenické toxické komplikácie. Všetci pacienti, ktorí dostávali polyoxidonium sa lepšie cítili; u 28% pacientov s diagnózou rakoviny hrubého čreva a u 48% pacientov s diagnózou lymfomu sa podarilo dosiahnuť remisie ochorenia.

Spojenie používania polyoxidonia a rádioterapie pri liečení nádorov citlivých na ožarovanie umožnilo rýchlejšie dosiahnuť kladný efekt. U pacientov v menšom merítku, v porovnaní s kontrolnou skupinou, bolo možné pozorovať cytopenické a imunodepresívne komplikácie. Všetci pacienti sa subjektívne cítili lepšie.

Použitie polyoxidonia v spojení s cytostatickou terapiou ako paliatívnej metódy pri inoperabilných a terminálnych stavoch bolo nasmerované na predĺženie a zlepšenie kvality života, pravdepodobne hlavne vďaka detoxikačnej vlastnosti preparátu.

Záver:

Uskutočnené sledovanie nám umožňuje hovoriť o možnosti použitia polyoxidonia pri korekcii imunologických porúch vznikajúcich na pozadí cytostatickej ožarovacej, chemickej terapie, interferonoterapie, stabilizácie bunkových membrán proti škodlivému pôsobeniu aktívnych voľných radikálov, ktoré vznikajú pri horeuvedených metódach liečenia; a takisto s cieľom detoxikácie.

Rozšírené formy rakoviny hrubého čreva

Mestská klinická nemocnica č. 2 (Moskva)

Do výskumu bolo zapojených 30 pacientov s rozšírenými formami rakoviny hrubého čreva, ktorí podstúpili paliatívne a relatívne radikálne operácie. U všetkých chorých bolo diagnostikované III.-IV. štádium ochorenia. Všetkým pacientom, okrem chirurgického liečenia sa takisto vykonávala aj chemoterapia 5-fluorouracilom po 500 mg/m² povrchu tela, intravenózne infúzne, každý druhý deň, až po celkovú dávku kúry 3-5 gramov (4-6 infúzií). Súbežne s chemoterapiou, počnúc druhou polovinou kúry, sa podával polyoxidonium podľa schémy 1 krát denne jednorázovo i.m. v prvej polovici dňa v priebehu 5 dní, dávka 6 mg. Kontrolná skupina dostávala placebo.

Hodnotenie bezpečnosti terapie. Ani v jednom prípade pri požití polyoxidonia neboli pozorované ani celkové ani lokálne vedľajšie reakcie.

Klinické hodnotenie efektívnosti terapie. U 8 pacientov zo 16 v základnej skupine, ktorí dostávali PO, bola rakovina konečníka, čo je prognosticky nepriaznivý príznak v porovnaní s lokalizáciou postihnutia častí hrubého čreva, ktoré sa nachádzajú vyššie. Iba u jedného chorého lokálne rozšírenie nádoru umožnilo ohodnotiť štádium ako T3, zatiaľ čo u ostatných 15 chorých lokálne postihnutie po operácií, bolo operačné hodnotenie ako T4. U 14 chorých boli zasiahnuté regionálne lymfatické uzliny a u 12 boli jednotlivé metastázy (u 13 chorých v pečeni, u jednej - v gastrocolic omentum). Všetci vyšetrení pacienti, ktorí dostávali PO patrili do III. a IV. klinickej skupiny podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO). To znamená, že vykonávaná terapia bola nasmerovaná hlavne nie na vyliečenie, ale na predĺženie a zlepšenie kvality života. Lekári a chorí pozorovali zmenu stavu a hodnotili uskutočňované liečenie podľa trojstupňovej škály (dobrý efekt, žiadny efekt, záporný efekt). V základnej skupine všetci chorí, ktorí dostávali PO konštatovali zlepšený subjektívny pocit, zvýšenú práceschopnosť, normalizáciu chuti do jedla. U 4 zo 16 chorých nebola žiadna zmena celkového stavu. Záporný efekt z terapie v základnej skupine nebol zaznamenaný ani v jednom prípade. V skupine, ktorá dostávala placebo 8 zo 14 chorých nekonštatovali žiadne zlepšenie subjektívneho pocitu v dôsledku terapie. Záporný efekt nebol konštatovaný ani v jednom prípade. Iba u 4 zo 14 chorých v tejto skupine bolo možné hovoriť o dočasnom zlepšení stavu a u ostatných 10 chorých sa stav nezmenil.

Vplyv terapie polyoxidonia na klinicko-hematologické parametre. Nebola pozorovaná podstatná zmena dynamiky parametrov celkového klinického a hematologického sledovania tak u chorých základnej ako aj u kontrolnej skupiny.

Vplyv terapie polyoxidonia na biochemické hematologické parametre. Nebol pozorovaný podstatný rozdiel v dynamike skúmaných biochemických ukazovateľov medzi chorými základnej a kontrolnej skupiny.

Vplyv terapie PO na parametre imunitného stavu. Zo 16 pacientov, ktorým povedľa podávania 5-fluorouracilu sme vykonávali terapiu PO, dynamika parametrov imunitného stavu bola kladná u 13 (81,2%), u 2 chorých (12,5%) nebola pozorovaná podstatná dynamika v parametroch imunitného stavu a u 1 (6,3%) bola záporná. Najvýraznejšie zvýšenie bolo pozorované v percentuálnom a absolútnom množstve CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ - lymfocytov periférnej krvi. Celkovo v skupine zostávalo stabilné množstvo imunoglobulínov v krvnom sére, percentuálne a absolútne množstvo B-lymfocytov a prirodzených killerov, ako aj funkčná aktivita neutrofilov periférnej krvi, ohodnotená v reakcii luminol-závislej chemiluminiscencie (LZChL). Nehľadiac na to, je treba poznamenať, že posledný parameter sa menil veľmi individuálne a pri vysokých hodnotách LZChL sa znižoval po terapii a pri znížených hodnotách sa zvyšoval. V tejto skupine u 12 chorých zo 16 boli vykonané aj dodatočné metódy sledovania; ako ohodnotenie funkčnej aktivity lymfocytov v ich reakcii blasttransformácie (RBZL) na mitogeny (fytohemaglutin) (PHA) i lipopolysacharid (LPS) a stanovenie aktivity prirodzených killerových buniek (NK- aktivita) podľa lýzy nádorových buniek-terčov K-562. Získané výsledky ukázali, že u 11 z 12 pacientov po terapii PO narastala proliferatívna odpoveď buniek na PHA a iba u jedného pacienta sa pozorovalo zníženie funkčnej aktivity lymfocytov v RBTL. Podstatnú dynamiku v NK- aktivite sme nepozorovali. U 5 chorých v tejto skupine zameraná funkčná aktivita fagocytujúcich buniek periférnej krvi v reakciách adhézie na plast, indukovaného testu regenerácie nitromodrého tetrazolu (NST-test), stanovenia množstva neenzymatických kationových bielkovín a aktivity myeloperoxidázy takisto nemala podstatnú dynamiku. V skupine chorých, ktorí dostávali povedľa chemoterapie placebo, dynamika parametrov imunitného stavu bola iná. U 10 zo 14 pacientov v tejto skupine, na pozadí vykonávania chemoterapie, bola zistená výrazne záporná dynamika sledovaných parametrov imunitného stavu a iba u 4 chorých boli ukazovatele relatívne stabilné. Maximálne sa znižoval absolútny a percentuálny obsah CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ - lymfocytov, funkčná aktivita neutrofilov periférnej krvi v reakcii LZChL. Obsah imunoglobulínov krvného séra sa podstatne nezmenil. V tejto skupine iba u 6 chorých bola skúmaná funkčná aktivita lymfocytov v RBTL a NK-aktivita; u všetkých šiestich pacientov bola zistená zreteľná záporná dynamika týchto parametrov. V kontrolnej skupine takisto u 12 pacientov zo 14 sa skúmala funkčná aktivita fagocytujúcich buniek periférnej krvi v uvedených reakciách. Pritom u 10 chorých z 12 bola zistená podstatná záporná dynamika, ktorá sa prejavovala v znížení adhézie, NST- testu, množstva neenzymatických kationových bielkovín a aktivity myeloperoxidázy. Výraznosť týchto porúch a ich spektrum bolo značne individuálne, avšak ich prítomnosť nepochybná.

Záver: Použitie polyoxidonia v kombinovanej terapii u onkologických chorých pri rozšírených formách rakoviny hrubého čreva je naprosto bezpečné. Ani v jednom prípade použitia polyoxidonia neboli pozorované ani celkové, ani lokálne vedľajšie alebo alergické reakcie spojené s použitím preparátu. Medzi chorými, ktorí dostávali polyoxidonium, subjektívny kladný efekt sme zaznamenali u 100% vyšetrených, zatiaľ čo v kontrolnej skupine - iba 42,9%, čo môže byť nepriamym príznakom schopnosti polyoxidonia znižovať vedľajšie efekty podávania cytostatík (nauzea, pálenie záhy, nestabilná stolica, celková slabosť atď.). Pri dynamickom skúmaní parametrov imunitného stavu v kontrolnej skupine prakticky všetky parametre klesali na pozadí chemoterapie u drvivej väčšiny pacientov, ale pri použití polyoxidonia tieto zostávali nie len stabilné, ale aj sa trochu zvyšovali. Pritom táto dynamika bola charakteristická aj pre funkčné parametre - najcitlivejších na vykonávanú

cytostatickú terapiu. Polyoxidonium v danom prípade vystupoval nie iba ako imunomodulátor, ale aj ako stimulátor imunity, dokonca nehladiac na súbežne vykonávanú imunopresívnu terapiu (chemoterapiu). Je dôležité poukázať na schopnosť polyoxidonia napomáhať imunoprotektornému a stimulujúcemu pôsobeniu nie iba na imunoregulačné (T-bunkové) a protinádorové (NK- bunky) články imunity, čo je nepochybne dôležité pre onkologickú patológiu, ale aj na fagocytujúce bunky. Tieto okolnosti môžu byť užitočné pri prevencii infekčných komplikácií, ktoré sa niekedy vyvíjajú na pozadí masívnej chemoterapie, zároveň aj dobrá znášanlivosť a úplná neprítomnosť vedľajších efektov robí použitie polyoxidonia v tejto oblasti perspektívnym.

Polyoxidonium v onkológii

Republikový onkologický dispenzar (Petrozavodsk)

V priebehu dvoch rokov bolo polyoxidoniom liečených 80 pacientov s rôznymi lokalizáciami onkologického procesu: chorí s rakovinou maternice - 28 osôb, nádor konečníka - 3 osoby, nádor prsníka - 27 osôb, nádor žalúdka - 4 osoby, nádor prostaty s nádorom pažeráka - 2 osoby, nádor krku - 3 osoby, IV. klinickej skupiny (generalizované formy nádorového procesu) - 9 osôb.

U všetkých chorých bolo diagnostikované IV. štádium ochorenia podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie. Liečebná kúra predstavovala od 5 do 30 injekcií. Vykonávaná terapia bola nasmerovaná na vyzdravenie, ako aj na predĺženie a zlepšenie kvality života. Okrem toho, používanie PO umožnilo, vo väčšine prípadov, neprerušovať polychemoterapiu a rádioterapiu v spojitosti s rozvojom ožarovacích reakcií a leukopénie.

Chorí konštatovali zlepšenie subjektívneho stavu, zvýšenie práceschopnosti, normalizáciu chuti do jedla, neprítomnosť nevoľnosti a zvracania. U pacientov IV. klinickej skupiny sa značne zlepšila kvalita života; mohli sa sami obslužiť, bez toho, aby „odchádzali do choroby“, zachovávali si psychickú stabilitu.

V súvislosti s preparátom dávame do pozornosti 2 kazuistiky:

1. Chorý D., 48 rokov. Diagnóza: Koloidná rakovina pečeneového ohybu hrubého čreva, st III T4 N 1 MO R 4 skomplikovaná nepriechodnosťou čriev. Výrazná kachexia. Operácia: cekostomia. Radikálna operácia - rozšírená hemikolektomia sprava.

V rannom pooperačnom období bola vykonaná polychemoterapia (vinkristín - 1,5 mg; fluorouracil - 3,0; kúra reoferonu - 3 mg každý druhý deň.

Použitím polyoxidonia sa nivelizovali nepriaznivé subjektívne komplikácie (nevoľnosť, zvracanie, slabosť, zimnica). Ďalej bol polyoxidonium podávaný po 6 mg 2x týždenne v priebehu 2 mesiacov.

Opakovaná hospitalizácia a vykonanie polychemoterapie (fluorouracil, reoferon) na pozadí stáleho podávania polyoxidonia (1 injekcia týždenne). Pri kontrole po roku - klinicky, röntgenologicky a podľa údajov ultrazvukového vyšetrenia nebol zistený postup ochorenia. Stav je vyhovujúci. Pacient si na nič nestážuje. Pribral na váhu 10 kg. Začal pracovať.

2. Chorá S. 48 rokov. Diagnóza: epidermoidná rakovina colli uteri st IV; mts v uteru a slabinových uzlinách. Spojená rádioterapia v komplexe s polyoxidoniom (prvé

tri mesiace - 6 mg 2 krát týždenne), potom v priebehu 6 mesiacov - 6 mg jedenkrát týždenne). Po roku je stav vyhovujúci. Nestťažuje si na nič. Klinicky nebol zistený postup choroby.

Naše skúsenosti ukazujú, že použitie polyoxidonia s cieľom imunokorekcie a detoxikácie podstatne zvyšujú efektívnosť terapie u onkologických pacientov tak v rannom štádiu (darí sa rýchlejšie dosiahnuť stabilizáciu procesu), ako aj pri generalizácií procesu (zlepšuje sa kvalita života). **Použitie polyoxidonia otvára perspektívy v liečení nádorov, ako aj pri vedení pacientov v terminálnom štádiu ochorenia, skvalitňuje a zlepšuje prežívanie.**