

Г.И. Максимьяк¹В.Е. Жильчук¹А.В. Жильчук¹Ю.И. Кудрявец²Л.И. Созонок¹А.Н. Николаенко³Е.М. Корнилина³

¹Ровенский областной онкологический диспансер, Ровно

²Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

³ООО «Эрбис», Киев, Украина

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, Эрбисол® Ультрафарм, химиотерапия, эффективность, токсичность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАФАРМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Цель: изучение эффективности применения препарата Эрбисол® Ультрафарм в комплексном лечении больных раком поджелудочной железы (РПЖ). **Объект и методы:** 88 пациентов с РПЖ стадии T2–4N0–1M0–1. 36 пациентам с механической обтурационной непроходимостью желчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки проведены хирургические вмешательства по показаниям. У всех пациентов применяли монокимиотерапию гемцитабином (1000 мг/м² внутривенно, 1-, 8-, 15-й день, 4 курса с интервалом 28 дней). Контрольная группа — 42 пациента, которым проводили только монокимиотерапию; основная — 46 больных, получавших химиотерапию (ХТ) и препарат Эрбисол® Ультрафарм. Последний вводили внутримышечно циклами по 7 дней: 5 дней — 2 раза в сутки (утром по 4 мл, вечером по 2 мл), 2 дня — 1 раз в сутки (вечером по 2 мл); всего 16 циклов: 12 — параллельно с ХТ, 4 — в восстановительные периоды. Спустя 2 мес после окончания ХТ проводили 2 курса поддержки и реабилитации препаратом Эрбисол® Ультрафарм. Использованы стандартные клинические, лабораторные и инструментальные методы ежемесячного обследования больных. Срок наблюдения — 1 год. Эффективность препарата оценивали, сравнивая уровни объективного ответа опухоли, продолжительность периода стабилизации заболевания и выживаемость пациентов, характеристики качества их жизни, параметры токсичности проведенной ХТ в контрольной и опытной группах. **Результаты:** включение препарата Эрбисол® Ультрафарм в базисную терапию способствовало улучшению клинической симптоматики, обеспечивало снижение последствий проводимой ХТ, содействовало уменьшению выраженности субъективных жалоб, улучшало качество жизни больных (индекс Карновского в основной группе: 67,8% — до лечения и 70,0% — в конце исследования, в контрольной группе — 67,9% и 60,0% соответственно). Отмечена частичная регрессия первичной опухоли у 39,1% пациентов в основной группе и у 19,1% — в контрольной ($p < 0,05$). В основной группе длительность стабилизации и общая выживаемость были существенно больше ($p < 0,05$), чем в контрольной. **Выводы:** применение препарата Эрбисол® Ультрафарм позволило повысить эффективность лечения и снизить токсичность ХТ больных РПЖ стадии T2–4N0–1M0–1.

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ), С25 — крайне тяжелое и неблагоприятное по прогнозу заболевание. Заболеваемость РПЖ ежегодно повышается. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC), в 2018 г. количество новых случаев заболевания РПЖ составило более 450 тыс. (2,5% всех случаев первичного рака), количество умерших от РПЖ — более 400 тыс. (4,5% общего числа умерших от рака). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения всего мира РПЖ занимает 14-е место, в структуре смертности — 8-е [1]. В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения Украины РПЖ находится, соответственно, на 9-м и 6-м месте у мужчин; у женщин РПЖ

не входит в число основных 10 нозологических форм рака в структуре заболеваемости, в структуре смертности занимает 9-е место. Заболеваемость РПЖ в Украине (грубый показатель) — 11,9, смертность — 9,8 на 100 тыс. населения [2].

По сравнению с другими формами рака, РПЖ трудно диагностируется на ранних стадиях; 80% случаев относятся к неоперабельному раку. До настоящего времени не разработан единый стандарт ведения пациентов с РПЖ. Единственным радикальным методом лечения больных РПЖ является полное хирургическое удаление опухоли или органа, которое обеспечивает 5-летнюю выживаемость у 24% больных, от рецидива этой болезни умирают 80% перенесших операцию пациентов. Введение в клиническую практику неoadъювантного подхода (предоперационная химио- и химиолучевая те-

рапия) позволяет расширить показания к операции. С целью повышения эффективности противоопухолевой терапии разрабатывают и применяют все более агрессивные схемы лучевого и химиотерапевтического лечения. Однако интенсификация основной терапии приводит к развитию выраженных токсических эффектов, функциональных нарушений в различных системах организма. Развившиеся осложнения, в свою очередь, препятствуют проведению основного лечения в оптимальном режиме [3]. На современном этапе значительное внимание уделяется терапии сопровождения, снижающей токсичность противоопухолевых химиопрепаратов и повышающей адаптационные и репаративные возможности организма, что повышает эффективность специального лечения и улучшает качество жизни пациентов [4].

На сегодня перспективным считается лекарственный препарат природного происхождения Эрбисол® Ультрафарм (ООО «Эрбис», Украина), который положительно зарекомендовал себя в комплексном лечении больных с различными злокачественными новообразованиями, повышая способность организма больного переносить агрессивное противоопухолевое лечение, корректируя показатели кровотока и иммунологической реактивности [5–9]. Основной иммуномодулирующий эффект препарата проявляется за счет активации макрофагов, НК-клеток и Т-киллеров, которые обладают высоким потенциалом в уничтожении аномальных клеток [10]. Эрбисол® Ультрафарм у больных с депрессией Т-клеточного звена иммунитета способствует нормализации уровня Т-лимфоцитов (Т-хелперов (Тх), цитотоксических Т-лимфоцитов); уменьшает активацию В-лимфоцитов; восстанавливает баланс цитокинов Тх1 и Тх2, способствует нормализации продукции цитокинов, активирующих клеточный иммунитет (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, фактора некроза опухоли, интерферонов), подавляет продукцию ИЛ-4, ИЛ-10 [11]. Следует отметить, что препарат Эрбисол® Ультрафарм обладает выраженным цитостатическим и цитотоксическим эффектами *in vitro* по отношению к опухолевым клеткам, а также противоопухолевой активностью у мышей с модельными опухолями; указанные эффекты сочетаются с благоприятным влиянием на нормальные клетки (лимфоциты, макрофаги, гепатоциты) в системе *in vitro* [12].

Целью работы было изучение эффективности применения препарата Эрбисол® Ультрафарм при химиотерапевтическом лечении больных РПЖ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 88 пациентов (38 женщин и 50 мужчин в возрасте от 30 до 75 лет, в среднем $53,3 \pm 3,5$ года), у которых был диагностирован РПЖ в стадии T2–4N0–1M0–1. Локализация опухолевого процесса в органе была разной: у 46 пациентов — в головке, у 32 — в теле и у 10 — в хво-

сте поджелудочной железы. Пациенты находились на лечении в Ровенском областном онкологическом диспансере в период 2011–2015 гг. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании и использование их биологических материалов в научных целях.

Характер лечения зависел от локализации опухолевого процесса и осложнений, возникших вследствие механической обтурационной непроходимости желчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки. 29 пациентов поступили в хирургическое отделение по поводу механической желтухи, в связи с которой в 23 случаях проведена операция наложения обходного билиодигестивного анастомоза, а в 6 случаях — эндоскопическое стентирование желчевыводящих путей. Вследствие стеноза двенадцатиперстной кишки, обусловленного опухолевым процессом, 7 пациентам проведено наложение гастроэнтероанастомоза с соустьем Брауна. Никому из включенных в исследование пациентов радикальное хирургическое лечение не проводили по причине нерезектабельности первичной опухоли или же отказа от предложенной с целью удаления опухоли операции.

Все пациенты были разделены на 2 группы, рандомизированные по возрасту, полу, локализации первичной опухоли, стадии заболевания, гистологической структуре опухоли, характеру оперативного вмешательства.

Контрольная группа — 42 пациента, которым проводили монокимиотерапию гемцитабином (1000 мг/м^2 внутривенно в 1-, 8-, 15-й день, 4 курса с интервалом 28 дней).

Основная группа — 46 больных, получивших монокимиотерапию гемцитабином в аналогичном режиме, на фоне которой проводилось лечение препаратом Эрбисол® Ультрафарм. Последний вводили внутримышечно циклами по 7 дней: в течение 5 дней — 2 раза в сутки (утром по 4 мл, вечером по 2 мл), в течение 2 дней — 1 раз в сутки (вечером по 2 мл). Каждый курс химиотерапии (ХТ) комбинировали с 4 циклами препарата Эрбисол® Ультрафарм, 3 из которых начинали в день введения гемцитабина (1-, 8- и 15-й), 4-й — во время восстановительного периода (22–28-й дни курса ХТ). Всего было проведено 16 циклов терапии препаратом Эрбисол® Ультрафарм: 12 циклов — параллельно с проведением ХТ, 4 цикла — в восстановительные периоды. Инъекции препарата Эрбисол® Ультрафарм делали на голодный желудок, то есть за 1–2 ч до еды или через 2–3 ч после.

Через 2 мес после окончания ХТ в комплексе с Эрбисол® Ультрафарм пациентам основной группы назначали следующий курс препарата Эрбисол® Ультрафарм продолжительностью 1 мес, а через 2 мес после его окончания — 2-й курс. С 180-го дня от начала лечения проводили 1-й курс, с 270-го дня — 2-й курс. Схема таких иммунотерапевтических курсов: 3 дня — 1 раз в сутки (вечером по 2 мл), 3 дня — 2 раза в сутки (утром и вечером

по 2 мл), 17 дней — 2 раза в сутки (утром по 4 мл, вечером по 2 мл), 3 дня — 2 раза в сутки (утром и вечером по 2 мл), 4 дня — 1 раз в сутки (вечером по 2 мл).

Пациенты обеих групп получали терапию сопровождения, направленную на облегчение абдоминальной боли и уменьшение анорексии, с применением спазмолитиков, анальгетиков, ферментных и гепатопротекторных препаратов.

Объективный осмотр пациентов, который включал измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела, осмотр слизистых оболочек и кожи, пальпацию и перкуссию живота, аускультацию сердца и легких, а также обследование стандартными клинико-лабораторными и инструментальными методами (клинико-лабораторное, сонографическое, эндоскопическое, рентгенологическое) проводили до лечения (Тс1, Тс2) и через каждые 28 дней (до начала очередного курса ХТ) в течение 4 мес, а после окончания ХТ — через каждые 30 дней на протяжении 12 мес от начала лечения. Общее состояние больных оценивали по шкале Карновского; степень токсичности ХТ — по шкале ВОЗ; болевые ощущения — с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Результаты проанализированы согласно требованиям ВОЗ и IARC и представлены в отчете клинических исследований (Разрешение ДЭЦ МЗ Украины на проведение клинических испытания № 408/КД от 26.05.2011 г.).

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики [13] с использованием стандартной программы «STATISTICA 8.0». Общую выживаемость (ОВ) больных анализировали методом Каплана — Мейера, достоверность различий между кривыми выживаемости определяли с помощью log-rank теста. Достоверность различий определяли, используя *t*-критерий Стьюдента. Статистически значимыми приняты различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Курсы ХТ были проведены всем больным в полном объеме, при этом токсичность цитостатика не выходила за пределы общеизвестных проявлений его побочного действия.

Анализ переносимости пациентами с РПЖ препарата Эрбисол® Ультрафарм показал следующее. Изучение показателей гемодинамики у пациентов обеих групп не выявило патологических изменений пульса, артериального давления, частоты сердечных сокращений; не обнаружено существенных изменений при аускультации сердца. На этапах наблюдения у пациентов обеих групп отмечены незначительные колебания перечисленных показателей, однако они не были признаны патологическими. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата Эрбисол® Ультрафарм на гемодинамику. Не было зафиксировано ни одного случая аллергической реакции. При исследовании общего анализа мочи существенных отклонений от нормативных показателей у больных до начала лечения, в его процессе

и после окончания исследования не выявлено. Отсутствие клинически значимых изменений данных показателей у больных основной группы свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата Эрбисол® Ультрафарм на функцию почек. В процессе лечения выявлены изменения показателей биохимического анализа крови, отражающие токсические эффекты ХТ: в контрольной группе отмечено увеличение доли пациентов с патологическими изменениями (повышением) уровней АлАТ, АсАТ, общего билирубина, креатинина. Показатели основной группы выходили за пределы нормы лишь в единичных случаях, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата Эрбисол® Ультрафарм на функцию печени и почек, а также о его детоксикационном эффекте.

Таким образом, переносимость препарата Эрбисол® Ультрафарм оценивалась как «хорошая»; побочные реакции, которые были выявлены у больных основной группы, не были связаны с его приемом, поэтому не требовалось отмены препарата.

Одним из наиболее общих побочных эффектов противоопухолевых препаратов является миелосупрессивное действие. При исследовании показателей общего анализа крови (ОАК) у больных контрольной группы на всех этапах наблюдения отмечали статистически существенное снижение уровня лейкоцитов ($с 6,00 \pm 0,30$ до $3,10 \pm 0,10 \cdot 10^9/л$), эритроцитов ($с 3,44 \pm 0,04$ до $3,14 \pm 0,02 \cdot 10^{12}/л$), гематокрита ($с 32,70 \pm 0,71$ до $29,80 \pm 0,32\%$), гемоглобина ($с 134,70 \pm 2,20$ до $114,50 \pm 3,70$ г/л), тромбоцитов ($с 243,20 \pm 19,80$ до $141,50 \pm 2,40 \cdot 10^9/л$). Изменение других показателей ОАК свидетельствует о протекающем патологическом процессе и негативном воздействии ХТ на кроветворную систему, но достоверных отличий относительно данных до лечения не выявлено.

В основной группе отмечено статистически существенное снижение только содержания лейкоцитов ($с 6,41 \pm 0,33$ до $4,98 \pm 0,25 \cdot 10^9/л$) и уменьшение на уровне тенденции количества тромбоцитов ($с 250,60 \pm 18,60$ до $206,70 \pm 19,90 \cdot 10^9/л$). Достоверных изменений остальных показателей не выявили, что свидетельствует о положительном эффекте принимаемого препарата (рис. 1). Колебания показателей ОАК у пациентов основной группы находились в основном в пределах физиологической нормы, а частота случаев миелосупрессивного эффекта ХТ была меньшей. Результатом проведения дополнительных реабилитационных курсов препаратом Эрбисол® Ультрафарм было достоверное увеличение (до исходного уровня) количества лейкоцитов и тромбоцитов, в то время как у пациентов контрольной группы эти показатели оставались сниженными на протяжении всего срока наблюдения.

Для оценки влияния препарата Эрбисол® Ультрафарм на кроветворение каждый из рассмотренных выше показателей был преобразован в категориальную переменную — «норма» или «не норма». Основы-

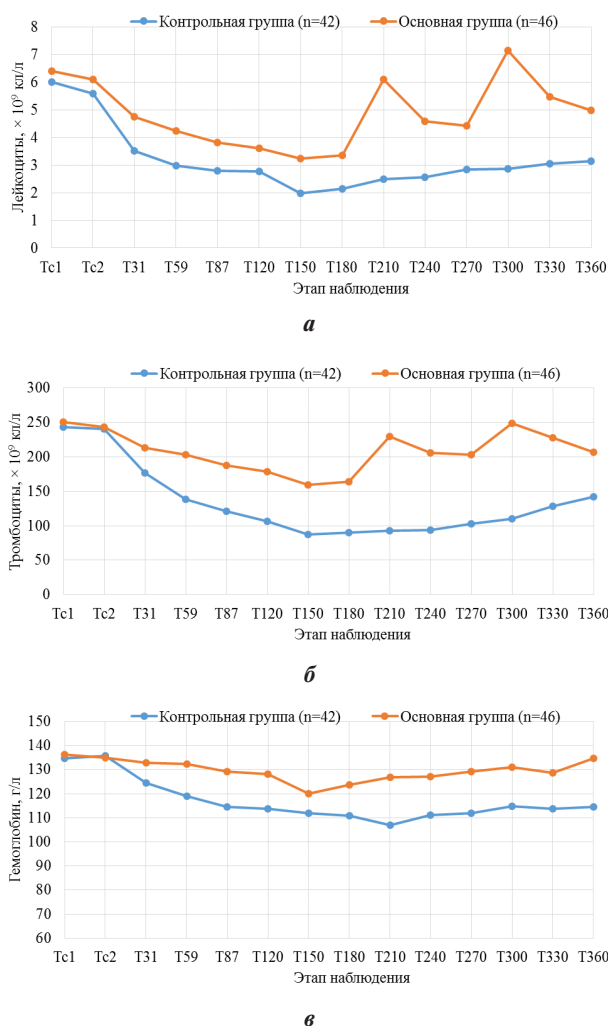


Рис. 1. Количество лейкоцитов (а), тромбоцитов (б), уровень гемоглобина (в) в крови пациентов с РПЖ в динамике исследования

ваясь на данных о нормальных либо патологических значениях данных ОАК (табл. 1), можно констатировать, что в процессе лечения в контрольной группе отмечена тенденция к увеличению количества пациентов, у которых анализируемые параметры вышли за пределы нормы. В основной группе такая тенденция имела менее выраженный характер, что свидетельствует о хорошей переносимости ХТ на фоне ис-

следуемого препарата и положительном влиянии последнего на кровотворение.

Основываясь на данных ультразвукового исследования (УЗИ)/компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, всех больных основной и контрольной групп после окончания лечения распределили по градациям предварительной оценки эффективности с учетом размеров опухолевых образований (табл. 2).

Полной регрессии опухоли не наблюдали ни в одном случае ни в контрольной, ни в основной группе больных. В ходе лечения у 39,1% пациентов основной группы была зафиксирована частичная регрессия опухоли, в контрольной группе — только у 19,1% больных ($p < 0,05$). Частота стабилизации заболевания в основной группе была на 12,1% выше, чем в контрольной, однако это различие статистически недостоверно. У 13,1% пациентов основной группы и 45,2% контрольной ($p < 0,05$) отмечено дальнейшее прогрессирование процесса за счет увеличения как размеров отдельных узлов, так и количества метастазов. Следует отметить, что применение препарата Эрбисол® Ультрафарм позволило получить положительный эффект, в том числе и у больных с IV стадией распространения процесса, у которых симптомы заболевания наиболее выражены. При проведении статистического анализа переменную эффективности преобразовывали в дихотомическую, при этом варианты а), б) и г) трактовались как «препарат эффективен», вариант в) — как «препарат не эффективен». Эффективным лечение было признано у 86,9% пациентов основной группы и 54,8% больных контрольной ($p < 0,05$).

Спустя 12 мес после начала лечения анализ результатов УЗИ/КТ показал, что у пациентов контрольной группы отмечалось увеличение размера поражения паренхимы опухолью (разница показателей до лечения и на момент окончания испытания) в отличие от пациентов основной группы, у которых наблюдалось снижение этой величины (табл. 3).

Назначение препарата Эрбисол® Ультрафарм позволило значительно уменьшить негативные последствия ХТ и добиться клинического улучшения с симптоматическим и объективным эффектом. У пациентов основной группы наблюдались более дли-

Таблица 1

Распределение больных с нормальными и патологическими значениями показателей ОАК в динамике лечения, n (%)

| Показатель | Норма | Визит (дни) | Контрольная группа | | Основная группа | |
|-----------------------------|--------------------------------------|-------------|--------------------|------------|-----------------|-----------|
| | | | Норма | Не норма | Норма | Не норма |
| Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л | 4,0–9,0 | T31 | 10 (23,8) | 32 (76,2) | 40 (87,0) | 6 (13,0) |
| | | T120 | 0 (0) | 37 (100,0) | 15 (32,6) | 31 (67,4) |
| | | T210 | 1 (5,0) | 19 (95,0) | 26 (59,1) | 18 (40,9) |
| | | T360 | 0 (0) | 4 (100,0) | 21 (91,3) | 2 (8,7) |
| Гемоглобин, г/л | Мужчины, 130–160 Женщины, 120–140 | T31 | 20 (47,6) | 22 (52,4) | 39 (84,8) | 7 (15,2) |
| | | T120 | 1 (2,7) | 36 (97,3) | 24 (52,2) | 22 (47,8) |
| | | T210 | 1 (5,0) | 19 (95,0) | 21 (47,7) | 23 (52,3) |
| | | T360 | 0 (0) | 4 (100,0) | 22 (95,7) | 1 (4,3) |
| Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л | 130–400 | T31 | 21 (50,0) | 21 (50,0) | 37 (80,4) | 9 (19,6) |
| | | T120 | 0 (0) | 37 (100,0) | 23 (50,0) | 23 (50,0) |
| | | T210 | 1 (5,0) | 19 (95,0) | 42 (95,5) | 2 (4,5) |
| | | T360 | 0 (0) | 4 (100,0) | 19 (82,6) | 4 (17,4) |

Распределение больных РПЖ по градациям предварительной оценки эффективности лечения, n (%)

| Градация | Контрольная группа (n = 42) | Основная группа (n = 46) |
|---|-----------------------------|--------------------------|
| а – полная регрессия (исчезновение опухолевых образований) | 0 (0) | 0 (0) |
| б – частичная регрессия (уменьшение суммы наибольших линейных размеров опухолевых образований хотя бы на 50%) | 8 (19,1) ¹ | 18 (39,1) |
| в – прогрессирование (увеличение суммы наибольших линейных размеров опухолевых образований хотя бы на 20%) | 19 (45,2) ¹ | 6 (13,1) |
| г – стабилизация (отсутствие достаточного уменьшения, чтобы оценить его как «частичная регрессия», и достаточного увеличения, чтобы оценить его как «прогрессирование») | 15 (35,7) | 22 (47,8) |

¹p < 0,05 по сравнению с основной группой.

Таблица 3

Данные инструментального обследования линейных размеров (см) опухоли у больных РПЖ в динамике исследования

| Метод диагностики | Контрольная группа (n = 42) | | | Основная группа (n = 46) | | |
|-------------------|-----------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|-----------------|---------------|
| | До лечения, а | Через 12 мес, б | Δ а–б, % | До лечения, а | Через 12 мес, б | Δ а–б, % |
| УЗИ | 4,97 ± 0,32 | 4,99 ± 0,65 | 0,464 ± 0,07 | 5,51 ± 0,43 | 5,45 ± 0,39 | -1,056 ± 0,15 |
| КТ | 4,74 ± 0,31 | 5,63 ± 0,42 | 0,887 ± 0,12 | 5,48 ± 0,45 | 4,38 ± 0,29 | -1,105 ± 0,32 |

Таблица 4

Длительность стабилизации болезни и продолжительность жизни (мес) больных РПЖ

| Критерии эффективности | Группа | M ± m | Минимум | Максимум |
|-------------------------|-------------|--------------------------|---------|----------|
| | | | | |
| | Основная | 7,45 ± 0,68 | 2,7 | 10,0 |
| Продолжительность жизни | Контрольная | 6,47 ± 0,75 ¹ | 2,0 | 11,0 |
| | Основная | 9,73 ± 0,69 | 5,2 | 11,9 |

¹p < 0,05 по сравнению с большими основной группы.

Таблица 5

Характеристика общего состояния больных РПЖ в динамике (по шкале Карновского), n (%)

| Оценка общего состояния больного, % | Контрольная группа | | Основная группа | |
|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| | Начало исследования (n = 42) | Окончание исследования (n = 4) | Начало исследования (n = 46) | Окончание исследования (n = 23) |
| 100 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 90 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 80 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2,2) | 6 (26,1) |
| 70 | 33 (78,6) | 0 (0) | 34 (73,9) | 11 (47,8) |
| 60 | 9 (21,4) | 4 (100) | 11 (23,9) | 6 (26,1) |
| M ± m | 67,9 ± 9,9 | 60,0 ± 8,9 | 67,8 ± 6,8 | 70,0 ± 9,7 |

тельные периоды стабилизации и увеличение продолжительности жизни (соответственно в 1,75 и 1,50 раза по сравнению с пациентами контрольной группы, p < 0,05) (табл. 4).

На момент окончания испытания в основной группе выжило 23 (50,0%) пациента, а в контрольной — 4 (9,5%) (рис. 2).

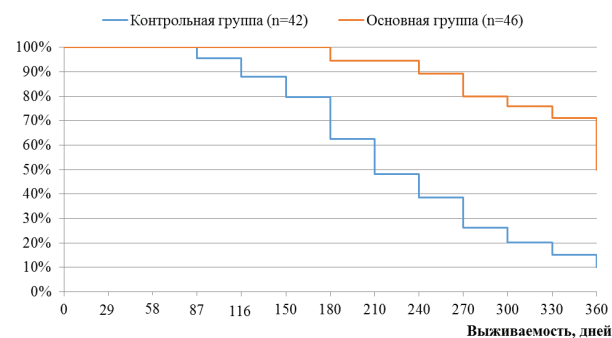


Рис. 2. ОВ пациентов с РПЖ контрольной и основной групп (анализ по методу Каплана — Мейера, log-rank тест: p = 0,0510, $\chi^2 = 5,86$; HR = 1,6)

Использование препарата Эрбисол® Ультрафарм в консервативном лечении больных РПЖ оказывало благоприятное влияние на субъективные симптомы заболевания у большинства пациентов, что

выражалось в снижении их интенсивности и частоты. Позитивная динамика субъективных симптомов наблюдалась через 5–7 дней после начала курса препарата и достигала максимума после его окончания. В основной группе отмечалось повышение индекса Карновского как минимум на 1–2 градации (табл. 5). У большинства больных контрольной группы индекс Карновского снижался и по окончании испытания у оставшихся в живых пациентов не превышал 60,0%.

Тяжесть состояния больных РПЖ оценивалась на основании ощущений пациентов по ВАШ, результаты представлены в табл. 6. У пациентов основной группы среднее арифметическое значение ВАШ снизилось с 2,08 балла на момент скрининга до 1,78 балла, у больных контрольной группы наблюдалось увеличение этого параметра с 2,04 балла до 3,0. В конце исследования самооценка состояния соответствовала средней тяжести заболевания у 50,0% пациентов контрольной группы и у 13,1% — основной.

Оценка эффективности препарата Эрбисол® Ультрафарм проводилась с учетом степени проявления токсичности ХТ по шкале ВОЗ (табл. 7). Побочные эффекты ХТ у больных основной группы отмечались реже и были менее выраженными. Ток-

Оценка тяжести состояния больных РПЖ по ВАШ, n (%)

| Оценка боли, баллы | Контрольная группа | | Основная группа | |
|--------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| | Начало исследования (n = 42) | Окончание исследования (n = 4) | Начало исследования (n = 46) | Окончание исследования (n = 23) |
| 0 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (21,7) |
| 1 | 16 (38,1) | 0 (0) | 15 (32,6) | 6 (26,1) |
| 2 | 13 (31,0) | 2 (50,0) | 18 (39,2) | 4 (17,4) |
| 3 | 8 (19,0) | 0 (0) | 7 (15,2) | 5 (21,7) |
| 4 | 5 (11,9) | 2 (50,0) | 6 (13,0) | 3 (13,1) |

Таблица 7

Оценка степени токсичности проведенного лечения больных РПЖ после окончания испытания (критерии СТСАЕ версия 4.03, 2010)

| Побочные явления | Степень токсичности (число больных) | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|----|----|-----|--------------------------|----|----|-----|
| | Контрольная группа (n = 42) | | | | Основная группа (n = 46) | | | |
| | 0 | I | II | III | 0 | I | II | III |
| Гематологическая токсичность, кровопотеря, инфекция, нарушение свертываемости крови | | | | | | | | |
| Гемоглобин, г/л | 27 | 12 | 3 | 0 | 34 | 7 | 5 | 0 |
| Лейкоциты, · 10 ⁹ /л | 0 | 9 | 19 | 14 | 7 | 22 | 17 | 0 |
| Гранулоциты, · 10 ⁹ /л | 29 | 9 | 4 | 0 | 35 | 8 | 3 | 0 |
| Тромбоциты, · 10 ⁹ /л | 18 | 11 | 8 | 5 | 40 | 2 | 1 | 3 |
| Кровопотеря | 40 | 2 | 0 | 0 | 46 | 0 | 0 | 0 |
| Инфекция | 39 | 3 | 0 | 0 | 45 | 1 | 0 | 0 |
| Поражение полости рта (стоматиты, в том числе инфекционные) | 40 | 2 | 0 | 0 | 43 | 3 | 0 | 0 |
| Гастроинтестинальная токсичность | | | | | | | | |
| Диарея | 37 | 2 | 3 | 0 | 42 | 3 | 1 | 0 |
| Запоры | 12 | 27 | 3 | 0 | 13 | 29 | 4 | 0 |
| Кардиоваскулярная токсичность | | | | | | | | |
| Нарушение сердечного ритма (аритмия) | 34 | 8 | 0 | 0 | 42 | 4 | 0 | 0 |
| Нарушение функции сердца | 31 | 11 | 0 | 0 | 42 | 4 | 0 | 0 |
| Перикардит | 42 | 0 | 0 | 0 | 46 | 0 | 0 | 0 |
| Нарушения со стороны мочеполовой системы | | | | | | | | |
| Протеинурия | 42 | 0 | 0 | 0 | 46 | 0 | 0 | 0 |
| Гематурия | 42 | 0 | 0 | 0 | 46 | 0 | 0 | 0 |
| Печеночная токсичность | | | | | | | | |
| АсАТ, АлАТ | 21 | 12 | 6 | 3 | 35 | 8 | 1 | 2 |
| Билирубин | 26 | 14 | 2 | 0 | 36 | 9 | 1 | 0 |
| Нейротоксичность | | | | | | | | |
| Нейротоксичность: состояние (головная боль, бессонница, настроение, изменение личности, нарушение слуха и зрения) | 33 | 9 | 0 | 0 | 35 | 10 | 1 | 0 |
| Периферические нейропатии | 35 | 7 | 0 | 0 | 38 | 8 | 0 | 0 |
| Гриппоподобный синдром, аллергия, кожные изменения | | | | | | | | |
| Лихорадка (в отсутствие инфекции) | 22 | 14 | 6 | 0 | 43 | 3 | 0 | 0 |
| Аллергия | 42 | 0 | 0 | 0 | 46 | 0 | 0 | 0 |
| Изменения кожи | 40 | 1 | 1 | 0 | 46 | 0 | 0 | 0 |
| Алопеция | 0 | 0 | 7 | 35 | 0 | 0 | 6 | 40 |
| Болевой синдром | | | | | | | | |
| Боль (связанная с различными видами токсичности, но не болезнью) | 42 | 0 | 0 | 0 | 46 | 0 | 0 | 0 |

сичность воздействия ХТ была в 1,5 раза меньшей в основной группе (средняя степень токсичности $0,309 \pm 0,078$ балла по сравнению с $0,460 \pm 0,102$ балла в контрольной группе). Применение препарата Эрбисол® Ультрафарм позволило уменьшить негативные последствия ХТ (проявления гематологической, гастроинтестинальной, печеночной токсичности, гриппоподобного синдрома), что способствовало улучшению качества жизни пациентов.

Таким образом, в данном исследовании не зафиксировано никаких серьезных побочных реакций при применении препарата Эрбисол® Ультрафарм. Ни один из исследуемых больных не приостановил лечение досрочно. Ни в одном случае не было зафиксировано аллергических реакций, значительных колебаний показателей гемодинамики. Пациенты не сообщали о жалобах во время введения препарата и непо-

средственно после него. Кожные покровы оставались чистыми, при аускультации не замечено негативной симптоматики, частота дыхания не менялась.

Включение препарата Эрбисол® Ультрафарм в базисную терапию больных РПЖ существенно уменьшало проявления синдрома интоксикации после проведенной ХТ, способствовало уменьшению выраженности субъективных жалоб, обеспечивало устранение негативного влияния противоопухолевой терапии, повышало качество жизни больных. Все побочные реакции у пациентов основной группы были незначительными, не нуждались в дополнительных мерах по их ликвидации, возникли вследствие проведения ХТ, а также характера течения основного заболевания. В основной группе частота проявления побочных реакций на фоне ХТ составила 87,0% против 95,2% в контрольной.

Эффективность терапии, включающей исследуемый препарат, можно считать превышающей результаты монокимиотерапии при сравнении главных переменных: воздействия на размеры первичной опухоли, длительность стабилизации процесса, продолжительности жизни, ОВ в течение 1 года наблюдения. Это позволяет предположить, что Эрбисол® Ультрафарм является не только препаратом сопровождения, снижающим частоту проявления побочных реакций, вызванных ХТ, но и весомым компонентом комплексной противоопухолевой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Переносимость препарата Эрбисол® Ультрафарм пациентами с РПЖ была оценена как «хорошая» у всех участников исследования. Негативных изменений со стороны основных гематологических и биохимических показателей не выявлено ни у одного пациента.

2. Применение препарата Эрбисол® Ультрафарм позволило повысить эффективность лечения больных РПЖ на фоне базисной терапии, что проявилось достоверным увеличением количества случаев частичной регрессии опухоли и стабилизации процесса, длительности стабилизации болезни и продолжительности жизни, общей выживаемости больных в течение года.

3. Применение препарата Эрбисол® Ультрафарм у больных с РПЖ приводило к улучшению показателей клинической симптоматики, уменьшению выраженности субъективных жалоб, существенно улучшало качество жизни больных.

4. Применение препарата Эрбисол® Ультрафарм обеспечивало снижение частоты проявления и степени отдельных видов токсичности ХТ и уменьшало выраженность синдрома интоксикации, что указывает на его эффективность в качестве препарата сопровождения при ХТ больных РПЖ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68** (6): 394–424.
2. Cancer in Ukraine, 2016–2017. Incidence, mortality, activities of oncological service. *Bull Natl Cancer Registry of Ukr*, Kyiv 2018; **19**: 136 p. (in Ukrainian).
3. Grinevich YuA. Immunotherapy in antitumor and antirecurrent treatment of cancer patients. *Doctor* 2003; **4**: 32–4 (in Russian).
4. Diwanay S, Gautam M, Patwardhan B. Cytoprotection and immunomodulation in cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer* 2004; **4** (6): 479–90.
5. Pischikov OK. Efficiency of Glutargin and Erbisol combination in treatment of patients with laryngeal cancer. *Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology* 2003; **6** (52): 206–12 (in Ukrainian).
6. Stepula VV, Kuznetsov OV, Martsinkovskaya NV. Use of Erbisol® on the background of the chemotherapy of patients with ovary cancer. *Oncology* 2004; **6** (3): 40 (in Russian).

7. Glavatskiy OYa, Danchuk SV, Khassan A, *et al.* Erbisol® Ultrapharm in the treatment of patients with prolonged growth of glioma tumors of the brain. *Farmakologiya ta Likarska Toksykologiya* 2010; **3** (16): 65–70 (in Ukrainian).

8. Maksimiak GI, Chyshkevich YuV, Smirnov GYu, *et al.* Clinical aspects of the use of Erbisol® medications in the complex therapy of solid tumors. *Oncology* 2010; **12** (3): 287–91 (in Russian).

9. Gladkiy AV. Use of Erbisol Ultrapharm in regional polychemotherapy of malignant tumors. *Zb Naukovykh Prats KMAPO* 2005; **14** (1): 202–8 (in Russian).

10. Nikolayenko AN. Pharmacological features of highly effective medications of new generation of «Erbisol» class. *Praktikuyuchiy Likar* 2010; **2** (7): 5–15 (in Russian).

11. Nikolayenko AN, Bazyka DA, Drannik GN, *et al.* Influence of Erbisol preparations on production of cytokines and expression of surface markers of cell blood in healthy donors and oncological patients. *Eurasian J Oncol* 2016; **4** (1): 79–89 (in Russian).

12. Nikolayenko AN, Cheremshenko NL, Dibenko GV, *et al.* Antitumor activity of drugs of the class «Erbisol» *in vitro* i *in vivo*. *Oncology* 2011; **13** (4): 2–6 (in Russian).

13. Chubenko AV, Babich PN, Lapach SN, *et al.* Principles of application of statistical methods in conducting clinical trials of medicinal products: Methodical Recommendations. *AVK Izdatel'skiy dom «Avitsenna»* 2003: 60 p. (in Russian).

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФАРМ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Г.І. Максим'як¹, В.Є. Жильчук¹,
А.В. Жильчук¹, Ю.І. Кудрявець², Л.І. Созонюк¹,
О.М. Ніколаєнко³, О.М. Корніліна³

¹Рівненський обласний онкологічний диспансер, Рівне

²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

³ТОВ «Ербіс», Київ, Україна

Резюме. Мета: вивчення ефективності застосування препарату Ербисол® Ультрафарм при комплексному лікуванні хворих на рак підшлункової залози (РПЗ). **Об'єкт і методи:** 88 пацієнтів з РПЗ в стадії захворювання T2–4N0–1M0–1. У 36 пацієнтів з механічною обтураційною непрохідністю жовчовивідних шляхів і дванадцятипалої кишки виконано хірургічні втручання за показаннями. У всіх пацієнтів проводили монокіміотерапію гемцитабіном (1000 мг/м² внутрішньом'язово, 1-, 8-, 15-й день, 4 курси з інтервалом 28 днів). Контрольна група — 42 пацієнти, яким проводили тільки монокіміотерапію; основна — 46 хворих, які отримували хіміотерапію (ХТ) і препарат Ербисол® Ультрафарм. Останній вводили внутрішньом'язово циклами по 7 днів: 5 днів — 2 рази на добу (вранці по 4 мл, ввечері по 2 мл), 2 дні — 1 раз на добу (ввечері по 2 мл); всього 16 циклів: 12 — паралельно з ХТ, 4 — в періоді відновлення. Через 2 міс після завершення ХТ проводили 2 курси підтримки і реабілітації препаратом Ербисол® Ультрафарм. Використано стандартні клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження хворих. Термін спостереження — 1 рік. Ефективність препарату оцінювали за рівнем об'єктивної відповіді пухли-

ни, тривалістю періоду стабілізації захворювання та виживаності пацієнтів, характеристиками якості їх життя, параметрами токсичності проведеної ХТ. **Результати:** включення препарату Ербісол® Ультрафарм в базисну терапію сприяло поліпшенню показників клінічної симптоматики, забезпечувало зниження наслідків проведення ХТ, сприяло зменшенню вираженості суб'єктивних скарг, покращувало якість життя хворих (індекс Карновського у хворих основної групи: 67,8% — до лікування та 70,0% — наприкінці дослідження; в контрольній групі — 67,9% і 60,0% відповідно). Відзначена часткова регресія первинної пухлини у 39,1% пацієнтів в основній групі та у 19,1% — в контрольній ($p < 0,05$). В основній групі тривалість стабілізації хвороби і загальна виживаність були суттєво більшими, ніж в контрольній ($p < 0,05$). **Висновки:** застосування препарату Ербісол® Ультрафарм дозволило підвищити ефективність лікування та знизити токсичність ХТ хворих на РПЗ стадії T2–4N0–1M0–1.

Ключові слова: рак підшлункової залози, Ербісол® Ультрафарм, хіміотерапія, ефективність, токсичність.

APPLICATION OF ERBISOL® ULTRAPHARM FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER

G.I. Maksymiak¹, V.E. Zhylchuk¹, A.V. Zhylchuk¹,
Yu.I. Kudryavets², L.I. Sozoniuk¹,
A.N. Nikolayenko³, E.M. Kornilina³

¹Rivne Regional Oncologic Dispensary, Rivne

²R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine

³«ERBIS» Ltd., Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to study the effectiveness of the use of Erbisol® Ultrapharm in the complex treatment of patients with pancreatic cancer (PC). **Object and methods:** 88 patients with PC in the T2–4N0–1M0–1. 36 patients with mechanical obstructive obstruction of the biliary tract and duodenum have undergone sur-

gical intervention according to indications. All patients received monochemotherapy with gemcitabine (1000 mg/m², intravenously, 1-, 8-, 15-day, 4 courses at 28-day intervals). Control group — 42 patients received only monochemotherapy; main group — 46 patients received chemotherapy (CT) and Erbisol® Ultrapharm (intramuscularly; 16 cycles of 7 days: 5 days — 2 times a day (4 ml in the morning, 2 ml in the evening), 2 days — 1 time (2 ml in the evening). Two months after CT completion, 2 courses of support and rehabilitation with Erbisol® Ultrapharm were conducted. The standard clinical, laboratory and instrumental methods of examination of patients were used. The observation time was 1 year. The efficacy of Erbisol® Ultrapharm was assessed by the levels of objective tumor response, the duration of the period of disease stabilization and survival of patients, the characteristics of their quality of life, and the parameters of toxicity. **Results:** the inclusion of Erbisol® Ultrapharm in basic therapy contributed to improve the parameters clinical symptoms, reduced the effects of CT, decreased the severity of subjective complaints, improved quality of life for patients (Karnovsky-index in patients main group: 67.8% — before treatment and 70.0% — at the end of the investigation; in the control group — 67.9% and 60.0%, respectively). Partial regression of the primary tumor was noted in 39.1% in the main group and in 19.1% in the control group ($p < 0.05$). The duration of disease stabilization and overall survival were significantly higher in the main group compared with the control group ($p < 0.05$). **Conclusion:** the use of the drug Erbisol® Ultrapharm allowed to increase the effectiveness of treatment and to reduce the toxicity of CT of patients with PC stage T2–4N0–1M0–1.

Key Words: pancreas cancer, Erbisol® Ultrapharm, chemotherapy, effectiveness, toxicity.

Адрес для переписки:

Николаенко А.Н.
02002, Киев, ул. Р. Окипной, 10Б, офіс 92
ООО «Эрбис»
E-mail: erbis@ukr.net

Получено: 20.12.2018