

ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Бондарь Г. В., Думанский Ю. В., Борота А. В., Кайряк О. В., Лисовская Н. Ю., Бондаренко Н. В., Бубнов С. А.

Донецкий областной противоопухолевый центр

Основанием для использования внутрилимфатического введения препаратов явились данные об анатомии и функциональных особенностях лимфатической системы, экспериментальные данные об особенностях фармакокинетики препаратов при внутрилимфатическом введении. Изучена эффективность эндолимфатической антибиотикотерапии у больных с осложненными инфекцией опухолями головы и шеи, молочной железы, шейки матки, легкого и толстой кишки. У больных с воспалительными осложнениями рака прямой и ободочной кишки применение эндолимфатической антибиотикотерапии в подавляющем большинстве случаев (69,6%) позволило выполнить радикальные операции. У больных другими локализациями опухолей в результате лечения зарегистрирован выраженный объективный эффект, что позволяет предлагать эндолимфатический способ введения антибактериальных препаратов для более широкого использования в клинической онкологии.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, антибиотикотерапия, эндолимфатическое введение.

Проблема антибактериальной терапии в онкологии является актуальной, поскольку этот вид лечения широко используется для симптоматической терапии онкологических больных. Важной задачей представляется профилактика септических осложнений у больных злокачественными опухолями, риск появления которых велик как при консервативной химио- и лучевой терапии осложненных инфекцией форм опухолей, так и на фоне обширных хирургических вмешательств, наиболее часто применяемых именно в онкологической практике. Несмотря на стремительное развитие фармацевтической науки, производящей новые поколения и виды антибактериальных препаратов, клиническая эффективность антибиотикотерапии не всегда устраивает клиницистов. Поиск путей повышения эффективности этого вида лечения идет не только по пути создания новых препаратов и разработке их комбинаций, но и по пути использования новых путей введения, обеспечивающих повышение биодоступности антибактериальных средств.

В Донецком противоопухолевом центре с 1981 года внедрен и широко используется способ катетеризации лимфатических сосудов бедра [1] для длительного внутрилимфатического введения лекарственных препаратов. Только за последние 10 лет с использованием этого способа пролечено более 10 тысяч пациентов. В течение года в центре проводится порядка 2 тысяч катетеризаций лимфатических сосудов для проведения лекарственной терапии, из них около 30% для проведения эндолимфатической антибиотикотерапии [3]. Методика катетеризации лимфа-

тических сосудов бедра, используемая в Донецком противоопухолевом центре [6], отличается простотой и надежностью и позволяет проводить длительную эндолимфатическую терапию. В качестве основного метода введения химиопрепаратов в лимфатическое русло используется инфузионное введение с помощью обычной системы для внутривенного капельного введения: средняя скорость инфузии составляет 0,3–0,5 мл/мин, что позволяет исключить возможность экстравазации раствора препарата и сброс его в кровеносную систему на этапе ближайшего лимфатического узла. Средняя продолжительность пребывания катетера в лимфатическом сосуде составляет 7–14 дней, при необходимости и сохранности катетера может быть продлена.

Обоснованием для применения внутрилимфатического способа введения лекарственных препаратов, на наш взгляд, является ряд анатомо-функциональных особенностей лимфатической системы, которые используются для повышения эффективности лечения при данном методе введения препаратов:

1. Лимфатическая система обеспечивает постоянную миграцию и рециркуляцию иммуннокомпетентных клеток, составляющих 90% клеточного состава лимфы.

2. Лимфатический узел может принимать участие в депонировании лимфы в значительных количествах, а лимфатические сосуды широко анастомозируют между собой, создавая единую систему лимфоциркуляции [4].

3. Структурной единицей лимфатической системы, помимо лимфатических капилляров, сосудов и узлов, являются лимфатические про-

У Ваших больных, перенесших трансплантацию почки:

- **Неорал® и такролимус одинаково эффективны**
- **Диабет является ключевым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний**
- **При лечении Неоралом® риск развития сахарного диабета достоверно ниже ($p=0,046$), чем при лечении такролимусом**

➔ **Неорал® следует расценивать как иммуносупрессор первого выбора в лечении больных, перенесших трансплантацию почки:**

- **с исходными нарушениями обмена глюкозы до трансплантации**
- **подверженных риску развития диабета**

 **NOVARTIS**
INFECTIOUS DISEASES,
TRANSPLANTATION
& IMMUNOLOGY

 **Неорал®**
циклоспорин

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА САНДИММУН НЕОРАЛ® (SANDIMMUN NEORAL®)

Международное непатентованное название (МНН): циклоспорин.
Фармакотерапевтическая группа: селективные иммуносупрессивные средства.

Форма выпуска:

Капсулы мягкие желатиновые 10 мг по 60 шт. в упаковке.
Капсулы мягкие желатиновые 25 мг по 50 шт. в упаковке.
Капсулы мягкие желатиновые 50 мг по 50 шт. в упаковке.
Капсулы мягкие желатиновые 100 мг по 50 шт. в упаковке.
Состав: 1 капсула содержит 10, 25, 50 или 100 мг циклоспорина;

Показания к применению.

- Трансплантация
Трансплантация солидных органов
Трансплантация костного мозга
- Нетрансплантационные показания
Ревматоидный артрит
Лечение тяжелых форм активного ревматоидного артрита.
Псориаз
Тяжелые формы псориаза, когда традиционная терапия неэффективна или невозможна.
Атопический дерматит
Тяжелые формы атопического дерматита, когда требуется системная терапия.
Эндогенный увеит
- Активный угрожающий зрению средний или задний увеит неинфекционной этиологии в случаях, когда традиционное лечение не оказало эффекта или в случаях развития тяжелых побочных эффектов.
- Увеит Бехчета с повторными приступами воспаления с вовлечением сетчатки.
Нефротический синдром
- Стероидозависимый и стероидрезистентный нефротический синдром у взрослых и детей, обусловленный патологией клубочков, такой как нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит.

Способ применения и дозы. Суточную дозу Сандиммуна Неорала всегда следует делить на 2 разовые дозы. Доза зависит от показаний. (см. полную инструкцию по применению препарата)

Противопоказания. Повышенная чувствительность к циклоспорину или другим компонентам препарата.

Особенности применения. Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и обладающими возможностью обеспечить адекватное наблюдение за больным, включая регулярное полное физикальное обследование и только после ознакомления с полной информацией о препарате.

Больные с нарушенной функцией почек, неконтролируемой артериальной гипертензией, неконтролируемыми инфекциями и любыми видами злокачественных опухолей, за исключением поражений кожи, не должны получать Сандиммун Неорал. Прекращение лечения необходимо и в том случае, когда во время лечения Сандиммуном Неоралом возникает артериальная гипертензия, не контролируемая соответствующей антигипертензивной терапией.

Поскольку Сандиммун Неорал может вызывать нарушения функции почек, лечение можно назначать только при условии исходно нормальной функции почек. Необходимо часто оценивать функцию почек. Если креатинин сыворотки остается повышенным более чем на 30% от исходных значений (до начала лечения Сандиммуном Неоралом) в более, чем одном измерении, то требуется снижение дозы на 25-50%. Эти рекомендации следует выполнять, даже если значения концентрации креатинина продолжают оставаться в пределах лабораторной нормы.

У больных, получающих лечение Сандиммуном Неоралом, как и при другом длительном иммуносупрессивном лечении, сообщалось о возникновении злокачественных новообразований, особенно кожи. Лечение Сандиммуном Неоралом больных со злокачественными или предраковыми поражениями возможно только после соответствующего лечения этих поражений и при отсутствии альтернативной эффективной терапии. Особую осторожность следует соблюдать при использовании Сандиммуна Неорала в комбинации с метотрексатом.

У нескольких больных получавших лечение Сандиммуном Неоралом, отмечались лимфопролиферативные заболевания. В этих случаях требовалась немедленная отмена препарата. Пациенты, находящиеся на лечении Сандиммуном Неоралом, не должны одновременно получать ультрафиолетовое В-излучение или ПУВА терапию.

Поскольку опыт применения Сандиммуна Неорала у детей с атопическим дерматитом в настоящее время ограничен, использование препарата у этой категории пациентов не рекомендуется.

Назначение Сандиммуна больным пожилого возраста возможно только в случаях инвалидирующего псориаза, при этом необходим тщательный контроль функции почек. Женщины, которые получают Сандиммун, не должны кормить грудью.

Взаимодействия. сок грейпфрута, антибиотики-макролиды, включая эритромицин и джозамицин; кетоконазол, флуконазол, итраконазол; дилтиазем, никардипин, верапамил, метопролол; пероральные контрацептивы; даназол, метилпреднизолон (высокие дозы); аллопуринол; амиодарон; соляная кислота и ее производные; ингибиторы протеаз. Доксциклин, пропafenон, некоторые блокаторы кальциевых каналов, барбитураты, карбамазепин, фенитоин; нафциллин, сульфадимидин; рифампицин, октреотид; пробукол; орлистат; препараты зверобоя обыкновенного (*Hypericum perforatum*); тролитазон, тиклопидин. (см. полную инструкцию по применению препарата).

Побочные эффекты. Побочные эффекты обычно зависят от дозы и отвечают на ее снижение; очень часто: нарушение функции почек, артериальная гипертензия, тремор, головная боль, гиперлипидемия; часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезия; усталость, потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипомagneмизм, мышечные спазмы, миалгия; иногда: проявления энцефалопатии, такие как конвульсии, конфузии, дезориентация, гипореактивность, агитация, бессонница, нарушения зрения, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атакия; отеки, увеличение массы тела, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения; редко: панкреатит, менструальные нарушения, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, двигательная полиневропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия; очень редко: отек оптического диска, включая папиллоэдему с возможным визуальным ухудшением, вторичное увеличение внутричерепного давления.

Перед назначением САНДИММУН НЕОРАЛ®, внимательно прочтите полную инструкцию для медицинского применения, которая содержит подробную информацию о препарате.

За дополнительной информацией обращайтесь: Новartis Фарма Сервисес АГ:

Украина	02098, Киев, ул. Березняковская, 29, тел.: +38 044 490 53 38; факс: +38 044 490 53 39
Беларусь	тел.: +37 529 660 15 89
Узбекистан	тел.: +99 871 137 57 69
Азербайджан	тел.: +99 450 314 27 37
Армения	тел.: +3741 543 410, +3749 408 044
Молдова	тел.: +37322 44 50 65; факс: +37322 44 40 05

Литература:

1. Vincenti F., et al. Transplantation 2006; 82 (1): Suppl 3. WTC Abstract #50
2. Rostaing L., et al. American Society of Nephrology, Renal Week 2006 (TH-POS80)
3. Lindholm A., et al. Transplantation 1995; 60: 451-457.
4. Howard R.J., et al. Transplantation 2002; 73: 1923-1928.
5. Kasiske B.L., et al. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1735-1743.
6. Bunnapradist S., et al. Am J Transplant 2005; 5 (Suppl 11): 251.
7. Kaplan B., et al. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2980-2984.

странства, к которым относятся серозные полости, полости желудочков мозга, спинномозговой канал, межбололочные пространства головного и спинного мозга, камеры глаза, синовиальные и межмышечные полости.

Учитывая вышеизложенные особенности резонно предположить, что введение лекарственных препаратов в лимфоциркуляцию обеспечивает их тропность к структурным составляющим лимфатической системы и позволяет создать условия для длительного контакта препаратов с иммунокомпетентными клетками.

Экспериментальным обоснованием клинической эффективности эндолимфатической антибиотикотерапии являются исследования фармакокинетики цефалоспоринов третьего поколения роцефина при лимфотропном введении, проведенные на базе отдела оперативной хирургии и клинической лимфологии РМАПО [5]. Авторы определяли концентрацию препарата в биологических жидкостях организма (сыворотке крови и лимфы), лимфатических узлах и показали, что лимфотропное введение антибиотика «значительно выигрышнее и целесообразнее, чем традиционное внутривенное введение»: при внутривенном введении максимальная концентрация препарата в сыворотке крови возникала сразу после введения, а к 24 часам уже была ниже терапевтической, в то время как при лимфотропном введении максимальная концентрация препарата определялась через 3 часа, была устойчивой в течение суток, а терапевтическая концентрация в сыворотке лимфы сохранялась до 36–48 часов. Изучение концентрации препарата в лимфатических узлах показало, что до 9 часов в них происходит накопление препарата, а затем медленное выведение его до 48 часов. На основании чего авторы делают вывод о том, что лимфотропное введение антибиотика стабилизирует его терапевтическую концентрацию на более длительный период, чем при традиционных путях введения, очевидно за счет депонирования препарата в лимфатических узлах. На основании экспериментальных данных, полученных другими авторами [2] высказано мнение, что при внутрилимфатическом введении перенос антибиотика возникает за счет активного транспорта лимфоцитами, которые способствуют равномерному распределению препарата в тканях и органах.

Целью и задачей исследования явилось обобщение клинического опыта применения эндолимфатической антибиотикотерапии в комбинированном лечении больных злокачественными опухолями различных локализаций.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования явились данные о 230 больных опухолями различных ло-

кализаций, в том числе о 138 больных новообразованиями толстой кишки T4N1-3M0-1, 55 больных раком молочной железы T4N1-2M0-1, 14 больных раком носоглотки, гортаноглотки и полости рта T2-3N2-3M0, 12 больных раком шейки матки T3-4N1M0 и 11 больных раком легкого T2-3N2-3M0-1, получавшим комбинированное лечение в Донецком противоопухолевом центре с 2001 по 2008 годы. Больные получали эндолимфатическую антибиотикотерапию параллельно с основной противоопухолевой химио- и лучевой терапией, либо изолировано в пред- и послеоперационном периоде для профилактики и лечения послеоперационных септических осложнений. Антибиотики эндолимфатически вводили ежедневно в течение 7–14 дней. Использовали длительные непрерывные инфузии препаратов. Суточную дозу антибиотика рассчитывали в зависимости от тяжести инфекции, длительность и кратность инфузии зависела от суточной дозы препарата и составляла в среднем 3–6 часов. Для лечения онкологических больных нами используется внутрилимфатическое введение антибактериальных препаратов следующих групп: антибиотики (цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны, карбапенемы, линкозамиды) и антисептики (метронидазол, диоксидин); для профилактики осложнений использовали также антимикотические препараты.

Результаты исследования и их обсуждение

У 138 пациентов с воспалительными осложнениями рака прямой и ободочной кишки, проявляющимися в виде параколических инфильтратов и абсцессов, применение эндолимфатической антибиотикотерапии позволило купировать перифокальное воспаление и в подавляющем большинстве случаев (69,6%) выполнить радикальные операции. Отдельно проанализированы данные о 30 пациентах с опухолями различных отделов ободочной кишки с T4N0-1M0-1 стадией опухолевого процесса, которые прооперированы в течение 2008 года и у которых эндолимфатическая антибиотикотерапия была использована для профилактики послеоперационных осложнений. В 73,3% случаев (22 пациента) катетеризацию лимфатического сосуда проводили за 3–5 дней до оперативного вмешательства и начинали плановую предоперационную подготовку, включающую эндолимфатическую антибактериальную терапию. Наиболее часто применяемые группы антибактериальных препаратов в этом случае были цефалоспорины 3-го поколения, фторхинолоны, метронидазол. Послеоперационных осложнений септического характера в этой группе больных не отмечено. В 26,7% случаев (8 больных), когда интраоперационно диагностирован высокий риск возникновения септических осложнений, проводили интраоперационную ка-

тетеризацию лимфатического сосуда бедра и в раннем послеоперационном периоде начинали эндолимфатическую антибактериальную терапию. У этих пациентов наиболее часто использовали антибиотики следующих групп: аминогликозиды, линкозамиды, карбапенемы, фторхинолоны и их комбинации. У 37,5% больных этой группы были отмечены послеоперационные септические осложнения, в структуре которых основное место занимают абсцессы брюшной полости различной локализации, перитонит. Во всех случаях осложнения были купированы проведением эндолимфатической терапии в течение 7–14 суток.

При изучении эффективности эндолимфатической антибиотикотерапии у 55 больных местнораспространенным раком молочной железы получены следующие данные. При бактериологическом исследовании опухолевой ткани у этой категории больных высеваемость бактерий составила 88,9%, все бактериальные штаммы относились к грамотрицательным видам и были представлены в основном *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. Учитывая характер патогенной флоры для антибактериальной терапии использовали цефалоспорины II–IV поколения, фторхинолоны; в ряде случаев использовали индивидуальный подбор антибиотиков согласно чувствительности микрофлоры. Больным для достижения выраженного противоопухолевого эффекта проведено 2–6 курсов лечения, в среднем – 3 курса. Клиническая эффективность лечения, оцененная по количеству полных и частичных ответов, составила 72,5%. В результате достигнутого эффекта 35 больным (63,6%) назначена вторым этапом лечения лучевая терапия; 29 пациенток (52,7%) в последующем радикально прооперированы.

Эффект химиоантибиотикотерапии в группе больных с осложненными инфекцией опухолями головы и шеи, шейки матки и опухолями легкого, оцененный по критериям ВОЗ, составил: у больных раком носо-, гортаноглотки и полости рта – частичных регрессий 28,5%, стабилизаций процесса 57%, прогрессирования процесса 14,5%; у больных раком легкого – частичных ре-

грессий 27,2%, стабилизаций процесса 72,8%; у больных раком шейки матки – частичных регрессий 50%, стабилизаций процесса 50%. То есть, зарегистрирован выраженный объективный клинический эффект от эндолимфатической антибиотикотерапии у категории больных с выраженным воспалительным компонентом.

Выводы

Полученная довольно высокая эффективность эндолимфатической антибиотикотерапии, применяемой в комбинированном лечении онкологических больных, позволяет предлагать этот способ введения препаратов для более широкого использования в клинической практике.

На основании проанализированных данных можно сформулировать следующие показания к применению эндолимфатической антибиотикотерапии у онкологических больных:

Лечение осложненных инфекцией опухолей, как наружных, так и внутренних локализаций.

Профилактика и лечение септических осложнений после оперативных вмешательств.

Лечение язвенных форм опухолей.

Возможно расширение области применения эндолимфатической антибиотикотерапии за счет такого показания, как профилактика и лечение фебрильных нейтропений у больных, получающих химиотерапию.

Учитывая спектр антибактериальных препаратов, используемых эндолимфатически, проведение такой терапии является экономически выгодным, поскольку в основном используются относительно недорогие препараты, за исключением редких случаев лечения тяжелых послеоперационных осложнений, когда препаратом выбора были карбапенемы. То есть достижение лечебного эффекта обусловлено в основном особенностями фармакокинетики препаратов при их внутрилимфатическом введении. Однако, несмотря на то, что очевидна клиническая эффективность метода эндолимфатической антибиотикотерапии, механизм действия препаратов при введении в лимфу нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь Г. В., Шматков Н. И. Диагностическая и лечебная катетеризация периферических лимфатических сосудов // Материалы II Всесоюзного симпозиума «Специальные методы диагностики опухолей» с участием стран СЭВ. – Москва. – 1981.
2. Бордюшков Ю. Н., Златник Е. Ю., Кирсанова Л. Д. Распределение противоопухолевых препаратов в органах крыс с саркомой 45 при эндолимфатическом введении // Эксперим. онкол. – 1994. – Т. 16, № 4–6. – С. 415–418.
3. Борота А. В., Чурилов А. В., Золотухин С. Э., Ярошенко М. В., Думанская О. Ю. Предупреждение и лечение гнойно-воспалительных осложнений у больных раком прямой кишки // Архив клини. и эксперим. медицины. – 2000, Т. 9, № 4, – С. 559–561.
4. Выренков Ю. Е., Шишло В. К., Антропова Ю. Г., Рыжова А. Б. Современные данные о структурно-функциональной организации лимфатического узла // Морфология. – 1995. – Т. 108, № 3. – С. 84–90.
5. Ефименко Н. А., Черняховская Н. Е., Выренков Ю. Е. Руководство по клинической лимфологии. – М. Российская медицинская академия последипломного образования, 2001. – 160 с.
6. Способ проведения химиотерапии у больных злокачественными опухолями // Патент на собственную модель № 33909 от 25.07.2008. – Бондарь Г. В., Лисовская Н. Ю., Кайряк О. В., Кондратюк Б. П., Попович Ю. А.

ЕНДОЛІМФАТИЧНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Бондар Г. В., Думанський Ю. В., Борота О. В., Кайряк О. В., Лисовська Н. Ю., Бондаренко М. В., Бубнов С. О.

Донецький обласний протипухлинний центр

Підставою для використання внутрішньолімфатичного введення препаратів стали дані про анатомію та функціональні особливості лімфатичної системи, експериментальні дані про особливості фармакокінетики препаратів при внутрішньолімфатичному введенні. Вивчено ефективність ендолімфатичної антибіотикохіміотерапії у хворих з ускладненими інфекцією пухлинами голови та шиї, молочної залози, шийки матки, легені й товстої кишки. У хворих із запальними ускладненнями раку прямій і ободової кишки застосування ендолімфатичної антибіотикотерапії в переважній більшості випадків (69,6%) дозволило виконати радикальні операції. У хворих іншими локалізаціями пухлин в результаті лікування зареєстрований виражений об'єктивний ефект, що дозволяє пропонувати ендолімфатичний спосіб введення антибактеріальних препаратів для більш широкого використання в клінічній онкології.

Ключові слова: злоякісні пухлини, антибіотикотерапія, ендолімфатичне введення.

ENDOLIMPHATIC ANTIBACTERIAL THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS

Bondar G. V., Dumanskiy Yu. V., Borota O. V., Kajriak O. V., Lisovska N. Yu., Bondarenko N. B., Bubnov S. A.

Donets Regional Antitumor Center

The basis for use of endolymphatic introduction of drugs was the data about anatomy and functional features of lymphatic system, experimental data about features of pharmacokinetics of drugs at endolymphatic introduction. Efficiency of antibacterial and chemotherapy at the patients with the tumors of a head and neck, mammary gland, cervical carcinoma, lung cancer and colon cancer complicated by any infection is studied. At the patients with inflammatory complications of colon cancer the application of endolymphatic antibacterial therapy in overwhelming majority of cases (69,6%) has allowed to radical operations. In cases of another localizations of tumors as a result of treatment the expressed objective effect is registered. So we think, that allows suggesting the endolymphatic way of introduction of antibacterial drugs for wider use in clinical oncology.

Keywords: malignant tumours, antibacterial therapy, endolymphatic introduction.