

ЛЕКЦІЇ

Д.С. Мечев,
О.С. Бондарук

*Київська медична академія
післядипломної освіти лікарів
ім. П.Л. Шупика,*

*Інститут онкології
АМН України,
м. Київ*

Теоретичні та клінічні аспекти застосування аміфостину в онкологічній практиці

Theoretical and clinical aspects
of Amiphostin application in oncology

Променева терапія (ПТ) є основним методом лікування багатьох типів пухлин. Незважаючи на суттєві успіхи сучасного технічного забезпечення, в тому числі комп'ютерного планування, проблема побічних ефектів ПТ залишається актуальною. При цьому «токсичність» променевого впливу одночасно викликає як позитивний лікувальний ефект шляхом руйнування пухлинних клітин, так і спричиняє розвиток ускладнень з боку нормальних тканин. Сучасні тенденції розвитку онкології, спрямовані на радикалізацію лікування, вимагають від ПТ збільшення осередкових доз, а відповідно й захищеності нормальних тканин. Однією з реальних можливостей підвищення їх радіо-резистентності є застосування засобів фармакологічного захисту — протекторів, здатних знизити уражуючу дію йонізуювальних випромінень.

Створення нових високоенергетичних апаратів для ПТ та розвиток комп'ютерного планування опромінювання, введення в практику конформного, стереотаксичного опромінювання та опромінювання з модульованою інтенсивністю дають можливість значно збільшити дозу, яка підводиться до пухлини, але не дозволяють повністю уникнути ураження нормальних навколишніх тканин. Крім того, ряд пухлинних процесів потребує застосування великих полів (наприклад, при метастатичному ураженні кісток) або мантійних полів (наприклад, при лімфогранулематозі), що призводить до підвищення рівня побічних ефектів, особливо з боку кісткового мозку та кишечника як найбільш радіочутливих систем організму. Слід відзначити, що побічні ефекти ПТ

зазвичай мають локальний характер і визначаються ділянкою її проведення. При вилікуваному первинному осередку ці побічні ефекти можуть суттєво погіршувати якість життя хворих. Комбінація опромінювання з хемотерапією також підвищує токсичність лікування, а променеві ушкодження тканин можуть стати незворотними. Все це робить пошук препаратів, які зменшують токсичність цитостатичної терапії без зниження її ефективності, дуже актуальним.

На думку більшості дослідників, «ідеальний» радіопротектор, у тому числі призначений для застосування в клінічній практиці, повинен мати такі властивості:

добрий протекторний ефект при гострих та хронічних радіаційних ушкодженнях ($\PhiЗД > 1,5$);

наявність селективної захисної дії щодо нормальних тканин;

бути придатним для орального застосування, швидко всмоктуватися та розподілятися по всьому тілу;

не мати істотних токсичних ефектів;

бути дійсно ефективним та не коштувати занадто дорого;

характеризуватися хемічною стабільністю під час зберігання.

Нині єдиним препаратом, який (хоча й не повною мірою) має перелічені властивості та набуває застосування в клінічній практиці, є аміфостин (Ethyol, Schering-Plough, USA). Препарат був отриманий в рамках великої дослідницької програми в Walter Reed Army Research Institute у Сполучених Штатах Америки. З метою пошуку була протестована

велика кількість сірковмісних сполук на наявність радіопротекторної дії. Лише одна сполука — агент WR-2721 (аміфостин) демонструвала за умови наявності радіозахисної дії прийнятну токсичність. Ідея застосування аміфостину в онкології була підказана результатами доклінічних досліджень, які підтверджували селективну протекцію нормальних тканин від уражень, індукованих не лише опромінюванням, але й хемотерапією [1, 2].

Механізми захисної дії радіопротекторів пов'язані з їх властивостями спричиняти такі процеси [3]:

конкуренція за сильні окислювачі й вільні радикали, які утворилися в результаті радіолізу води;

донація атому водню для термінової репарації ушкоджень ДНК;

утворення тимчасових зв'язків із чутливими групами ферментів чи іншими білковими молекулами, що захищають їх від ушкоджувальної дії в момент опромінювання;

утворення хелатних сполук із металами, які забезпечують прискорений перебіг ланцюгових окиснювальних реакцій;

міграція надлишку енергії з макромолекули на радіопротектор;

підвищення «ендогенного фону радіорезистентності» організму;

пригнічення обміну речовин та зменшення вмісту кисню в організмі.

Ступінь ураження клітин іонізуючим випромінюванням значно залежить від вмісту в них кисню. «Кисневий ефект» як посилення променевого ураження при підвищенні концентрації цього хемічного елементу порівняно з опромінюванням у такій же дозі в анаеробних умовах вперше описаний Gray і співавт. [4] та Wright і Howard-Flanders [5] в 50-ті роки минулого століття. Радіомодифікувальні властивості молекули кисню пов'язують із наявністю електронно-акцепторних властивостей, завдяки чому здійснюється фіксація радикалів біологічних молекул та перешкоджається їх репарація. Таким чином утворюється киснезалежний компонент ураження. Радіопротектори, в основі дії яких лежать механізми, спрямовані на створення гіпоксичних умов, зменшують кількість саме киснезалежних компонентів уражень.

Оскільки модифікація радіочутливості клітин і організму людини в цілому хемічними захисними препаратами залежить від усунення ними киснезалежної компоненти ураження, то величина протекції не може перевищувати радіосенсибілізувальну дію кисню. З урахуванням цього фактор зменшення дози радіопротекторів обмежується величиною 2–3 [6].

Протягом 80-х років були проведені I–II фази досліджень, які продемонстрували придатність аміфостину для застосування в клінічних умовах та його здатність захищати нормальні тканини від дії іонізуючого випромінювання та хемотерапії. На основі результатів III фази досліджень, опублікованих у 1996 році, препарат був зареєстрований Food and Drug Administration (FDA) для використання як цитопротектора під час проведення хемотерапії цисплатином у хворих на рак яєчників [7]. Значна кількість досліджень, які демонстрували можливість застосовування аміфостину для попередження розвитку ксеростомії в хворих на рак голови та шиї, привела до того, що FDA розширила показання до застосування препарату.

Незважаючи на схвалення FDA та зростаючу кількість позитивних публікацій протягом останніх років, селективність впливу аміфостину залишається дещо суперечливою. Значна кількість цих досліджень має неповний характер, і в них не обговорюється в достатньому обсязі проблема протекції пухлини.

Можливі механізми дії аміфостину та результати доклінічних досліджень. Протекторний ефект сірковмісних (тіолових) сполук пов'язаний із наявністю у складі молекули вільної SH-групи. Можливість переносу атома водню з SH-групи протектора до радикала макромолекули забезпечує її хемічну репарацію: $M + HS-R \rightarrow MH + R-S\cdot$. Даний механізм захисту вперше виявлений на SH-ферментах та нуклеїнових кислотах [3].

Крім перехвату радіаційно-індукованих радикалів, у реалізації протипроменевого ефекту амінотіолів можливий також внесок гіпоксичного фактора [8]. Якщо для біогенних амінів гіпоксичний ефект зумовлюється реалізацією їх фармакологічної дії через специфічні клітинні рецептори, то амінотіоли впливають на

біоенергетику клітини, діючи безпосередньо на мітохондрії [9] та викликаючи їх набряк. Це супроводжується роз'єднанням окисного фосфорилування й стає причиною клітинної гіпокситензії.

In vivo аміфостин під впливом лужної фосфатази ендотеліальних клітин (оптимум рН для її дії складає 8–9) та спонтанно (неферментний гідроліз) при низькому рівні рН швидко дефосфорилується до активного вільного тіолу WR-1065 [10]. В подальшому WR-1065 метаболізується в дисульфід WR-33278, який теж має протекторні властивості, хоча й значно менші [11].

Завдяки наявності у тіолових радіопротекторів (WR-1065, WR-2721 цистамін та цистеамін) аміногрупи вони мають позитивний заряд. Це дозволяє їм за рахунок електростатичного притягання безпосередньо взаємодіяти з молекулою ДНК, яка має негативний заряд [12]. Така особливість хемічної будови молекул амінотіолових радіопротекторів приводить до їх значної конденсації на поверхні ДНК і збільшує ймовірність хемічної репарації радикалів ДНК після опромінювання.

При застосуванні WR-1065, дефосфорильованої форми WR-2721, яка має заряд $Z = +2$, зростання концентрації екзогенних тіолів біля ДНК у 6 разів вище, ніж у випадку з цистеаміном із $Z = +1$ [13]. Даний факт, імовірно, є причиною більш значної протипроменевої ефективності WR-1065 у порівнянні з цистеаміном, незважаючи на те, що за радіохемічними дослідженнями його здатність реагувати з $\text{OH} \cdot$ у 5 разів вища, ніж у WR-1065.

Також існує гіпотеза щодо ролі стабілізації не вкритих гістонами ділянок спіралей ДНК за допомогою радіопротекторів завдяки діаміновому зв'язку. Вперше можливість утворення хемічного комплексу між цистаміном і ДНК за допомогою діамінового зв'язку показав E. Jellum (1965). За його даними, цей комплекс має більшу термостабільність порівняно з незахищеними молекулами ДНК [3].

Значення цих хемічних зв'язків у механізмі дії сірковмісних радіопротекторів знайшло нове підтвердження при дослідженні дисульфиду WR-1065 (WR-33278). Оскільки в дисульфідній формі амінотіолів величина заряду

молекули подвоюється, концентрація радіопротекторів у вигляді дисульфідів на поверхні ДНК істотно зростає. Наприклад, конденсація дисульфиду WR-1065 (WR-33278) із зарядом $Z = +4$ на ДНК у 20 разів більша, ніж у розчині [13]. Одна молекула WR-33278 фіксує чотири нуклеотиди ДНК [11]. Завдяки високому позитивному заряду WR-33278 ($Z = +4$) на поверхні ДНК через діаміновий зв'язок фіксується в 3 рази більше радіопротектора, ніж за рахунок електростатичної його адсорбції.

Під час нейтралізації негативного заряду ДНК при утворенні діамінового комплексу ДНК із WR-33278 може відбуватися зміна її четвертинної структури. При цьому відбувається скорочення молекули ДНК уздовж її осі з утворенням рідиннокристалічної пружиноподібної структури, що призводить до звуження жолобків між спіралями ДНК та «маскування» ділянок у місцях можливого доступу гідроксильного радикала до C_4 дезоксирибози ДНК [11].

Молекула дисульфиду амінотіолів, фіксована на ДНК, може «прикривати» чутливі ділянки ДНК не тільки від непрямой дії радіації, але й від хемотерапевтичних засобів, наприклад, цисплатину, що пояснює зниження токсичності таких препаратів під дією аміфостину [14]. Крім того, тіоли внаслідок донатії водню та індукції ущільнення структури ДНК знижують її доступність для радіолітичної атаки та прискорюють репарацію. Ці механізми можуть забезпечувати кисненезалежну протекцію та захист від впливу щільно йонізуювальної радіації, наприклад, нейтронів [11, 15].

Значна кількість експериментальних досліджень демонструє властивості аміфостину як хемо- та радіопротектора. Препарат показав здатність захищати від випромінювання слизову оболонку травного тракту (зберігає кількість клітин-крипт та запобігає виснаженню кишкової слизової оболонки), паразитоподібні залози, нирки, кістковий мозок (нормалізує зростання та диференціювання клітин-попередників, знижуючи ризик вторинних злоякісних процесів системи кровотворення), сперматогенез, шкіру, волосяні фолікули та легені у мишей [16]. Крім того, аміфостин вірогі-

дно зменшує ймовірність розвитку радіаційно-індукованого мутагенезу [17]. Доведені також можливості препарату щодо протекторного впливу на кістковий мозок при застосуванні ряду антинеопластичних агентів, таких як нітроген мустард, мітоміцин С, доксорубіцин, BSNU, 5-фторурацил, цисплатин, циклофосфамід, карбоплатин, а також попередження нефротоксичності внаслідок застосування цисплатину [18].

Важливо, що існує значна варіабельність протекторної дії щодо нормальних тканин. Зокрема, центральна нервова система, яка є однією з дозолімітуючих, при проведенні ПТ унаслідок того, що аміфостин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, практично є незахищеною. Для інших тканин фактор редукції дози досягає 3 (гемопоетична система та слинні залози) або становить близько 1 (легені, нирки, сечовий міхур). Навіть у межах однієї тканини існує широка варіабельність величини протекції, що пояснюється мінливістю концентрації кисню та різною активністю процесів дефосфорилування [19, 20].

На відміну від свого дефосфорильованого аналогу WR-1065, аміфостин є надзвичайно гідрофільною речовиною, яка дещо уповільнює його дифузію через клітинні мембрани [1]. Фармакокінетичні дослідження у людей та гризунів демонструють добрий розподіл аміфостину після внутрішнього введення у нормальних тканинах без істотного утворення комплексів з білками сироватки крові. Дослідженнями J.F. Utley та співавторів з [³⁵S]-WR-2721 показаний високий рівень накопичення ³⁵S у кістковому мозку, слизовій оболонці кишок, шкірі та нирках мишей, який супроводжувався швидким нирковим кліренсом [21]. За даними інших досліджень із радіоактивно міченим аміфостиним, WR-1065 у високих концентраціях переважно накопичується в нормальних тканинах та значно менше — в пухлинах [1, 10].

Одна з гіпотез такої селективності препарату полягає в припущенні того, що погана васкуляризація та супровідний гіпоксичний стан приводять до створення мікрооточення пухлини з низьким рН, що знижує вміст лужної фосфатази та зменшує її активність. У свою чергу, це стає причиною переважного накопичування активного метаболіту в нормальних клітинах.

Тобто аміфостин є неактивним попередником, який перетворюється в активний метаболіт тільки в нормальних тканинах, здійснюючи їх захист [11]. До пухлини ж аміфостин проникає лише шляхом пасивної абсорбції [1]. Селективна протекція може збільшуватися за рахунок наявності кислого мікрооточення пухлинних клітин, що спричиняє інгібіцію утворення WR-1065 [22].

Враховуючи таку гіпотезу та наявність експериментальних досліджень, вважають, що індукована аміфостином протекція пухлини від впливу опромінювання є незначною. В той же час в огляді Denesamp представлені публікації, які демонструють вірогідну протекцію пухлини з фактором редукції дози близько 2,8 [23]. Крім того, в опублікованих пізніше дослідженнях також підтверджується наявність протекторного впливу на пухлину, причому не тільки в гризунів, але й у рандомізованому дослідженні на 73 собаках з м'якотканинною саркомою, яким проводили лікування із застосуванням ПТ.

Такі дані часто трактують як артефакти. Однак гіпотермія та гіпотензія, спричинені введенням аміфостину, можуть пояснити захист пухлини при його застосуванні у відносно великих дозах [24]. Крім того, гіпотензія може збільшувати гіпоксію пухлини та приводити до збільшення радіорезистентності [25]. Враховуючи це, важливо пам'ятати, що навіть легка транзиторна гіпотензія — добре відомий клінічний побічний ефект аміфостину — може призводити до клінічно значущої радіопротекції, нівелюючи селективний розподіл WR-1065 [19, 25].

Таким чином, радіопротекторний ефект, який спостерігається при дослідженні експериментальних пухлин, залежить від багатьох факторів, зокрема, від різниці в дозах аміфостину, типу пухлини та її розмірів, які можуть призводити до гетерогенності результатів [26]. Більш виражений протекторний ефект спостерігається на маленьких добре васкуляризованих пухлинах, що пов'язано з оптимальним рН для лужної фосфатази, яка активізує цей протектор [26]. Навпаки, у великих гіпоксичних пухлинах рН знижується і ферментативний процес дефосфорилування сповільнюється. Крім

того, важливу роль відіграє сумарна доза та режим фракціонування ПТ. Причому протекторний ефект зменшується при застосуванні однієї великої фракції [19].

Результати клінічних досліджень.

Незважаючи на наявність дещо суперечливих експериментальних даних, були проведені численні клінічні дослідження. Лише кілька з них були присвячені визначенню впливу аміфостину на терапевтичний індекс. Основна маса робіт була представлена ретроспективними або I–II фази клінічними дослідженнями. Слід відзначити, що всі вони (особливо присвячені лікуванню хворих на рак голови та шиї) демонстрували обнадійливі результати.

Вивчення ефективності аміфостину, в першу чергу при проведенні ПТ пухлин голови та шиї, пояснюється кількома факторами — вкрай високою чутливістю до впливу опромінювання на клітини слинних залоз та особливостями фармакокінетики аміфостину, який у максимальній концентрації накопичується саме в привушних залозах. Крім того, променева або хемопроменева терапія є радикальним методом лікування для хворих із місцевопоширеними процесами зазначених локалізацій. Однак ерадикація пухлини потребує досить великих доз опромінення, що в значній кількості випадків призводить до розвитку тяжких мукозитів та ксеростомії, які суттєво погіршують якість життя хворих. Можливо саме сукупність цих факторів забезпечує отримання вираженого позитивного терапевтичного індексу. Вперше на потенційну можливість аміфостину захищати здорові тканини слинних залоз звернули увагу Pratt та Sodicoff у 70-ті роки [27]. З того часу було проведено багато досліджень, які підтвердили цю ідею. Це роботи McDonald та співавторів, які одними з перших застосували аміфостин як радіопротектор у комплексному лікуванні пухлин голови та шиї [28], Buntzel і співавт. [29], які вивчали активність аміфостину при хемопроменевої терапії, дослідження, присвячені ефективності аміфостину при проведенні високодозної радіойодотерапії з приводу раку щитоподібної залози [30]. Згадані роботи, а також подвійне сліпе дослідження Niibe зі співавт. [31] підтверджують, що аміфостин вірогідно знижує токсичність ПТ при пухли-

нах голови й шиї, вірогідно зменшуючи відсоток виникнення, в першу чергу, ксеростомії, не приводячи до протекції пухлини.

Крім того, на думку деяких авторів, застосування аміфостину дозволяє проводити променеви «терапію порятунку» при рецидивах пухлин голови й шиї (найчастіше її неможливо провести через високу токсичність) [32].

У роботі, представленій Brizel та співавт., наводяться результати рандомізованого дослідження 315 пацієнтів з пухлинами голови та шиї, яким було проведено первинне (1/3) або післяопераційне (2/3 хворих) лікування. Всі хворі були розподілені на дві групи, одна з яких отримувала стандартний курс опромінювання, а друга — ПТ у поєднанні з аміфостином. Враховуючи короткий період напіввиведення препарату, аміфостин вводили безпосередньо перед кожним сеансом опромінювання в дозі 200 мг/м². Спостерігалось суттєве збільшення продукції слини та покращення залежної ксеростомії від якості життя пацієнтів, які отримували лікування на фоні аміфостину. Слід відзначити, що не було отримано різниці в кількості локальних рецидивів та тривалості безрецидивного періоду між пацієнтами обох груп, що підтверджує відсутність радіопротекції пухлинних клітин під впливом аміфостину [33].

Опубліковані результати III фази клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності аміфостину під час проведення ПТ у хворих на рак прямої кишки. Сто пацієнтів із неоперабельним або рецидивним раком прямої кишки ввійшли в дослідження. Результати роботи підтверджують, що аміфостин не чинить радіопротекції пухлини та вірогідно знижує частоту пізніх ускладнень [34].

DiPaola та співавт. наводять дані про нейропротекторні можливості аміфостину як при опромінюванні, так і при застосуванні ряду цитостатиків, у яких нейротоксичність є дозозмітуючою [35].

Дані ретроспективного дослідження, присвяченого вивченню ефективності аміфостину при проведенні поєднаної ПТ хворим на рак шийки матки, свідчать про відсутність впливу аміфостину на частоту та вираженість побічних ефектів з боку навколишніх органів, а також на

рівень показників виживання та рецидивування, що, ймовірно, пов'язано з низькою (75 мг/м^2) дозою препарату, яку застосовували в даному дослідженні [36]. Ці результати отримали подальший розвиток у роботі Wadler та співавт. [37] і в рандомізованому дослідженні Gallardo та співавт. Застосування аміфостину приводило до зниження частоти та ступеня гемо- та нефротоксичності. Різниця в тривалості безрецидивного періоду та величині показника виживання не спостерігалася [38].

При проведенні ПТ хворих на недрібноклітинний рак легень застосування аміфостину в дозі 340 мг/м^2 , за даними рандомізованого дослідження, суттєво знижувало частоту езофагітів протягом опромінування (6% при застосуванні аміфостину порівняно з 18% в контрольній групі) та частоту променевих пухлин, які розвинулися через місяць після лікування (12 та 27% відповідно). Не спостерігалася різниця між частотою регресії пухлини (75 та 76%). В іншому дослідженні при проведенні хемопроменевої терапії у хворих із місцевопоширеним раком легень застосування аміфостину вірогідно зменшувало не тільки частоту та вираженість гострих реакцій, але й частоту розвитку пневмофіброзів (28 порівняно з 53% в контрольній групі) [39].

В останній час перевагу віддають дослідженню ефективності застосування підшкірного введення аміфостину. Проведені експериментальні фармакокінетичні дослідження свідчать про ідентичність розподілу накопичення аміфостину та його метаболітів при внутрішньому та підшкірному введенні. Підшкірне введення аміфостину має ряд переваг перед його внутрішнім застосуванням — пік плазмової концентрації, пов'язаний із побічними ефектами (нудота, гіпотензія), дещо нижчий при підшкірному введенні внаслідок повільнішого надходження в кровотік. Крім того, підшкірне введення зручніше для використання в клінічних умовах. Shaw та співавт. продемонстрували 72% -ву біодоступність аміфостину при підшкірному введенні [10]. Про переваги такого шляху введення свідчать результати фармакокінетичних досліджень Cassatt та співавт. [40]. Нещодавно Koukourakis та співавт. в рандомізованому дослідженні вивчали ефек-

тивність застосування підшкірного введення аміфостину в дозі 500 мг/м^2 за 20 хв до опромінування у 140 хворих з місцевопоширеними пухлинами малого таза, голови та ший. При цьому гіпотензія практично не проявлялася, а основними проявами токсичності аміфостину були нудота, блювання та реакції з боку шкіри. Переривання прийому аміфостину було потрібне $14,2\%$ хворих. Застосування препарату суттєво зменшувало частість побічних ефектів з боку слизових оболонок в обох групах пацієнтів [41].

В авторів цієї праці теж є досвід клінічного використання аміфостину. Починаючи з липня 2001 р. ми спостерігаємо за 11 хворими із множинними метастазами раку грудної залози в кістки (11 пацієнток) та плевру (2 пацієнтки). Одна хвора за неповні 2 роки отримала 2 та одна — 4 курси лікування як терапію супроводу при хемопроменевої та радіонуклідній терапії.

Стан пацієнтів на момент госпіталізації оцінювали за шкалою Карновського (20 — 40%). Перед кожним сеансом хемопроменевої і хеморадіонуклідної терапії проводили інфузійне 15 -хвилинне введення 500 мг/м^2 етіолу, перед яким хворі одержували по 5 мг тропісетрону; в процесі інфузії кожні 5 хвилин здійснювали контроль артеріального тиску (артеріальна гіпотензія і нудота — основні побічні ефекти етіолу). Слід зазначити, що такі побічні, а також іноді алергічні реакції прогнозуються і при чіткому дотримуванні часу введення препарату (рівно 15 хв) не перешкоджають проведеному лікуванню.

Крім показників якості здоров'я за Карновським і бальної оцінки знеболювального ефекту [6], всім хворим були призначені гематологічні, біохемічні дослідження, включаючи визначення лужної фосфатази.

Усі хворі, включені в це дослідження, живі при термінах спостереження (на квітень 2003 р.) від 8 міс. (4 пацієнтки) до 21 міс. (3 пацієнтки).

При госпіталізації якість життя за Карновським мала оцінку в 20 — 40% , при виписці — 70 (3), 80 (4), 90% (4 хворі). Відповідно знеболювальний ефект оцінювався з 3 — 4 (при госпіталізації) до 1 бала (при виписці).

Усереднені основні гематологічні показники наведені в таблиці. Контрольна група хворих з ідентичним клінічним станом складала 30 осіб.

Основні гематологічні показники при використанні етіолу

Показник	Контрольна група (без етіолу), %	Спеціальна терапія + етіол, %
Лейкопенія (< 2,0 10 ⁹ /л)	44,8	9,0
Нейтропенія (< 1,0 10 ⁹ /л)	33,3	—
Нейтропенія з гарячкою	6	—
Тромбоцитопенія (< 80 10 ⁹ /л)	38,9	9,0

Як видно з таблиці, незважаючи на нечисленність спостережень, є підстави відзначити протекторну дію етіолу: тільки в 1 з 11 хворих (9,0 %) при поліпшених показниках якості життя відзначалася лейкопенія і тромбоцитопенія (відповідно $1,7 \times 10^9/\text{л}$ і $70 \times 10^9/\text{л}$). Втім ці хворі протягом досить короткого проміжку часу (4–6 міс.) без побічних ефектів одержали дуже масивні курси променевої, цитостатичної та радіонуклідної терапії.

Так, хвора К. з липня по грудень 2001 р. у 3 етапи одержала 2 курси ПТ на різні ділянки кістяка (68,8 Гр), курс хемотерапії з використанням таксотеру й доксорубіцину на фоні гормонотерапії тамоксифеном, 3 курси радіонуклідної терапії (649,8 МБк ³²P і 150 МБк ⁸⁹Sr) і курс внутріплевральної терапії циклофосфаном. Протягом 2002 р. (двічі) хвора отримала 2 курси радіонуклідної терапії (412 МБк ³²P і 150 МБк ⁸⁹Sr) і 2 курси гемотерапії із застосуванням кселоди та таксотеру. При останній виписці зі стаціонару гематологічні показники становили: гемоглобін — 110 г/л, лейкоцити — $3,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити — $90 \times 10^9/\text{л}$.

Інший приклад — хвора М., що за 12-місячний період від січня 2002 р. до грудня 2002 р. у 3 етапи одержала 2 курси ПТ на різні ділянки кістяка (64,2 Гр), 3 курси хемотерапії (таксотер, кселода, доксорубіцин, дисплатин) і 3 курси радіонуклідної терапії (620 МБк ³²P і 150 МБк ⁸⁹Sr). Так само, як і в першому спостереженні, гематологічні показники в межах норми та аналізи сечі не виявили ниркової токсичності.

Початкові результати застосування етіолу при комплексній хемопроменевої і радіонуклідній терапії при метастазах раку грудної залози в кістки і плевру свідчать про цінність даного препарату, оскільки застосування етіолу перед сеансами спеціальної терапії дозволяє зменшити частоту проявів гематологічної і ниркової токсичності; етіол, виявляючи виражену протекторну дію, не знижує протипухлинну ефективність хемопроменевої терапії; використання етіолу дає можливість застосувати більші дози чи інтенсивніші курси хемопроменевої терапії, що позитивно позначається на результатах лікування хворих.

На першому етапі клінічної апробації етіолу нам вдалося встановити зазначені вище позитивні якості препарату. Ці висновки підтверджуються даними ряду авторів про можливість підведення більш високих (порівняно зі стандартизованими) доз ПТ у поєднанні з хемотерапією при лікуванні хворих із злоякісними пухлинами легень, голови і шиї, лімфомами при зменшенні найближчих і віддалених побічних токсичних ефектів.

Через невелику кількість спостережень ми не змогли ані заперечити, ані підтвердити висновки деяких іноземних авторів [42] про інші позитивні особливості етіолу — підвищення чутливості ряду пухлин до дії хемопроменевого лікування (сенсibiliзація); стимуляція кровотворення; захист здорових клітин від мутагенного ефекту цитостатиків та зниження ризику розвитку метастатичних пухлин.

Таким чином, на основі аналізу результатів існуючих експериментальних та клінічних досліджень можна зробити ряд висновків. Аміфостин, безумовно, є ефективним радіопротектором, але про його широке застосування в рутинній клінічній практиці говорити зарано; дослідження його ефективності та безпеки повинні продовжуватися. Дозолімітуючою токсичністю для аміфостину є нудота та гіпотензія, що вимагає превентивного призначення антиеметиків, таких як селективні блокатори 5HT₃-серотонінових рецепторів та глюкокортикоїдів, а також постійного контролю рівнів артеріального тиску. Оптимальним можливо вважати 15–30-хвилинний інтервал між введенням аміфостину та проведенням

сеансу опроміювання. Підшкірний шлях введення є більш сприятливим. Щоб запобігти місцевим реакціям, рекомендується поділити дозу на два еквівалентних об'єми та вводити в різні місця. Крім того, враховуючи особливості метаболізму аміфостину в організмі та особливості васкуляризації пухлин, перевагу в застосуванні препарату слід надавати при опроміюванні великих (місцевопоширених) пухлин.

Література

1. Yuhas J.M. // *Cancer Res.* — 1980. — Vol. 40. — P. 1519–1524.
2. Yuhas J.M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1982. — Vol. 8. — P. 513–517.
3. Hall E.J. *Radiobiology for the radiologists.* — 4th ed. — Philadelphia: PA Lippincott, 2000. — P. 136–143.
4. Gray L.H., Conger A.D., Ebert M. et al. // *Br. J. Radiol.* — 1953. — Vol. 26. — P. 638–648.
5. Wright E.A., Howard-Flanders P. // *Acta Radiol.* — 1957. — Vol. 48. — P. 26–32.
6. Васун М.В. // *Радиац. биол. Радиоэкол.* — 1999. — Т. 39, № 2–3. — С. 212–222.
7. Kemp G., Rose P., Lurain J. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 2101–2112.
8. Allalunis-Turner M.J. // *Radiat. Res.* — 1990. — Vol. 122. — № 3. — P. 262–267.
9. Тестов Б.В., Баранова Л.Н., Яновская Н.П. // *Радиац. биол. Радиоэкол.* — 1996. — Т. 36, вып. 1. — С. 47–51.
10. Shaw L.M., Bonner H.S., Schuchter L. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 26. — P. 34–36.
11. Savoye C., Swenberg C., Hudog S. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1997. — Vol. 71. — № 2. — P. 193–202.
12. Zheng S., Newton G.L., Gonick G. et al. // *Radiat. Res.* — 1988. — Vol. 114, № 1. — P. 11–27.
13. Newton G.L., Aguilera J.A., Ward J.F. // *Ibid.* — 1996. — Vol. 146. — P. 298–305.
14. Schein P.S. // *Cancer. Invest.* — 1990. — Vol. 8. — № 2. — P. 265–266.
15. Spothem-Maurizot M., Franchet J., Sabattier R., Charlier M. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1991. — Vol. 59. — P. 1313–1324.
16. Peters G.J., van der Vijg W.J.F. // *Eur. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 31A. — P. 1–7.
17. Grdina D.J., Shigematsu N., Dale P. et al. // *Carcinogenesis.* — 1995. — Vol. 16. — P. 767–774.
18. Yuhas J.M., Spellman J.M., Jordan S.W. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1980. — Vol. 42. — P. 574–585.
19. Rojas A., Stewart F.A., Soranson J.A., Denekamp J. // *Radiother. Oncol.* — 1986. — Vol. 6. — P. 51–60.
20. Travis E.L. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1984. — Vol. 10. — P. 1495–1501.
21. Utley J.F., Marlow C., Waddell W.J. // *Radiat. Res.* — 1976. — Vol. 68. — P. 284–291.
22. Calabro-Jones P.M., Fahey R.C., Smoluk G.D., Ward J.F. // *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* — 1985. — Vol. 47. — P. 23–27.
23. Denekamp J., Stewart F.A., Rojas A. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1983. — Vol. 9. — P. 595–598.
24. Capizzi R.L. // *Semin. Oncol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 2–17.
25. Twentyman P.R. // *Br. J. Cancer.* — 1983. — Vol. 47. — P. 57–63.
26. Milas L., Hunter N., Ito H., Peters L.J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1984. — Vol. 10. — P. 41–48.
27. Pratt N.E., Sodicoff M., Liss J. et al. // *Ibid.* — 1980. — Vol. 6. — P. 431–435.
28. McDonald S., Meyerowitz C., Smudzm T., Rubm P. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 29. — P. 747–754.
29. Buntzel J., Kuttner K., Frohlich D., Glatzel M. // *Ann. Oncol.* — 1998. — Vol. 9. — P. 505–509.
30. Bohuslavizki K.H., Klutmann S., Brenner W. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 3542–3549.
31. Niibe H., Takahashi I., Itoh J. et al. // *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi.* — 1985. — Vol. 20. — P. 984–993.
32. Vokes E.E., Pajak T.F. // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 9. — P. 471–473.
33. Brizel D.M., Wasserman T.H., Henke M. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 3339–3345.
34. Liu T., Liu Y., He S. et al. // *Cancer.* — 1992. — Vol. 69. — P. 2820–2825.
35. DiPaola R.S., Schuchter L. // *Semin. Oncol.* — 1999. — Vol. 26, № 7 (Suppl.). — P. 82–88.
36. Mitsuhashi N., Takahashi I., Takahashi M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 26. — P. 407–411.
37. Wadler S., Beitler J.J., Rubin J.S. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 1511–1516.
38. Gallardo D., Mohar A., Galderillo G. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1999. — Vol. 9. — P. 225–230.
39. Antonadou D. // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2002. — Vol. 12, № 1. — P. 50–58.
40. Cassat D.R., Fazenbaker C.A., Bachy C.M., Hanson M.S. // *Ibid.* — 2002. — Vol. 12, № 1. — P. 97–102.
41. Koukourakis M.I., Kyrias G., Kakolyris S. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 2226–2233.
42. Мечев Д.С., Крушинський М.В., Авраменко О.І. // *УРЖ.* — 2002. — Т. X, вип. 3. — С. 275–277.

Дата надходження: 17.04.2003.

Адреса для листування:
Мечев Дмитро Сергійович,
КМАПО ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицького, 9, Київ,
04112, Україна