

© Костюк О.Г., 2011

УДК 615.15:616-08:616-006:616.62

СПОСОБИ ПОКРАЩЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ПРОТИПУХЛИННИХ ХІМІОПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ПОВЕРХНЕВОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

О.Г.Костюк

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова

Резюме. Наводяться результати лікування поверхневого раку сечового міхура новими способами у 29 хворих. Установлено зменшення кількості рецидивів пухлин у післяопераційному періоді до одного року, а також можливість збереження постійної концентрації хіміопрепаратів у порожнині сечового міхура.

Ключові слова: лікування поверхневого раку сечового міхура.

Вивчаючи проблему поверхневого раку сечового міхура (ПРСМ) [1-3], вчені дійшли висновку, що 70-80% хворих, які вперше звернулися до лікаря, мають поверхневу його форму. Значно менший відсоток (40-50%), до яких відносяться стадії Ta, T1, T1s, діагностуються в країнах СНД. Проте спільним між ними є те, що для перебігу ПРСМ характерним є раннє рецидивування (до 70%) протягом першого року з великою імовірністю переходу в інвазивну форму [4-6], що спонукає до впровадження нових хірургічних втручань, пошуку ефективніших хіміо- та імунопрепаратів, вивчення шляхів їх введення, кратності введення та визначення необхідної терапевтичної концентрації протипухлинних препаратів.

На сьогоднішній день увага багатьох вчених сконцентрована на підвищенні ефективності введення в порожнину сечового міхура (СМ) хіміопрепаратів для лікування ПРСМ. Для вирішення даної проблеми запропоновано різні підходи, які залежать від концентрації хіміопрепарату, кратності його введення, терміну перебування протипухлинного препарату в порожнині СМ, тривалості хіміотерапії а також термінів початку лікування. Велика увага приділяється пошуку різних схем хіміотерапії, в основу

яких покладене вивчення необхідних та достатніх термінів для оптимізації внутрішньоміхурової терапії. Кількість введень протипухлинних препаратів залишається невизначеним і коливається від одноразового (одразу після хірургічного лікування) до щотижневого протягом перших 6-8 тижнів з пролонгуванням щомісячних інстиляцій протягом 2-3 років. Європейська асоціація урологів рекомендує при м'язово-неінвазивному раку СМ ранню одноразову інстиляцію протягом 6 год після трансуретральної резекції (ТУР) СМ як терапію вибору при пухлинах з низьким ступенем ризику виникнення рецидиву і як початкову терапію при пухлинах з високим ступенем ризику.

Інший напрямок полягає в поліпшенні фармакокінетики хіміопрепаратів шляхом виключення їх делюції, підтриманні сталості їхньої концентрації та в покращенні абсорбції препарату слизовою оболонкою СМ. Очевидним є й те, що для підвищення фармакокінетики введених протипухлинних хіміопрепаратів необхідно враховувати декілька положень: 1. Попередження або виключення доступу сечі у СМ перед введенням хіміопрепарату. Запропоновані методи, спрямовані на повне звільнення СМ від сечі, практично неможливі. Не витримує, на наш

погляд, критики кількодобове голодування перед оперативним втручанням, застосування десмопресину, обмеження вживанням рідини. Вищевказані стани, крім шкідливого впливу на стан людини, не призводять до сталості концентрації лікарського засобу. 2. Створення лужного середовища у порожнині СМ, яке спрямоване на проникнення препарату в його глибокі шари, не враховує те, що поверхневі епітеліальні клітини слизової оболонки СМ не пропускають розчини у глибокі шари сечоміхурової стінки. 3. Важкою для пацієнта є затримка сечовипускання протягом 1-2 год у зв'язку з постійним збільшенням об'єму сечі. 4. Застосування будь-яких приладів, які використовуються з метою підвищення проникності уроепітелію, не бажане, тому що веде до його пошкодження з можливим прогресуванням раку. 5. Відомий спосіб лікування і профілактики рецидивів раку СМ, який полягає у введенні у порожнину СМ лікувальної речовини до або після хірургічного лікування. Недоліками вказаного способу є те, що після введення в порожнину СМ концентрація лікувальної речовини з кожною хвилиною зменшується за рахунок розведення сечею.

Мета дослідження. Вивчити особливості перебігу ПРСМ при використанні нових авторських способів його лікування.

Матеріал і методи. З метою уникнення вищеперахованих недоліків нами запропоновано два нових способи лікування ПРСМ, які впроваджені у клінічну практику (пат. № 24666, 2007; № 88097, 2008). Оперативне лікування ПРСМ з використанням двох способів проведено у 29 хворих. Перший спосіб має два варіанти, які використовуються після відкритої резекції СМ та після ТУР. Наводимо приклади.

1. Хворий Д., 65 років, поступив в урологічне відділення Вінницького онкодиспансеру з діагнозом – ПРСМ. Після обробки операційного поля нижньосереднім розрізом передньої стінки живота оголена верхівка СМ, яку між двома лігатурами розсікають. Після евакуації сечі та ретельної ревізії стінок СМ виконали резекцію його стінки (на всю товщину) разом з пухлиною в діаметрі 2-2,5 см. Відновлення цілісності СМ виконували дворядним вікриловим швом. Після цього в обидва сечоводи ввели хлорвінілові сечовідні катетери відповідно до діаметра їхніх просвітів на глибину 22-25 см. Через сечівник у

СМ ввели катетер Фолі № 18. З метою створення повної герметизації СМ балон роздували до 10 см³. Передню стінку СМ в місці її розтину зашивали дворядним швом. Дистальні кінці сечовідних катетерів виводили через операційну рану. Через 2 год (при відсутності кровотечі) в СМ через катетер Фолі ввели 50 мл 0,1% адріобластину. На уретральний катетер накладено затискач. Через годину затискач знято і розчин з хіміотерапевтичним препаратом евакуйований із СМ, після чого обидва уретральні катетери видалені.

2. Хворий В., 68 років, поступив в урологічне відділення Вінницького онкодиспансеру з діагнозом – ПРСМ. Після наркозу в СМ введений резектоскоп № 26 (за Шар'єром) фірми Karl Storz з проточною системою. Після ретельного огляду слизової оболонки СМ виконана резекція пухлини до середини м'язового шару з коагуляцією кровоточивих судин та слизової оболонки по периметру від пухлини на 2 см. Потім проводиться катетеризація обох сечоводів катетерами № 6 (за Шар'єром). Видаляється резектоскоп. У СМ вводиться паралельно сечовідним катетерам катетер Фолі № 18, балон якого роздувається до 10 см³. По ньому вводиться 50 мл 0,05% розчину адріобластину. На катетер накладається затискач на одну годину.

У клінічних умовах часто стає неможливим введення катетерів у сечоводи, що пов'язано з анатомічними відхиленнями, вираженими загальними змінами СМ, особливістю розташування пухлин, тому запропонований інший спосіб лікування, який також дає можливість зберегти концентрацію лікувальної речовини у СМ.

3. Хворий В., 67 років, поступив в урологічне відділення Вінницького онкодиспансеру з діагнозом – ПРСМ. Після наркозу в СМ введений резектоскоп № 26 (за Шар'єром) фірми Karl Storz з проточною системою. Після ретельного огляду слизової оболонки СМ виконана резекція пухлини, після чого резектоскоп видаляється. Через годину крізь одну дренажну трубку вводять 50 мл 0,05% розчину адріобластину. До другої трубки під'єднують систему для внутрішньовенного введення розчинів з наступним регулюванням кількості крапель тієї ж протипухлинної речовини, яка разом із сечею відповідає концентрації раніше введеного у СМ хіміопрепарату. Процедуру виконують протягом го-

дини. При потребі її можна подовжити.

Результати дослідження та їх обговорення. У клінічних умовах дана методика внутрішньоміхурової хіміотерапії у пацієнтів, хворих на ПРСМ, протягом 3 років (до 2009 року) була застосована у 9 хворих після відкритого хірургічного втручання та в 17 хворих після ТУР. У всіх хворих установлено ПРСМ у стадії Т₁ і Т₁ з різними ступенями атипії G1-G3. 16 пацієнтів мали вперше виявлений ПРСМ, у 10 хворих лікування проведено з приводу рецидиву (від 1 до 8 разів). Жінок було 4, у 3 із них лікування проводилося з приводу рецидиву ПРСМ. Значну увагу в наших дослідженнях було звернуто на передопераційну діагностику захворювання, надаючи великого значення цитологічному дослідженню сечі. У 21 хворого за 1-2 тижні до операції встановлено наявність у сечі епітеліальних клітин з деструктивними змінами та в стані дисплазії. У 5 хворих при дослідженні сечі виявлений перехідно-клітинний рак. Також при виявленні ПРСМ було звернуто особливу увагу на позитивну реакцію сечі на приховану кров. Із 26 хворих вона була позитивною у 15. Ультразвукова діагностика (УЗД) та цистоскопія, які є обов'язковими при ПРСМ, підтвердили наявність пухлини. Слід зауважити, що УЗД у 2 хворих не виявило пухлини у СМ.

Отже, у доопераційному періоді проведений комплекс обстеження хворих цілком виправданий. Додамо, що дослідження сечі на атипові клітини і приховану кров бажано проводити 2-3 рази при першому зверненні хворого з 2-3-денним інтервалом, що значно мінімізує кількість помилок та сприяє виробленню правильної тактики дообстеження та подальшого лікування.

Хірургічне лікування (ТУР) було проведено без ускладнень. Хіміопрепарат у порожнині СМ сталої концентрації знаходився протягом години. При видаленні сечовідних катетерів явних ускладнень не спостерігалось. У пізньому післяопераційному періоді у 14 хворих болу в надлобковій ділянці та при сечовиділенні не було, хоча у 12 хворих протягом 3-6 діб визначався пальпаторний біль. Клінічні прояви, ха-

рактерні для циститу, спостерігалися у 4 хворих протягом 7-10 діб. В одного з них дані прояви зафіксовані до 21-ї доби. Слід зауважити, що за даними різних авторів, цистит як ускладнення є частим наслідком ТУР.

Із 26 хворих лише у 2 через 12 місяців виявлений рецидив захворювання, яким ТУР у комбінації з "сухим сечовим міхуром" виконувався вперше. Відсутність рецидиву, термін спостереження якого перевищив 2 роки, констатовано у 9 хворих, у решти – 18-20 місяців. Значних коливань у показниках крові та її біохімічних даних до оперативного втручання та після нього не спостерігалось. Зниження показників АЛТ та АСТ виявлено в перші 2-3 доби після запропонованого нами лікування, які нормалізувалися протягом 2 тижнів після операції. Хворі в післяопераційному періоді через 3, 6 та 12 місяців, а надалі один раз на 6 місяців проходили обстеження в онкоуролога з обов'язковим комплексним обстеженням (цистоскопія, УЗД, цитологічне дослідження сечі, дослідження сечі на приховану кров).

Другий спосіб лікування використаний нами у 3 хворих. Проведені через 3 місяці цистоскопічні обстеження СМ, цитологічне дослідження сечі на атипові клітини та на приховану кров у сечі свідчили про відсутність рецидиву пухлини.

Отже, нові способи лікування ПРСМ досить ефективні на його початкових стадіях.

Висновки та перспективи наукового пошуку. 1. Лікування хворих на поверхневий рак сечового міхура запропонованими нами способами дало можливість значно зменшити кількість рецидивів пухлин у ранньому післяопераційному періоді. 2. Дані способи дають можливість зберігати сталу концентрацію хімічної речовини у порожнині сечового міхура, технічно прості і не потребують дорогих апаратури. 3. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні результатів застосування нових способів лікування поверхневого раку сечового міхура та використання нових хіміопрепаратів при збереженні їх сталої концентрації у порожнині сечового міхура.

Література

1. Возіанов О.Ф. Онкологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи / О.Ф.Возіанов, А.Н.Романенко, І.О.Клименко // Онкол. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 152-158.
2. Лоран О.Б. Определение критериев эффективности

ти адьювантної імунотерапії поверхностного рака мочевого пузьря / О.Б.Лоран, В.А.Медведев, Н.В.Будник // Урол. – 2005. – № 1. – С. 3-4. 3. Мальцев А.В. Рецидив рака мочевого пузьря. Причины и перспективы / А.В.Мальцев // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2007. – Вип. 1. – С. 17-19. 4. Молчанов Р.Н. Антимикробная активность пробиотиков у больных раком мочевого пузьря / Р.Н.Молчанов // Урологія. – 2008. – № 1-4. – С. 15-20. 5. Ролевич А.И. Выбор оптимального режима внутривузьрного введения доксорубицина в первые 6 часов после трансуретральной резекции у больных раком мочевого пузьря без мышечной инвазии / А.И.Ролевич, О.Г.Суконко, А.С.Мавричев [и др.] // Онкология: матер. III конгр. Росс. общ. онкоурологов; 2-3 октября 2008 г. – М., 2008. – С. 112-113. 6. Bohle A. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression / A.Bohle, P.R.Bock // Urology. – 2004. – Vol. 63. – P. 682-686.

**СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ ФАРМАКОКИ-
НЕТИКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ХИ-
МИОПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХ-
НОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Резюме. Приводятся результаты лечения поверхностного рака мочевого пузьря новыми способами у 29 больных. Установлено уменьшение количества рецидивов опухолей в послеоперационном периоде, а также возможность сохранения постоянной концентрации химиопрепаратов в полости мочевого пузьря.

Ключевые слова: лечение поверхностного рака мочевого пузьря.

**WAYS OF IMPROVING THE PHARMACO-
KINETICS OF ANTINEOPLASTIC MEDI-
CINES IN TREATMENT OF A SUPERFICIAL
BLADDER CANCER**

Abstract. The results of treating of superficial cancer of the urinary bladder by means of new methods in 29 patients are presented. A decrease of the number of relapses of tumors in the postoperative period up to one year, as well as a possibility of preserving a permanent concentration of chemopreparations in the cavity of the urinary bladder have been established.

Key words: treatment of superficial bladder cancer.

M.I.Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Надійшла 16.12.2010 р.
Рецензент – проф. О.С.Федорук (Чернівці)