

Г.І. Максим'як¹
Т.Д. Щегловська¹
О.М. Ніколаєнко²
О.М. Корніліна²
В.Є. Жильчук¹
А.В. Жильчук¹
І.С. Щегловський¹
Б.А. Філіпчук¹

¹Рівненський обласний
протиопухлинний центр,
Рівне, Україна

²ПП «Лабораторія ЕРБІС»,
Київ, Україна

Ключові слова:

недрібноклітинний рак легені,
ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм,
хіміотерапія, терапевтичний
ефект.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФАРМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ

Мета: вивчення ефективності препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм у комплексному лікуванні хворих на дисемінований недрібноклітинний рак легені (НДРЛ). **Об'єкт і методи:** 84 пацієнти з НДРЛ у стадії захворювання T2–4N1–3M1. Усі пацієнти отримали в паліативному режимі 6 курсів (з інтервалом 21 день) хіміотерапії (ХТ): гемцитабін (1000 мг/м² 1- та 8-й день); цисплатин (85 мг/м² у 1-й день). Пацієнти основної групи в поєднанні з кожним курсом ХТ отримували внутрішньом'язово ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм за розробленою авторами схемою (тривалість курсу — 19 днів). Через 2 міс після завершення ХТ пацієнтам основної групи з частковою регресією або стабілізацією пухлинного процесу призначали 2 курси імунотерапії препаратом ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм. Пацієнтам основної та контрольної груп, у яких зафіксували прогрес онкологічного захворювання, через 2–3 міс після закінчення первинної ХТ призначали 4 курси ХТ 2-ї лінії (кожні 3 тиж наклітаксел 225 мг/м² внутрішньовенно, в 1-й день; карбоплатин АУС 6, внутрішньовенно, в 1-й день). Хворим основної групи при проведенні ХТ 2-ї лінії призначали препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм за схемою, аналогічною для первинної ХТ. Використано стандартні клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження хворих. Ефективність препарату оцінювали за рівнями об'єктивної відповіді пухлини, тривалістю періоду стабілізації захворювання, виживаністю пацієнтів, характеристикою якості життя, параметрами токсичності проведеної ХТ. **Результати:** застосування ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм дозволило досягти суттєвого поліпшення показників клінічної симптоматики та показників клініко-біохімічного обстеження; зменшення частоти прояву побічних реакцій ХТ; підвищення якості життя (індекс Карновського становив 66,3 порівняно з 51,9% в контрольній групі). Стабілізацію процесу зафіксовано у 57,1% хворих основної групи та 40,5% контрольної; часткову регресію — у 11,9 та 2,4% відповідно. **Висновки:** застосування ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм дозволило отримати позитивний терапевтичний ефект у пацієнтів з НМРЛ: зменшення проявів побічної дії ХТ, підвищення якості життя, збільшення тривалості стабілізації захворювання та підвищення показників загальної та 12-місячної виживаності. Препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм може поповнити арсенал засобів для сучасної біотерапії хворих на злоякісні новоутворення.

На сьогодні рак легені (РЛ) є найпоширенішою формою злоякісних новоутворень у всьому світі. Для РЛ властиве швидке зростання захворюваності та підвищення смертності, тривалий безсимптомний період перебігу, бурхливе метастазування. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку (International Agency for Research on Cancer — IARC) у 2020 р. РЛ вперше діагностовано у 2 206 771 осо-

би (11,4% від усіх вперше виявлених випадків раку), кількість смертей від цієї патології — 1 796 144 (18,0% від загального числа померлих від раку) [1]. Таким чином, РЛ залишається однією з провідних причин смерті пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями [2–4]. Високі показники захворюваності на РЛ серед чоловіків характерні як для промислово розвинених держав, так і країн, що розвиваються. Серед

жінок показники захворюваності є істотно нижчими у країнах, що розвиваються, ніж в економічно розвинених регіонах планети. Захворюваність на РЛ та смертність внаслідок цієї патології тісно пов'язують з такою звичкою, як паління [5, 6]. Саме тому діагностика та лікування цього захворювання залишається актуальною проблемою в клінічній онкології.

Залежно від гістологічної будови РЛ поділяють на два основні типи: дрібноклітинний та недрібноклітинний. Недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) за гістологічною будовою поділяється на плоскоклітинний і неклітинний. НДРЛ становить приблизно 85,0% усіх діагностованих випадків РЛ [7].

Тактика лікування пацієнтів з НДРЛ визначається насамперед стадією захворювання, наявністю супутньої патології, загальним станом хворих. Ефективність лікування підвищується у разі виявлення захворювання на ранніх стадіях та можливості проведення радикальної хірургічної операції. На жаль, на ранніх стадіях РЛ важко діагностувати через відсутність явних симптомів. У зв'язку з цим актуальності набуває удосконалення скринінгу для виявлення РЛ на ранніх стадіях, а також розробка та впровадження ефективних методів системної терапії таких хворих [8–10]. Сьогодні для переважної більшості пацієнтів з РЛ прогноз зазвичай несприятливий. Нові методи терапії значно не впливають на результат лікування, але суттєво сприяють продовженню тривалості життя та підвищенню його якості. Особливий інтерес викликає застосування при НДРЛ засобів сучасної імунотерапії, суть якої полягає у підвищенні протипухлинного імунного захисту організму пацієнтів [11–12].

На першому етапі розвитку пухлини в організмі хворого активуються ефектори протипухлинного захисту: природні кілерні клітини (NK-клітини), Т-лімфоцити (CD8⁺ та CD4⁺), макрофаги. При прогресуванні пухлинного процесу відбувається ослаблення ефективної протипухлинної імунної відповіді за рахунок як порушення презентації антигену і відповідного «маскування» пухлинних клітин, так і пригнічення імунітету хворого. Таким чином, злаякісні клітини здатні перенаправляти відповідь імунної системи, викликаючи імунотолерантність [13–14].

За кілька останніх десятиліть проводили ряд досліджень щодо застосування методів імунотерапії при лікуванні хворих на РЛ. На жаль, у більшості випадків ефективність цих методів не доведена, зокрема не пояснений механізм протипухлинного впливу. Оскільки ослаблення імунної системи є вагомим фактором для прогресування пухлини, ключовими завданнями імунотерапії є ослаблення механізмів імуносупресії та активація процесів самозахисту. Доцільність застосування цього способу лікування вже знайшла своє підтвердження. Наприклад, деякі хіміотерапевтичні препарати (гентаміцин, вінорельбін) можуть стимулювати специфічні протипухлинні реакції, впливаючи на клітини супресори мієлоїдного походження. Можна припустити, що популяція су-

пресорних і регуляторних клітин, які швидко ростуть і розмножуються в пухлинному середовищі, більш сприйнятлива до хіміотерапевтичних засобів, ніж нечисельний пул виснажених цитотоксичних Т-клітин [15]. Вивчення механізмів ухилення від протипухлинного імунного захисту стало поштовхом до розробки нових імунних препаратів. Ця проблема була об'єктом пильної уваги провідних фармацевтичних компаній. Незважаючи на величезний асортимент лікарських засобів, пошук механізмів впливу на організм людини залишається актуальним і сьогодні. Одним з напрямків у галузі створення високоефективних лікарських препаратів нового покоління є препарати класу ЕРБІСОЛ[®], розроблені у науково-виробничому центрі «ЕРБІС» (м. Київ, Україна).

Характерною особливістю препаратів класу ЕРБІСОЛ[®] є оригінальний механізм дії, вони впливають на весь організм у цілому, активізують контролюючі системи (зокрема імунну систему), які відповідають за пошук та усунення патологічних змін. Лікарські засоби класу ЕРБІСОЛ[®] спрямовано впливають на імунну систему, в першу чергу на активацію її макрофагальної ланки, що сприяє репарації пошкоджених клітин та відновленню функціональної активності органів і тканин. Крім того, показано вплив препарату на клітини лімфоцитарної ланки: NK-клітини, натуральні кілери/Т-лімфоцити (NK/Т) та цитотоксичні Т-лімфоцити, відповідальні за знищення аномальних клітин та тканин [16, 17].

В основу розробки препаратів класу ЕРБІСОЛ[®] покладено фундаментальні дослідження процесів регенерації органів і тканин тварин при різноманітних ушкодженнях. Показано, що на поверхні більшості ядровмісних клітин тварин поряд з антигенами гістосумісності знаходяться особливі білкові молекули — «маркери фізіологічного стану клітин» — мембранні глікопротеїни, які вказують контролюючим системам, у якому стані знаходиться клітина — «здорова» вона чи «хвора» [18–20].

Крім активації реакцій неспецифічного імунітету (відповідь макрофагів, NK і NK/Т) за наявності антигену сигнальні молекули стимулюють ефектори специфічного імунітету (CD4⁺ (Т-хелпери) та CD8⁺-клітини (Т-кілери)), спільна робота яких призводить до розпізнавання та знищення як екзогенних, так і ендогенних антигенів [21]. Препарати класу ЕРБІСОЛ[®] містять небілковий комплекс природних органічних сполук негормональної природи, виділених з ембріональних клітин тваринної тканини. Особливістю лікарських засобів, що розробляються ПП «Лабораторія «ЕРБІС», є їх здатність [22]:

- не стільки впливати на певне захворювання, скільки активізувати внутрішні резерви організму в цілому і системи, що контролюють сталість внутрішнього середовища. Однією з них є імунна система, яка самостійно і точно знаходить осередок ураження та усуває

не тільки патологічний процес, а й супутні захворювання;

- впливати на цілий комплекс різних хвороб, контроль яких здійснюється імунною системою, і насамперед клітин макрофагального ряду, NK і Т-кілерів;
- впливати лише на хворий орган і залишатися практично інертним у здоровому організмі людей і тварин, не викликаючи побічних ефектів. Тобто, препарати нешкідливі, не викликають отруєнь при передозуваннях або тривалому застосуванні та можуть застосовуватися як профілактичний засіб.

На сьогодні препарати класу ЕРБІСОЛ® представлені трьома позиціями: ЕРБІСОЛ®, ЕРБІСОЛ® Екстра, ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм. Для лікування пацієнтів із захворюваннями вірусної і мікробної етіології, а також хворобами, що супроводжуються появою трансформованих клітин, було розроблено препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм, імуномодуюча активність якого спрямована на активацію кілерних клітин [23].

Метою цього дослідження було вивчення ефективності препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм у комплексному лікуванні хворих на дисемінований НДРЛ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження включено 84 пацієнти (44 жінки та 40 чоловіків) віком 18–65 років (середній вік — $40,9 \pm 4,3$ роки) з діагнозом «сквамозний недрібно-клітинний рак легень» (T2–4N1–3M1 за системою TNM). Пацієнти перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у Рівненському обласному протипухлинному центрі. Усім хворим проводили винятково медикаментозне лікування. Хірургічні втручання та променеву терапію не призначали у зв'язку з поширеністю пухлинного процесу та наявністю віддалених метастазів. Морфологічну верифікацію діагнозу здійснювали шляхом біопсії під час проведення бронхоскопії або цитологічного дослідження рідини з плевральних порожнин. Усі пацієнти дали поінформовану згоду на участь у дослідженні та на використання їхніх біологічних матеріалів у наукових цілях.

Сформовано 2 групи пацієнтів: контрольна (42 хворих) та основна (42 хворих). Пацієнти основної та контрольної груп отримали в паліа-

тивному режимі хіміотерапію (ХТ), що включала препарати гемцитабін (1000 мг/м^2 в 1- та 8-й день) і цисплатин (85 мг/м^2 в 1-й день); 6 курсів з інтервалом 21 день.

Пацієнти основної групи разом із кожним курсом ХТ отримували внутрішньом'язово досліджуваний препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм за схемою: 1- та 2-й день (за 2–3 дні до початку ХТ) — 1 раз на добу по 2 мл увечері; 3-й день (за 1 день до ХТ) — 2 рази на добу, по 2 мл вранці та ввечері; з 4-го (1-й день проведення ХТ) до 17-го дня впродовж 14 днів — 2 рази на добу, вранці по 4 мл (2 ампули) та увечері 2 мл (1 ампула); насамкінець (18- і 19-й дні) — 2 рази на добу, по 2 мл вранці та ввечері (табл. 1). Усього за 19 днів курсу було призначено 50 ампул препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм. Ін'єкції препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм призначали натще, за 1–2 год до їди або через 2–3 год після їди (чай, соки, воду тощо можна було вживати в будь-який час).

Через 2 міс після закінчення 6 курсів ХТ у комплексі з ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм пацієнтам основної групи з частковою регресією або стабілізацією пухлинного процесу призначали 1-й курс імунотерапії препаратом ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм, через 2 міс після його закінчення — 2-й курс. Препарат вводили внутрішньом'язово за схемою: 1- та 2-й день — 1 раз на добу (ввечері) 2 мл; 3-й день — 2 рази на добу (вранці та ввечері), по 2 мл; наступні 17 днів — 2 рази на добу (вранці по 4 мл, увечері по 2 мл); 2 дні — 2 рази на добу (вранці та ввечері), по 2 мл; 1 день — 1 раз на добу (ввечері), 2 мл. Усього за 23 дні курсу призначали 60 ампул препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм.

Пацієнти обох груп отримували терапію супроводу та симптоматичне лікування, спрямовані на зменшення больового синдрому, припинення зниження маси тіла, зменшення проявів анорексії та інтоксикації.

Пацієнтам основної та контрольної груп, у яких зафіксували прогрес онкологічного захворювання, через 2–3 міс після закінчення первинної ХТ та необхідного для проведення наступної ХТ відновлення лабораторних показників призначали 4 курси ХТ 2-ї лінії: паклітаксел (225 мг/м^2 внутрішньовенно, 3-годинна інфузія в 1-й день, кожні 3 тиж); карбоплатин (AUC 6 в 150 мл 5% розчину глюкози, внутрішньовенно, 15-хвилинна інфузія в 1-й день, кожні 3 тиж). Філграстин (5 мкг/кг) застосовува-

Таблиця 1

Схема одного курсу ХТ у комплексі з препаратом ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм

Час	Дні																				
	1	2	3	4 1-й день ХТ*, #	5	6	7	8	9	10	11 8-й день ХТ*	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
6 ⁰⁰ – 9 ⁰⁰			у	2у	2у	2у	2у	2у	2у	2у	2у	2у	2у	2у	2у	2у	2у	у	у		
21 ⁰⁰ – 24 ⁰⁰	у	у	у	у	у	у	у	у	у	у	у	у	у	у	у	у	у	у	у		
	3 дні			14 днів														2 дні		2 дні перерви	

Примітки: * — гемцитабін; # — цисплатин; у — 1 ампула ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм.

ли через 24 год після ХТ. Хворим основної групи при проведенні ХТ 2-ї лінії призначали препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм за схемою, аналогічною для первинної ХТ.

Об'єктивний огляд пацієнтів, який включав вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, температури тіла, огляд слизових оболонок та шкіри, пальпацію та перкусію живота, аускультацию серця та легень, оцінку стану регіонарних лімфатичних вузлів, а також обстеження з використанням стандартних клініко-лабораторних та інструментальних методів (клініко-лабораторне, сонографічне, ендоскопічне, рентгенологічне) проводили до лікування (скринінг) і через кожен 21 день, до початку чергової ХТ. Для пацієнтів, у яких в ході ХТ було досягнуто часткової регресії або стабілізації пухлинного процесу, огляд проводили через кожен 21 день протягом 5 міс, а після закінчення ХТ — через кожні 30 днів протягом наступних 7 міс спостереження.

Загальний стан хворих оцінювали за шкалою Карновського; ступінь токсичності ХТ — за шкалою ВООЗ; больові відчуття — за допомогою візуальної аналогової шкали. Результати проаналізовано відповідно до вимог ВООЗ та Міжнародного агентства з вивчення раку і подано в Звіті клінічних досліджень (Дозвіл ДП «Державний експертний центр МОЗ України» на проведення клінічних досліджень від 26.05.2011 р. № 408/КД).

Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики з використанням стандартної програми «STATISTICA 8.0». Для оцінки динаміки показників обстеження виконували дисперсійний аналіз за змішаною двофакторною моделлю (залежна змінна — значення аналізованого показника, фактор «візит» фіксований ($T_{\text{скринінг}}$, T_{21} , T_{42} і т.д.), фактор «суб'єкти» випадковий), виконано порівняння наступних рівнів фактору «Візит» з вихідними даними ($T_{\text{скринінг}}$) за допомогою критерію Даннета. Загальну виживаність хворих аналізували за методом Каплана — Мейера, достовірність відмінностей між кривими виживаності визначали за допомогою log-rank-тесту. Достовірність відмінностей визначали, використовуючи t -критерій Стьюдента і χ^2 Пірсона. Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$ [24].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Курси ХТ було проведено всім хворим у повному обсязі, при цьому токсичність цитостатика не виходила за межі загальновідомих проявів його побічної дії. Усі пацієнти основної групи отримали повний курс лікування досліджуваним препаратом ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм. Випадків виключення хворих з дослідження у зв'язку з побічною реакцією або з якоїсь іншої причини зафіксовано не було. Не відмічено жодного випадку алергічної реакції.

Під час проведення клініко-інструментального обстеження патологічних змін показників артеріального тиску, частоти серцевих скорочень не поміче-

но. Істотних змін під час аускультатії серця не відбувалося. Шкіра та слизові після лікування залишалися блідими у 72,0 та 81,0% хворих основної та контрольної груп відповідно. У пацієнтів контрольної групи температура тіла в процесі лікування не змінювалася чи незначно підвищувалася; у хворих основної групи температура тіла нормалізувалася вже на ранніх етапах спостереження.

Під час вивчення показників загального аналізу крові у хворих контрольної групи на всіх етапах спостереження відзначали достовірне зниження вмісту еритроцитів (з $4,21$ до $4,03 \cdot 10^{12}/л$), гемоглобіну (з $123,6$ до $108,3$ г/л), лейкоцитів (з $7,93$ до $3,93 \cdot 10^9/л$), що свідчить про наявність патологічного процесу і негативний вплив хіміопрепаратів на кровотворну систему (рис. 1).

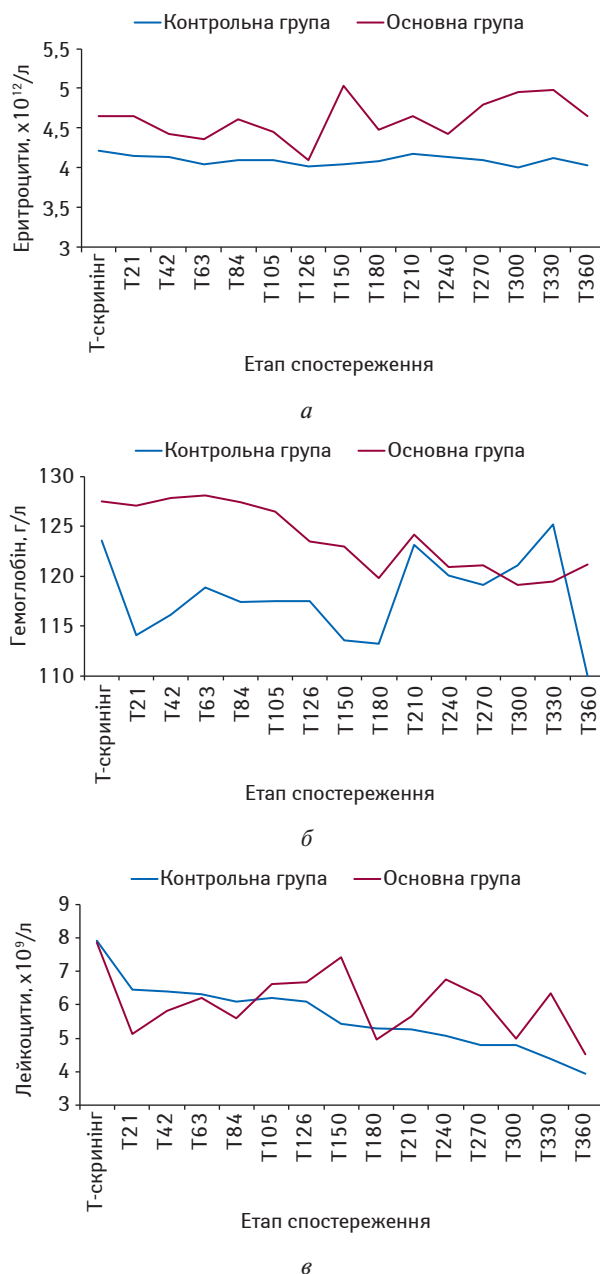


Рис. 1. Вміст еритроцитів (а), гемоглобіну (б), лейкоцитів (в) у крові хворих на НДРЛ основної та контрольної груп

Таблиця 2

Розподіл хворих на НДРЛ з нормальними значеннями показників периферичної крові в динаміці лікування, n (%)

Показники	Норма	Візит	Контроль-на група	Основна група
Показники загального аналізу крові				
Еритроцити, · 1012/л	Чоловіки 4,5–5,0 Жінки 3,8–4,5	T 21	39 (92,9)	42 (100,0)
		T 150	26 (65,0)	36 (90,0)
		T 360	3 (17,6)	23 (79,3)
Гемоглобін, г/л	Чоловіки 130–160 Жінки 120–140	T 21	42 (100,0)	42 (100,0)
		T 150	39 (97,5)	40 (100,0)
		T 360	7 (41,2)	20 (69,0)
Лейкоцити, · 109/л	4,0–9,0	T 21	42 (100,0)	40 (95,0)
		T 150	38 (95,0)	39 (97,5)
		T 360	6 (35,3)	22 (75,9)
Нейтрофіли сегментоядерні, %	47–72	T 21	39 (92,9)	40 (95,2)
		T 150	24 (60,0)	30 (75,0)
		T 360	1 (5,9)	13 (44,8)
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	Чоловіки 1–10 Жінки 2–15	T 21	40 (95,2)	38 (90,5)
		T 150	32 (80,0)	30 (75,0)
		T 360	4 (23,5)	20 (69,0)
Біохімічні показники				
Загальний білок, г/л	65–85	T 21	34 (81,0)	40 (95,2)
		T 150	32 (80,0)	39 (100,0)
		T 360	9 (52,9)	25 (86,2)
Аспартатаміно-трансфераза, ммоль/год · л	8–33	T 21	42 (100,0)	38 (90,5)
		T 150	38 (95,0)	39 (97,5)
		T 360	40 (95,2)	40 (95,2)
Аланінаміно-трансфераза, ммоль/год · л	4–36	T 21	40 (95,2)	40 (95,2)
		T 150	39 (97,5)	39 (97,5)
		T 360	10 (58,8)	24 (82,8)
Креатинін, ммоль/л	Чоловіки 44,0–97,0 Жінки 44,0–115,0	T 21	42 (100,0)	41 (97,6)
		T 150	40 (100,0)	40 (100,0)
		T 360	10 (58,8)	25 (86,2)
Білірубін, мкмоль/л	3,40–20,52	T 21	38 (90,5)	39 (92,9)
		T 150	38 (95,0)	38 (95,0)
		T 360	10 (58,8)	26 (89,7)

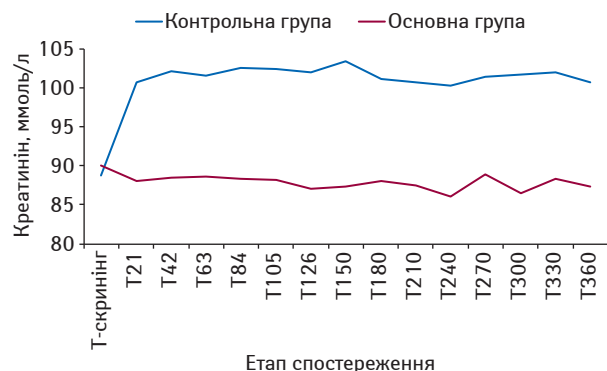


Рис. 2. Рівень креатиніну в крові хворих на НДРЛ основної та контрольної груп

Під час оцінки впливу досліджуваного препарату на показники периферичної крові використовували категоріальну змінну — «норма» або «не норма». Грунтуючись на даних щодо розподілу пацієнтів залежно від нормальних або патологічних показників (табл. 2), можна констатувати, що в процесі лікування в контрольній групі відзначено тенденцію до зменшення кількості пацієнтів, у яких аналізовані параметри були в межах норми. В основній групі таких пацієнтів було більше, що свідчить про кращу переносимість ХТ на фоні препарату, який досліджується. У контрольній групі відзначено зниження частки пацієнтів з нормальними рівнями загального білка, аланінамінотрансферази, білірубину, креатиніну. Біохімічні показники практично всіх пацієнтів основної групи не виходили за межі норми, що свідчить про відсутність негативного впливу ЕР-БІСОЛ® УЛЬТРАфарм на функцію печінки та певний детоксикаційний ефект препарату, який застосовували на тлі базової терапії.

За підсумками одержаних після проведеного лікування результатів пацієнтів було розподілено

за такими градаціями оцінки ефективності: а) повна регресія — зникнення пухлинних утворень; б) часткова регресія — зменшення суми найбільших діаметрів пухлинних утворень хоча б на 50,0%; в) прогрес — збільшення суми найбільших діаметрів пухлинних утворень хоча б на 20,0%; г) стабілізація — відсутність достатнього зменшення для віднесення до «часткової регресії» або достатнього збільшення для віднесення до «прогресування».

Клінічна стабілізація та частковий регрес пухлинного процесу підтверджені за даними комп'ютерної томографії органів грудної порожнини, коли відзначали периферичну фіброзну організацію з наявністю ділянок щільної консолідації легеневої тканини, а в деяких випадках ущільнення по периферії у формі капсули з ознаками осередків кальцинозу легені. Під час динамічного спостереження як перибронхіального, так і ендобронхіального поширення патологічного процесу відзначали посилення чіткості її контурів, відновлення однорідної пневматизації легеневої паренхіми і навіть зменшення зони лімфогенного розсіювання з формуванням навколо пухлини аваскулярного обідка. Подібна капсуляція у багатьох випадках супроводжувалася зменшенням справжніх розмірів первинної пухлини. Загальні розміри капсульованої пухлини фіксувалися постійними без ознак збільшення або зменшення.

У 5 (11,9%) пацієнтів основної групи встановлено часткову регресію: купіровано явища полісерозиту (відсутність рідини в плевральних порожнинах), не виявляли нові метастатичні осередки в процесі лікування. У 3 пацієнтів з 5 спостерігали капсуляцію пухлин. У контрольній групі зменшення первинної пухлини більш ніж на 50,0% та відсутність нових метастатичних вогнищ виявлено у 1 (2,4%) пацієнта (табл. 3).

Таблиця 3
Розподіл хворих на НДРЛ за градаціями оцінки ефективності лікування, n (%)

Градація	Контрольна група, n = 42	Основна група, n = 42
Повна регресія	0 (0)	0 (0)
Часткова регресія	1 (2,4)	5 (11,9)
Прогресування	24 (57,1)	13 (31,0)
Стабілізація	17 (40,5)	24 (57,1)

Стабілізація процесу росту пухлини відзначена у 24 (57,1%) пацієнтів основної групи, з яких у 8 хворих було зафіксовано ефект капсулювання осередків неоплазії сполучною тканиною, у результаті чого розпочиналися процеси аваскуляризації як один з патогенетичних механізмів регресії пухлини. При цьому загальні розміри капсульованої пухлини фіксувалися як постійні, без ознак збільшення або зменшення розмірів. Можливо, необхідно розглядати питання внесення пацієнтів із зазначеним ефектом капсулювання осередків неоплазії у групу з частковою регресією пухлини (тобто $5 + 8 = 13$; 31,0% пацієнтів), при цьому група стабілізації зменшується ($24 - 8 = 16$; 38,0% пацієнтів). У контрольній групі стабілізацію пухлинного процесу відзначено у 17 (40,5%) пацієнтів, з яких у 2 хворих було виявлено ефект капсулювання вогнищ неоплазії сполучно-тканинною оболонкою. З аналогічним наведеному вище урахуванням капсуляції осередків неоплазії хворих контрольної групи можна розподілити наступним чином: 3 ($1 + 2 = 3$; 7,2%) пацієнти з частковою регресією та 15 ($17 - 2 = 15$; 35,7%) хворих зі стабілізацією процесу (див. табл. 3).

Подальше прогресування процесу спостерігали у 24 (57,1%) пацієнтів контрольної групи як за рахунок збільшення розмірів первинної пухлини, так і за рахунок збільшення кількості метастазів. В основній групі прогресування процесу відмічали у 31,0% пацієнтів ($n = 13$) (див. табл. 3). У разі прогресування захворювання за даними комп'ютерної томографії органів грудної порожнини відзначали лімфогенну дисемінацію навколишніх тканин, імбібіцію легеневої тканини, деформацію сегментарних бронхів, появу нових метастатичних осередків у легеневій паренхімі.

Пацієнти основної групи легше перенесли первинну ХТ, у них швидше відновилися біохімічні та фізіологічні показники, порушення яких може лімітувати початок проходження 2-ї лінії ХТ. Через 2–3 міс після закінчення первинної ХТ додаткові 4 курси ХТ 2-ї лінії були призначені 76,9% (10 з 13) пацієнтів основної та 58,3% (14 з 24) хворих контрольної групи, у яких було зафіксовано прогресу-

вання пухлинного процесу. За період спостереження (12 міс) в основній групі вижило 3 (30,0%) пацієнти, які пройшли хіміотерапію 2-ї лінії, а в контрольній — жодного.

Застосування препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм дозволило отримати позитивний ефект у хворих на РЛ IV стадії, у яких симптоми захворювання були найбільш виражені.

Таким чином, призначення препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм дозволило значно зменшити негативні наслідки ХТ у хворих на НДРЛ та досягти клінічного покращення з симптоматичним та об'єктивним ефектом. Під категорію «ефективне лікування» підпадали 42,9% пацієнтів контрольної групи та 69,0% пацієнтів основної групи (варіанти градацій — а, б та г).

Аналіз тимчасових характеристик ефективності проведеного лікування показав, що у пацієнтів основної групи спостерігали більш тривалі періоди стабілізації та часткового клінічного ефекту, а також збільшилася тривалість життя (табл. 4).

Таблиця 4
Результати аналізу тимчасових характеристик ефективності проведеного лікування у хворих на НДРЛ

Критерії ефективності	Група	Середнє	Стандартне відхилення	χ^2 , d=1	p
Тривалість стабілізації, міс	Контрольна	4,2	3,50	6,914	0,039
	Основна	7,3	3,23		
Тривалість життя, міс	Контрольна	7,1	2,17	6,526	0,041
	Основна	9,9	2,70		

На момент закінчення дослідження в контрольній групі вижило 16 (38,1%) пацієнтів, в основній групі — 30 (71,4%). Аналіз виживаності проведено з використанням методу Каплана — Майєра (рис. 3).

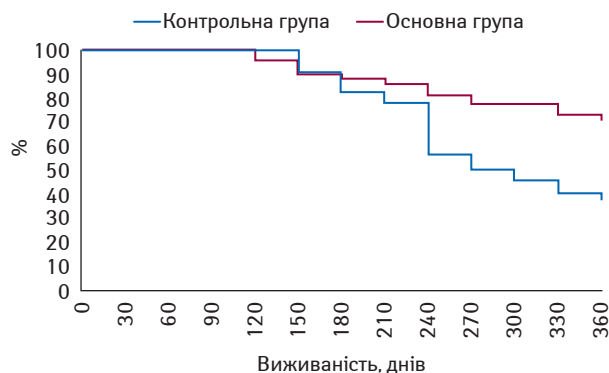


Рис. 3. Актуарні криві однорічної виживаності за Капланом — Майєром

Застосування препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм у комплексному лікуванні хворих на НДРЛ мало сприятливий вплив також і на суб'єктивні симптоми захворювання у більшості пацієнтів, що виражалося у зниженні інтенсивності та частоти проявів таких симптомів. Позитивна динаміка суб'єктивних симптомів спостерігалася вже через 5–7 днів після початку курсу імунотерапії та досягла максимуму після його закінчення.

Загальний стан пацієнтів оцінювали за шкалою Карновського: на початку дослідження в обох досліджуваних групах переважали пацієнти, суб'єктивний статус яких оцінювали як 60,0–80,0% (табл. 5). Після закінчення лікування відзначали підвищення індексу Карновського у групі хворих, які отримували ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм як мінімум на 1–2 градуса порівняно з хворими контрольної групи. Тобто такі симптоми, як нудота, блювання, випадіння волосся та інші токсичні прояви лікування, були менш вираженими у пацієнтів, які після хіміотерапії отримували препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм. У більшості хворих контрольної групи індекс Карновського практично залишався без змін. Після лікування індекс якості життя за шкалою Карновського для пацієнтів контрольної групи становив 51,9%, основної групи — 66,3%.

Таблиця 5

Оцінка загального стану хворих на НДРЛ (за шкалою Карновського) до та після закінчення дослідження, n (%)

Оцінка загального стану хворого, %	Контрольна група		Основна група	
	До, n = 42	Після, n = 16	До, n = 42	Після, n = 30
100	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
90	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
80	14 (33,3)	1 (6,3)	13 (31,0)	7 (23,3)
70	18 (42,9)	2 (12,5)	17 (40,5)	11 (36,7)
60	10 (23,8)	4 (25,0)	12 (28,5)	7 (23,3)
50	0 (0)	5 (31,3)	0 (0)	4 (13,3)
40	0 (0)	4 (25,0)	0 (0)	1 (3,3)
Медіана індексу Карновського	70,9	51,9	70,2	66,3

У процесі лікування досліджуваним препаратом у пацієнтів основної групи не було зафіксовано жодних серйозних побічних реакцій. Жоден з досліджуваних хворих не припинив терапію достроково з тих чи інших причин. У жодному випадку не було зафіксовано анафілактичних реакцій, реакцій уповільненого типу, значних коливань показників гемодинаміки. Пацієнти не повідомляли про скарги під час введення препарату та безпосередньо після його введення. Шкірні покриви залишалися чистими, при аускультатії не помічено негативної симптоматики, частота дихання не змінювалася. Усі побічні реакції були незначними, не потребували додаткових заходів щодо їх ліквідації та були розцінені як прояв супутньої патології, а також характеру перебігу основного захворювання. Переносимість ХТ під час лікування пацієнтів трактувалася як задовільна. Узагальнені дані про зафіксовані побічні реакції висвітлено в табл. 6.

Таблиця 6

Розподіл хворих на НДРЛ контрольної та основної груп за характером побічних реакцій, n (%)

Характер побічної реакції	Контрольна група, n = 42	Основна група, n = 42
Серцебиття	3 (7,1)	4 (9,5)
Субфебрильна температура тіла	32 (76,2)	12 (28,6)
Алергічні реакції	2 (4,8)	0 (0)
Диспептичні явища	8 (19,0)	3 (7,1)
Усього пацієнтів з побічними реакціями	38 (90,5)	17 (40,5)

У пацієнтів основної групи частота прояву побічних реакцій на фоні ХТ була меншою (40,5%), ніж у контрольній групі (90,5%), що вказує на здатність препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм зменшувати прояви побічних реакцій при проведенні ХТ.

Оцінку ефективності препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм проводили з урахуванням ступеня прояву токсичності ХТ за шкалою ВООЗ (табл. 7).

Таким чином, у хворих основної групи, які отримували препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм, побічні ефекти ХТ спостерігалися рідше і були менш виражені, токсичність ХТ була суттєво нижчою (у поодиноких випадках мали місце I та II ступінь токсичності) порівняно з пацієнтами контрольної групи. Ефективність терапії, що включає досліджуваний лікарський засіб, дозволяє припустити, що ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм є не тільки препаратом супроводу, який знижує частоту прояву побічних реакцій, викликаних ХТ, але й вагомим компонентом комплексної протипухлинної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Негативних змін з боку основних гематологічних та біохімічних показників у групі хворих на НДРЛ, які отримували препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм, не виявлено в жодного пацієнта. Не було помічено проявів побічних реакцій при застосуванні лікарського засобу. Переносимість препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм оцінена як «хороша».

2. Застосування препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм дозволило досягти суттєвого поліпшення показників клінічної симптоматики, клініко-біохімічного обстеження та зниження наслідків ХТ (частота прояву побічних реакцій на тлі ХТ у хворих основної групи 40,5 порівняно з 90,5% у контрольній групі), підвищення якості життя (індекс Карновського у дослідній групі становив 66,3%, у контрольній — 51,9%).

3. Застосування препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм дозволило підвищити ефективність лікування у хворих на НДРЛ на основі базисної терапії як за тривалістю стабілізації хвороби (7,3 порівняно з 4,2 міс у контрольній групі), так і за збільшенням терміну життя (9,9 порівняно з 7,1 міс у контрольній групі). На момент закінчення випробування в основній групі вижило 71,4% пацієнтів, в контрольній групі — 38,1%. Стабілізацію процесу зафіксовано у 57,1% хворих основної групи та 40,5% контрольної; часткову регресію — у 11,9% пацієнтів основної та 2,4% контрольної груп.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71 (3): 209–49.
- Thun MJ, Henley SJ, Travis WD. Lung cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. Cancer

Результати оцінки ступеня токсичності ХТ хворих на НДРЛ основної та контрольної груп за шкалою ВООЗ

Побічні явища	Ступінь токсичності (кількість хворих)									
	Контрольна група, n = 42					Основна група, n = 42				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
Гематологічна токсичність, кровотрата, інфекція, порушення згортання крові										
Гемоглобін, г/л	21	21	0	0	0	31	10	1	0	0
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	27	8	6	1	0	37	4	1	0	0
Гранулоцити, 10 ⁹ /л	17	20	4	1	0	38	4	0	0	0
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	21	15	4	2	0	39	1	2	0	0
Кровотеча	42	0	0	0	0	42	0	0	0	0
Стан порожнини рота (стоматит)	42	0	0	0	0	40	1	1	0	0
Гастроінтестинальна токсичність										
Діарея	35	5	2	0	0	39	3	0	0	0
Запори	34	6	2	0	0	42	0	0	0	0
Кардіоваскулярна токсичність										
Порушення серцевого ритму	38	4	0	0	0	38	4	0	0	0
Порушення функції серця	39	3	0	0	0	42	0	0	0	0
Перикардит	42	0	0	0	0	42	0	0	0	0
Порушення в сечостатевої системі										
Протеїнурія	42	0	0	0	0	42	0	0	0	0
Гематурія	42	0	0	0	0	41	1	0	0	0
Печінкова токсичність										
Аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза	40	1	1	0	0	34	8	0	0	0
Білірубін	41	1	0	0	0	42	0	0	0	0
Нейротоксичність										
Нейротоксичність: стан	35	5	2	0	0	41	1	0	0	0
Периферичні нейропатії	39	3	0	0	0	41	1	0	0	0
Грипоподібний синдром, алергія, шкірні зміни										
Підвищена температура тіла	14	26	2	0	0	26	16	0	0	0
Алергічні реакції	41	1	0	0	0	42	0	0	0	0
Шкірні прояви	41	1	0	0	0	42	0	0	0	0
Волосся	0	0	0	32	10	0	0	0	33	9
Інфекція	42	0	0	0	0	42	0	0	0	0
Больовий синдром										
Біль (пов'язаний з лікуванням, а не хворобою)	42	0	0	0	0	40	1	1	0	0

Epidemiology and Prevention. 4th ed. Oxford University Press; 2018: 519–78.

3. Jemal A, Miller KD, Ma J, *et al.* Higher lung cancer incidence in young women than young men in the united states. N Engl J Med 2018; 378 (21): 1999–2009.

4. Fidler-Benaoudia MM, Torre LA, Bray F, *et al.* Lung cancer incidence in young women vs. young men: A systematic analysis in 40 countries. Int J Cancer 2020; 147 (3): 811–9.

5. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: the MPOWER package [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 p. 329 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43818>

6. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2019: offer help to quit tobacco use [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 p. 209 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326043>

7. Wang JB, Huang X, Li FR. Impaired dendritic cell functions in lung cancer: a review of recent advances and future perspectives. Cancer Commun (Lond) 2019; 39 (1): 43.

8. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the national lung screening trial. J Thorac Oncol 2019; 14 (10): 1732–42.

9. Pastorino U, Silva M, Sestini S, *et al.* Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. Ann Oncol 2019; 30 (7): 1162–9.

10. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, *et al.* Reduced lung-cancer mortality with volume ct screening in a randomized trial. N Engl J Med 2020; 382 (6): 503–13.

11. Domagala-Kulawik J, Raniszewska A. How to evaluate the immune status of lung cancer patients before immunotherapy. Breathe (Sheff) 2017; 13 (4): 291–6.

12. Domagala-Kulawik J, Osinska I, Hoser G. Mechanisms of immune response regulation in lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2014; 3 (1): 15–22.

13. Aerts JG, Hegmans JP. Tumor-specific cytotoxic T cells are crucial for efficacy of immunomodulatory antibodies in patients with lung cancer. Cancer Res 2013; 73 (8): 2381–8.

14. Burkholder B, Huang RY, Burgess R, *et al.* Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks. Biochim Biophys Acta 2014; 1845 (2): 182–201.

15. Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, *et al.* The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. Nat Rev Drug Discov 2012; 11 (3): 215–33.

16. Lyamina S, Malyshev I. Polarization of macrophages in the modern concept of the formation of the immune response. Fundamental research 2014; (10): 930–5. (in Russian)

17. Sarbaeva N, Ponomareva YU, Milyakova M. Macrophages: variety of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. Genes & Cells 2016; 11 (1): 9–17. (in Russian)

18. Nikolayenko A. Conceptual approaches in the development of highly effective new generation drugs of the «ERBISOL®» class. News of pharmacy 1998; (6): 68–74.

19. Nikolayenko A. Analysis of antigens of the plasma membranes of hepatocytes of the regenerating rat liver. Ukr Biochem J 1992; 64 (1): 29–35.

20. Nikolayenko A. The main directions in the creation and implementation of a new drug Erbisol. New Ukrainian medical product Erbisol 1994; 4–9.

21. Bazyka D, Gladkij A, Kornilina E, Nikolayenko A. Features of the influence of the ERBISOL® class drug on the expression of surface markers of blood cells of healthy donors and patients with immunosuppression of cellular immunity in vitro and in the dynamics of treatment. *News of pharmacy* 2009; (1): 39–47. (in Russian)

22. Nikolayenko A. Pharmacological features of highly effective new generation drugs of the «ERBISOL®» class. *Praktikuyuchiy likar* 2018; 7 (2): 5–15. (in Russian)

23. Nikolayenko A, Bazyka D, Drannik G, *et al.* The influence of drugs of the «ERBISOL®» class on the production of cytokines and the expression of surface markers of blood cells in healthy donors and cancer patients. *Eurasian J Oncol* 2016; 4 (1): 79–89. (in Russian)

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

CLINICAL EFFECTIVENESS OF ERBISOL® ULTRAPHARM IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

G.I. Maksymiak¹, T.D. Shcheglovskaya¹,
A.N. Nikolayenko², E.M. Kornilina², V.E. Zhylchuk¹,
A.V. Zhylchuk¹, I.S. Shcheglovskiy¹, B.A. Philipchuk¹

¹Rivne Regional Oncologic Dispensary, Rivne, Ukraine

²PE «ERBIS Laboratory», Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to study the effectiveness of the ERBISOL® ULTRapharm in the complex treatment of patients with disseminated non-small cell lung cancer (NSCLC). **Object and methods:** 84 patients with stage T2–4N1–3M1 NSCLC. All the patients received 6 palliative courses (at intervals 21 days) of chemotherapy (CT): gemcitabine (1000 mg/m² on days 1 and 8); cisplatin (85 mg/m² on 1 day). Patients in the experimental group received ERBISOL® ULTRapharm according to the appropriate scheme (course duration 19 days) in addition to each course of CT. Two months after completion of 6 courses of CT in combination with ERBISOL® ULTRapharm, patients of the main group with partial regression or stabilization of the tumor process received two immunotherapy courses with

ERBISOL® ULTRapharm. Patients in control and experimental groups with cancer disease progression received 4 courses of the second-line CT (each 3 weeks — paclitaxel 225 mg/m² on day 1; carboplatin AUC 6, on day 1) after 2–3 months of the end of primary CT. In addition to the second-line CT, patients in the experimental group received ERBISOL® ULTRapharm according to the scheme similar to primary CT. Standard clinical, laboratory and instrumental methods of patient examination were used. The effectiveness of the drug was assessed by the level of the objective tumor response, the duration of the stabilization period, patient survival, characteristics of patients' quality of life and the toxicity of CT. **Results:** the application of ERBISOL® ULTRapharm allowed to achieve a significant improvement in clinical symptoms and the indexes of clinical and biochemical examination and led to a decrease in the frequency of CT adverse reactions, an improvement of life quality (Karnowski index 66.3% vs 51.9% in the control group). Disease stabilization was registered in 57.1% patients in the experimental group and in 40.5% in the control group; partial regression was seen in 11.9% and 2.4% patients in the experimental and control groups respectively. **Conclusions:** the application of ERBISOL® ULTRapharm allowed to achieve a positive therapeutic effect in patients with NSCLC, namely, to reduce CT side effects, to improve life quality, to prolong disease stabilization, and to increase overall and 12-month survival. ERBISOL® ULTRapharm can enrich the arsenal of tools for nowadays immunotherapy of patients with malignant neoplasms.

Key Words: non-small cell lung cancer, ERBISOL® ULTRapharm, chemotherapy, therapeutic effect.

Адреса для листування:

Ніколаєнко О.М.
02002, Київ, вул. Р. Окіпної, 10Б, офіс 92
ПП «Лабораторія ЕРБІС»
E-mail: erbis@ukr.net

Одержано: 25.11.2021