

MODERN TENDENCY OF COMPLEX CANCER THERAPY OF THE ORAL CAVITY

A. Kisselova-Janeva¹, D. Todorov², K. Todorov³

1) Department of Oral Imaging and Oral Diagnostic, Faculty of Dental Medicine, Medical University, Sofia, Bulgaria

2) National Oncological Center, President of Bulgarian Oncological Society

3) Cancer Center - Sofia, Bulgaria

SUMMARY

In the current article we discuss modern tendency of complex cancer therapy.

The future development of oncology is based on drug treatment, which is a new method of treatment with a dynamic development.

There are presented: general pharmacodynamics and pharmacokinetics of oncodrug's; the significant indications, contraindications; side and toxic effects and the new strategy of complex drug treatment.

СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ В УСТНАТА КУХИНА

Ангелина Киселова-Янева¹, Д. К. Тодоров², К. Тодоров³

1) Катедра по лицево-челюстна рентгенология и орална диагностика, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет, София, България

2) Национален онкологичен център, София, Президент на Българското онкологично общество

3) Областен диспансер за онкологични заболявания – София-град, Кабинет по вътрешни болести

Онкозаболяванията включват над 200 различни нозологични единици. Характеризират се с:

* нарушени контролни механизми на клетъчната пролиферация

* диференциация и апоптоза

* хетерогенност на клетъчните популации

* ранно дисеминиране и микрометастазиране

* инвазиран растеж и др.

Етиология: образуването на един злокачествен тумор е сложен, продължителен и многофакторен процес. Премахва през следните стадии:

* инициация – с продължителност от минути до часове и дни

* промоция – от няколко седмици до няколко години – натрупват се генетични промени в соматичните клетки

* прогресия

Злокачествените тумори имат дълъг латентен период, клинично асимптомно, следван от няколко клинични стадия:

* локален

* локо-регионален

* рецидиви и/или далечни метастази

* нови тумори

КАНЦЕРОГЕНИ:

* химически – полициклични ароматни въглеводи, нитрозоамини, ароматни амини, аминоксопроизводни, алкохол, алкилиращи агенти, андрогени, естрогени, арсен и др.

* Физически – йонизиращи или нейонизиращи лъчения с различна дължина на вълната, много от които все още само са подозирани, но не и доказани с научни методи

* Биологични – вирусът на хепатит В за рака на черния дроб, многобройните човешки папиломни вируси като тип 16 и др. за рака на маточната шийка, HTLV-1 при ендемичната Т-клетъчна левкемия у възрастни, вирусът на Epstein-Barr при лимфома на Burkitt и др.

ПЪРВИЧНА ПРОФИЛАКТИКА

Произходът и еволюцията на онкозаболяванията се определят от сложни взаимодействия от фактори на околната среда (канцерогени, коканцерогени, антиканцерогени и др.) и от фактори на самия организъм на болния (имунна система, хормонално състояние, състояние на клетъчните популации, състояние на механизмите, възстановяващи ДНК, генетична

предиспозиция и др.).

Около 80-90% от онкозаболяванията се причиняват от фактори на околната среда, повечето от които са свързани с начина на живот на съвременния човек. Най-голям дял заема начинът на хранене, следван от тютюнопушенето, обуславящи заедно около 60-70% от раковата смъртност. Следват репродуктивното и сексуално поведение, алкохолизмът, професионалните рискови фактори, прекомерна употреба на някои лекарства и др.

1. *Контингент у нас*: в България има около 200 000 онкоболни, от които 70-75% са показани за лекарствено лечение.

Установена е трайна дългогодишна тенденция за увеличение броя на онкоболните.

Онкозаболяванията са причина No. 2 за смъртност у нас.

2. *Контингент в света*: около 15 млн., откриват се по 10 млн. нови годишно, около 6 млн. умират, прогнози за 2020 г. – около 20 млн. нови годишно, около 10 млн. ще умират.

Онкозаболяванията – стават социалнозначими болести No. 1 в развитите страни.

3. Около една трета от онкозаболяванията може да се предотвратят чрез онкопрофилактика, една трета да се излекуват радикално и една трета да се поддържат палиативно в добро качество на живота.

4. Петгодишно преживяване в САЩ – над 60% от онкоболните. В развитите страни на Европейския съюз – над 50%, в останалите страни – 30-40%.

Лечение (три основни метода):

Ю Хирургично Ю Лъчево Ю Лекарствено

Комплексно, балансирано, тимов подход - задължителни Онкологични комисии, големи комплексни Онкологични центрове и специализирана онкологична мрежа (най-добри терапевтични резултати), индивидуален терапевтичен план за всеки болен, едно от най-скъпо струващите лечения, необходимост от множество финансиране:

* *държавен бюджет*

* *държавно и частно здравно осигуряване (в САЩ – здравно застраховане)*

* *допълва се от: частни фирми, клинични изпитвания, благотворителност, неправителствени организации и мн. др. източници.*

Ю Имунотерапия = лечение с модификатори на имунния отговор – не е самостоятелен метод, а допълва другите методи.

Лекарствено лечение (основен метод: най-нов, най-динамичен, метод на бъдещето – в широк смисъл)

Терминологично–лекарствено лечение включва:

- Химиотерапия с цитотоксични лекарства
- Хормонотерапия с цитостатични лекарства

• Лечение с модификатори на биологичния отговор

• “Молекулна биотерапия”: интерферони, Мо-антитела.

НЕОБХОДИМИ СА ДВЕ ГОЛЕМИ ГРУПИ ЛЕКАРСТВА

* *Лекарства за специфично противотуморно лечение*

* *Лекарства за поддържащото лечение (за палиативните грижи, симптоматично лечение)*

Възможностите на лекарственото лечение се свързват с:

- разширените показания
- все по-ранното прилагане
- все по добрия отговор на онкоболните
- активното амбулаторно лечение

През 2000 г. при 20-25% от онкоболните *лекарственото лечение е куративно* и постоянно се увеличава; при ранни стадии, *адювантно (допълващо); неoadювантно (първично), системно – най-често интракавитарно, регионално, локално.*

Налични са около 80-100 противотуморни лекарства (без хормоналните); 500-600 са на различни етапи на предклинично или клинично изследване, за които за последните 10-15 г. са изразходвани над 800 млн. долара. Едва 1 от 10000 изследвани молекули става лекарство.

Лекуват се над 100 нозологични единици, като рядко се прилага монотерапия, обикновено тя е комбинирана с 2-3 до 7-8 лекарства.

ОСНОВНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА ЛЕКАРСТВЕНО ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЗАБОЛЯВАНИЯТА

Първа група:

Онкозаболявания с куративен ефект или дълготрайни ремисии от лекарствено лечение ± хирургична и радиотерапия (около 10% от год. заболяемост):

- хориокарцином (90%)
- остра лимфобластна левкоза у деца (>50%)
- болест на Ходжкин (III-IV)-50%
- недиференциран хистиоцитен лимфом (III-IV)>50%
- неходжкинови лимфоми >50%
- Ca testis (III) >75%
- остра миелоцитна левкоза >20%
- лимфом на Burkitt >50%
- тумор на Wilms>50%
- детски саркоми >50%
- Ca ovarii-10-20%.

Втора група:

Палиативен ефект, вкл. удължаване на преживяемостта, частично изчезване на симптомите за дълго

време, подобряване на качеството на живота (около 40% от год. заболяемост):

- рак на гърдата
- хронична лимфобластна левкоза
- дребноклетъчен карцином на белия дроб
- мултиплен миелом
- сарком на меките тъкани
- рак на стомаха
- карцином на простатата
- глиобластом
- медулобластом
- невробластом
- полицитемия
- адренален карцином
- злокачествен инсулином
- ендометриален карцином

Трета група:

С граничен (спорен) ефект на лекарствено лечение – част от болните се подобряват, няма удължаване на преживяемостта (около 50% от общата заболеваемост и смъртност от рак год.):

- недребноклетъчен карцином на белия дроб
- карцином на пикочния мехур
- карцином на шийката на матката
- колоректални карцином
- тумори на главата и шията
- хипернефром
- злокачествени карциноидни тумори
- меланом
- тумори на щитовидната жлеза
- хепатоцелуларни карциноми
- карциноми на penis

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ПРОТИВОТУМОРИТЕЛЕКАРСТВА

(основана на молекулните механизми на действие)

За целите на специфичното лекарствено лечение в клиниката рутинно се използват около 100 различни противотуморни препарати, от които нерегистрирани у нас са само 13.

1. Лекарства, увреждащи ДНК-матрицата:

Чрез алкилиране:

- азотни иприти: мехлоретамин* (Mustargen, HN2), мелфалан (Alkeran), хлорамбуцил (Leukeran), бендамустин (Ribomustin).

- оксазафосфорини: циклофосфамид (Endoxan, Cytoxan), ифосфамид (Holoxan – Mesna), трофосфамид* (Icten).

- нитрозоурейни производни: кармустин (BCNU), ломустин (CCNU, Cychlomin), нимустин* (ACNU), стрептозоцин* (Zanosar), фотемустин (Mustoforan).

- други алкилатори: тио-тепа* (Thiotepa), хекса-

метилмеламин (Altretamin), бусулфан (Myleran), дакарбазин (DTIC), темодал (Temozolomide), прокарбазин (Natulan), митомицин (Mitomycin C).

Чрез образуване на междинни връзки от платинови координационни комплекси:

- цисплатин (Platamine, Platinex), карбоплатин (Paraplatine), оксалиплатин (Eloxatin).

Чрез двойноверижни разкъсвания посредством ДНК-топоизомеразата II:

- антрациклинови антибиотици: даунорубин (Daunorubicin), доксорубин (Adriamycin), идарубин (Zavedos), епирубин (Pharmorubicin), пирарубин* (Piorubicin), Caelix (пегилиран липозомен доксорубин)

Чрез двойноверижни разкъсвания посредством НК-топоизомеразата II:

- синтетични аналози: амзакрин (Amsidine), митоксантрон (Mitozantrone, Novantrone).

- епиподофилотоксинови производни: етопозид (VP-16, Vepesid, Lastet), тенипозид (VM-26, Vumon)

Чрез едноверижни разкъсвания посредством ДНК-топоизомеразата I:

- камптотетини: иринотекан (CPT-11, Campto), топотекан (Tucatin).

Чрез интеркалиране, блокиране синтеза на РНК:

- дактиномицин (Actinomycin D), митрамицин* (Mithracin).

Чрез неизвестни молекулни механизми:

- блеомицин (Bleomycin).

2. Антимикротубулни лекарства:

- винка-алкалоиди: винкрестин (Oncovin), винбластин (Velbe), винорелбин (Navelbine), виндизин* (Eldisine).

- таксани: паклитаксел (Taxol), доцетаксел (Taxotere)

- естрамустин (Emscyt).

3. Антиметаболити (ензимни инхибитори):

- инхибитори на тимидилат синтазата: флуороурацил (5-FU), тегафур (Ftorafur), UFT (тегафур+урацил), капецитабин (Xeloda), флуорозоксиуридин (FUDR), ралтитрексед (Tomudex).

- инхибитори на дихидрофолат редуктазата: метотрексат (MTX), триметрексет* (Trimetrexate)

- инхибитори на ДНК – полимеразата: цитозин арабинозид (Cytarabine, Alexan), флударабин (Fludara), кладрибин (Leustatin), гемцитабин (Gemzar).

- инхибитори на фосфорибозил-пирофосфат амидотрансферазата: 6- меркаптопурин (Purinethol), 6- тиогуанин (Thioguanine, Lanvis).

- инхибитори на рибонуклеотид редуктазата: хидроксиурея (Bio-supressin).

- инхибитори на аденозин дезаминазата: дезоксиформин (Pento-statine).

4. Хормонални и антихормонални лекарства:

Агонисти:

- естрогени: хлортиазен* (TACE), фосфестрол (Nonvan), полиестрадиолфосфат (Estradurin).

- гестагени: медроксипрогестерон (Provera, Farlutal), гестонорон (Depostat), мегестролацетат (Megace).

- андрогени: тестостерон (Omnadren, Sustanon), метилтестостерон (Metandren), дростанолон (Masteril).

- кортикостероиди: дексаметазон (Prednisolon F), метилпреднизолон (Urbason).

Антагонисти:

- антиестрогени: тамоксифен (Nolvadex), торемифен (Fareston).

- антиандрогени: ципротерон (Androcur), флутамид (Flutan), нилутамид (Anandron), бикалутамид (Casodex)

Антагонисти:

- ароматазни инхибитори и инактиватори: аминоклететимид (Orime-ten), форместан (Lentaron), летрозол (Femara), анастрозол (Arimidex), егземестан (Aromasin).

- LH-RH-антагонисти: гозерелин (Zoladex), трипторелин (Decareptyl), бусерелин* (Suprefact), леупрорелин (Leuprolide).

Други хормони: октреотид (Sandostatin).

5. Мембранно-активни лекарства:

- милтефозин (Miltex, *само локално*).

6. Модификатори на биологичния отговор:

- моноклонални антитела: anti-HER-Mab (trastuzumab, Herceptin), anti-CD20-Mab (Rituximab, MabThera), Mab 17-1A (Edrecolomab).

- интерферони алфа: rHum-alpha-2a (Roferon A), rHum-alpha-2b Intron A), rHum-alpha-2c (Wellferon)

- интерферон бета: интерферон бета-1в (Betaferon, *при мултипла склероза*)

- интерферон гама: интерферон гама-1в (Immukin, Gammaferon *локално*)

- хемопоеични растежни фактори (колони-стимулиращи фактори= CSF): rHum-G-CSF, non-glycosylated (filgrastim, Neupogen), rHu-GM-CSF (molgramostim, Leucomax), rHum-G-CSF-glycosylated (lenogras-tim, Granocyte); еритропоетин (epoetin alfa-

Eporex, epoetin beta-Recormon), тромбopoетин* (TPO, oprelvekin, Neumega).

- интерлевкини: интерлевкин 2 (Proleukin).

- тумор-некротичен фактор алфа-1a* (Beromun).

- инхибитори на сигналните пътища – специфични тирозинкиназни инхибитори: иматиниб (Glivec, STI 571, анти-Bcr-Abl-тирозинкиназа, *премахва Филадельфийската хромозома при хронична миелоидна левкемия*), Тарсева* (анти-EGFR-тирозинкиназа, *при солидни тумори*).

7. Други лекарства:

- метил-ГАГ* (Mitoguazon), митотан* (Lysodren)

- аспарагиназа (L-asparaginase)

Обща фармакодинамика на противотуморните препарати:

- отнася се за класическите препарати с цитотоксично действие по различни молекулярни механизми, но не и за хормоналните и антихормонални лекарства средства и за новата молекулярна биотерапия на рака;

- характеризира се с неспецифично цитотоксично действие върху всички бързо пролифериращи тъкани с голяма “растежна фракция”, както върху туморите, така и върху нормалните клетки на костния мозък, лимфните тъкани, епителите на храносмилателния тракт, репродуктивни клетки, космени фоликули, ембрионални тъкани и др.

- проявява се и със странични ефекти:

- антилевкозен

- имуносупресивен

- мутагенен

- канцерогенен

- тератогенен и др.

Обща фармакокинетика на противотуморните препарати:

- параметрите ѝ варират извънредно много при отделните онкоболни

- количественото определяне на индивидуалните плазмени концентрации на противотуморните препарати и/или техните метаболити се приема за необходим показател за рационално индивидуализиране на дозите и схемите (при остеосаркоми)

- клиничен път за въвеждане – интравенозен, с краткотрайни или продължителни венозни инфузии, порядко орален, интраартериален, локален, интраплеврален, интраперитонеален и др.

- изследват се различни “носители” на противотуморните препарати като липозоми, микросфери, микрочастици като транспортни системи.

ОСНОВНИ ПОКАЗАНИЯ

– лекарствено лечение на онкозаболяванията, разделени в пет групи

1. Онкозаболявания, при които моно- или поли-лекарствената терапия сама или в комбинация с другите два лечебни метода, води до излекуване, определено като нормална продължителност на живота при част от болните и удължаване на болните при болшинството от тях (хочкинови и нехочкинови лимфоми).

2. Онкозаболявания, при които лекарственото лечение е адювантно към локалното хирургично или лъчево лечение при ранни стадии на заболяването (остеосаркомът, сарком на Юинг, саркомите на меките тъкани и туморът на Уилмс).

3. Онкозаболявания, при които лекарственото лечение предизвиква намаляване на тумора при повече от 20% от болни с метастатично заболяване, придружено от сигурно подобряване качеството на живота (рак на ануса, на пикочния мехур, на простатата, саркомът на Капоши (несвързан с HIV) и лимфом и сарком на Капоши (свързани с HIV), саркоми на меките тъкани у възрастни, ракът на главата и шията и др.

4. Онкозаболявания, при които локалният контрол може да бъде подобрен чрез прилагане на лекарствено лечение преди, по време на или след оперативно или лъчелечение (орофарингеален и назофарингеален рак).

5. Онкозаболявания, при които засега няма ефективни препарати (лимфомите на ЦНС, меланомът на панкреаса, на бъбрека, на щитовидната жлеза).

ОСНОВНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

1. Абсолютни – тежки необратими и дифузни увреждания на бъбреците и черния дроб, консумативният синдром, кахексията, тежко увредено общо състояние, терминално състояние и др.

2. Временни – тежки, но обратими нарушения в хемопоезата, с хемоглобин под 70 г/л, левкоцити – под $3, 5 \times 10^9$ и тромбоцити под 80×10^9 /л.

При необратими промени в тези граници обикновено не се провежда лекарствено лечение.

Въвеждането на хемопоетичните растежни фактори: еритропоетин, филграстин, ленограстин, молграмостин и тромбопоетин, както и инфузия на периферни стволови хемопоетични клетки намаляват тези ограничения.

Най-малко четири седмици след дефинитивна лъчетерапия не се провежда лекарствено лечение.

СТРАНИЧНИ И ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ

1. Неспецифично цитотоксично действие върху всички бързо пролифериращи тъкани – туморни и нормални

2. Увреждане на хемопоезата: обратими обща левкопения и лимфопения, по-рядко тромбоцитопения и най-рядко анемия.

3. Инфекциозни усложнения – стигащи до бактериален или микотичен сепсис

4. Увреждане на стомашно-чревния тракт – диспептичен синдром с гадене, повръщане, безапетитие, диария, намаляване на телесното тегло.

5. Имуносупресивен ефект - потискане на различни звена на клетъчните и хуморална имунни реакции.

Зависи от самия препарат и схемата и дозата за прилагането му. Наблюдава се обикновено при продължително третиране с малки дози циклофосфамид, антиметаболити, аспарагиназа и др. При кратки курсове с високи дози на препаратите е по-слабо изразен.

Имуносупресивният ефект може да се използва с терапевтична цел при автоимунните заболявания за потискане реакцията на отхвърляне при трансплантация на органи и тъкани, включително на костен мозък.

6. Увреждане на репродуктивните органи

7. Алопеция - обикновено преходна и обратима

8. Потенциален канцерогенен ефект – поява на втори тумор, най-често лимфом и левкемии при дългоживеещите онкоболни, с честота не по-голяма от 1:5000.

9. Нефротоксичен ефект – при първа генерация платинови координационни комплекси (дисплатин)

10. Кардиотоксичност

11. Необратима белодробна фиброза – при продължително прилагане на големи дози блеомицин

12. Хепатотоксичност

13. Невротоксичност

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

1. In vitro – между някои препарати с висока химическа реактивоспособност като нитрозоуреите и азотните иприти от една страна, и много други противотуморни и непротивотуморни лекарства, от друга. Затова разтворите трябва да се приготвят централизирано болнично със строги предпазни мерки, под наблюдение на опитен болничен фармацевт.

2. На ниво резорбция – при комбиниране на метотрексат и широко спектърни антибиотици, унищожавачи чревната флора и водещи до усилена резорбция и повишена токсичност на метотрексата.

3. На ниво метаболизъм - барбитуратите водят до усиление на токсичните ефекти, а кортикостероидите - до отслабване.

ВИДОВЕ ЛЕКАРСТВЕНО ЛЕЧЕНИЕ

1. Монотерапия – при онкозаболявания с висока чувствителност, като хориокарцином (с метотрексат),

лимфом на Burkitt (с циклофосфамид) или при клинични изпитвания на нови противотуморни препарати или протоколи според изискванията на ДКП, декларацията от Хелзинки и др.

2. Комбинирано лекарствено лечение – с два-три, до 6-7 противотуморни препарати, по определен протокол, едновременно или последователно, с редуване в различни курсове или цикли.

Подборът на препаратите се основава на няколко основни принципи:

- всеки от тях да има собствен противотуморен ефект върху съответния тумор
- да има синергизъм в противотуморния ефект без сумиране на токсичните ефекти
- да имат различни механизми на действие и дозоограничаваща токсичност
- да се използват в оптималните им дози и схеми

ПРИНЦИПИ НА КОМБИНИРАНАТА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

1. Биохимичен синергизъм
 2. Туморна клетъчна кинетика
 3. Фракционирана клетъчна смърт
 4. Подбор и интензивност на дозата. Тотална доза
 5. Несумираща се токсичност
 6. Активни агенти
 7. Идентификация на механизмите на лекарствената резистентност
 8. Използване на препарати, между които няма кръстосана резистентност
 9. Преодоляване на недостъпните за препаратите места в организма
 10. Защита организма на болния
- Установено е превъзходството на комбинираното лечение над монотерапията при около 15 онкозаболявания у възрастни и около 6 – у деца.

НОВИ СТРАТЕГИИ В КОМБИНИРАНОТО ЛЕКАРСТВЕНО ЛЕЧЕНИЕ

1. Алтернативни курсове и цикли (с редуване)
2. Прилагане на хормонални препарати (естрагиол)
3. Агресивна (миелоаблативна) комбинирана лекарствена терапия
4. Комбиниране на конвенционални противотуморни препарати с агенти на молекулярната биотерапия:
 - с човешки биотехнологични препарати на интерферона
 - с моноклонални антитела
 - с интерлевкини
 - с диференциращи агенти
 - с антионкогени за генна терапия

- с фармакологични агенти
- с противометастатични фактори
- с агенти, активиращи апоптозата
- с агенти, повлияващи предаването на сигналите

Лекарства за поддържаща терапия:

- Подобряват качеството на живота
- Не целят радикално излекуване на онкоболния
- Използват се най-мощните лекарства от почти всички фармакологични групи
- Отношение стойност/ефект +

Основни симптоми при болни с напреднали онкозаболявания:

1. Болка – при 70% от болните – мултипленост
2. Храносмилателни симптоми:
 - гадене и повръщане
 - безапетитие
 - сухота в устата
 - орална кандидиоза
 - ненормален вкус
 - кахексия
 - стоматит
 - запек
 - диария
3. Невро-психични симптоми:
 - безсъние
 - тревожност
 - депресия
 - деменция
 - слабост
 - остра обърканост
 - притискане на гръбначния мозък
4. Хиперкалциемия – при 10-20% от болните
5. Задух и кашлица (хълцане) – при 50-70% от болните
6. Уринарни симптоми
7. Кожни симптоми
8. Симптоми, предизвикани от лечението на онкозаболяванията

1. ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКАТА (при 70% от онкоболните)

При съвременното комплексно лечение раковата болка може да бъде копирана или направена поносима при над 90% от онкоболните.

Тя има комплексни причини:

1. От разпространението на туморния процес с костни метастази
 - от компресия на нерв
 - от засягане на вътрешни органи или на ретроперитонеалното пространство (при около 75% от онкоболните)
2. От болкови синдроми, свързани с опера-

тивното, лъчевото и/или лекарствено лечение (при около 20% от онкоболните)

3. От болкови синдроми, свързани с други заболявания (при 5%)

ЛЕЧЕБНА СТРАТЕГИЯ, разработена от СЗО по тристъпална аналгетична стълба:

Първо стъпало – ненаркотични аналгетици и нестероидни противовъзпалителни средства и комбинации от тях (парацетамол и ацетилосалицилова киселина в оптимални дозировки, както и адюванти за усилване на ефекта (невролептици, антидепресанти, анксиолитици, антиконвулсанти, кортикостероиди и др.

Второ стъпало – при изчерпване възможностите на първото стъпало – слаби наркотични аналгетици: кодеин, Tramadol (не опиоид), декстропропоксифен, дехидрокодеин с контролирано освобождаване (прилага се през устата през 12 часа, комбинирани при необходимост със средства от първото стъпало и с адювантни лекарства)

Трето стъпало – при изчерпване възможностите на второто – използват се силни наркотични аналгетици (опиоиди) с основен препарат морфин, на второ място фентанил, петидин, метадон и др. с или без ненаркотични аналгетици и/или адюванти.

Основен медикамент на борбата с болката при онкоболните е морфинът, най-добре прилаган орално, в оптимална индивидуализирана доза и схема, бързо действащ (през 4 часа и през нощта) или с контролирано освобождаване (през 12, 24 или 72 ч). Въвежда се редовно през правилни интервали, а не при “поискване“ от болния.

Използват се и модерни трансдермални терапевтични системи (TTS), отделящи фентанил в продължение на 72 часа, компютъризирани преносими апарати за постоянна венозна подкожна или епидурална анестезия и портативни електростимулатори, както и ректално, или мускулно въвеждане на аналгетиците със строго индивидуализиран подход.

2. ЛЕЧЕНИЕ НА ГАДЕНЕТО И ПОВРЪЩАНЕТО:

- антагонисти на допаминовите D2-рецептори (metoclopramid, domperidon, prochlorperazine, haloperidol)

- кортикостероиди (dexametason)!!!

- бензодиазепини (lorazepam)

- H1-блокатори, антихистаминици (diphenhydramine)

- Нова група – сетрони, 5-HT3-рецепторни антагонисти: ondansetron (Zofran), granisetron (Kytril), tropisetron

- (Navoban) – осигуряват пълния курс и доза на цисплатината

3. ЛЕЧЕНИЕ НА МИЕЛОСУПРЕСИЯТА:

- при ракова анемия: hr erythropoetin (Eprex, Neo Recormon)

- при фебрилни неутропении: hr костно-мозъчни растежни фактори на бялата кръвна редица (filgrastim, Neupogen, lenograstim, Granocyte, molgramostim, Leucomax)

- при тромбозитопении: hr тромбopoетин (ТРО)

4. ЛЕЧЕНИЕ НА КОСТНИ МЕТАСТАЗИ И ХИПЕРКАЛЦЕМИЯ:

- бисфосфонати: pamidronate (Aredia), clodronate (Bonafos), acidum clodronicum (Ostac), zoledronate (Zometa).

5. ЛЕЧЕНИЕ НА ИНФЕКЦИИТЕ, КРЪВОИЗЛИВИТЕ

- и др. сериозни симптоми при онкоболните.

ВЪЗМОЖНО РАЦИОНАЛИЗИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ

1. Лекарствената политика в областта на онкологията - част от националната лекарствена политика - участие на екипи от различни специалисти, вкл. и от онкологията в нейното разработване. НСБАЛО – естествен координационен център по лекарствена политика в онкологията.

2. Обсъждане и подготовка за въвеждане на концепцията за “есенциалните лекарства” в онкологията, в разширения вид, при съобразяване с досегашното състояние и националните особености.

3. Стимулиране на местното производство на съвременни “генерични” противотуморни лекарства и лекарства за поддържащото лечение на онкоболните, с гарантирано високо качество (съвместно с водещи в света производители), с което ще се намали огромната зависимост на страната от вноса и ще се икономисат средства на бюджет.

4. Усъвършенстване на Закона за наркотичните средства и прекурсорите (пример с tramadol, в развитите страни се отпуска без рецепта, у нас – с жълта или зелена рецепта?).

5. Подготовка за въвеждане на изписването на лекарствата с международните непатентни имена (INN), вместо с търговските имена.

6. Инвестиране в система за независима лекарствена информация у нас: компютърни мрежи, връзка с ИАЛ, Дирекция “Лекарствена политика” на МЗ, пряко с Internet, болничният фармацевт - лекарствен информатор, снабдяване с научна лекарствена информация - лекарствени справочници на Катедрите по фармакология, учебници и др.

7. Повишаване значението на задължителните изисквания за качество на лекарствата при държавната поръчка, а не само цената – в кои страни е регис-

трирано, има ли опит у нас и колко време, има ли нежелани реакции, регистрирани у нас и попълват ли се от лекарите фишовете на ИАЛ за нежелани лекарствени реакции? *Не всички регистрирани лекарства трябва да са в държавната поръчка!!!*

8. Въвеждане на съвременните подходи на клиничната фармакология за рационализиране на лекарственото лечение на онкоболните: фармакокинетичен, фармакодинамичен, фармакоикономически подходи, от съответните екипи от специалисти.

9. Развитие и разширяване на клиничните изпитвания на новите противотуморни лекарства и комбинирани протоколи при строго спазване на изискванията на ДКП и нашето законодателство, вече хармонизирано с Европейските закони – възможност за лечение с най-новите и най-скъпи лекарства, без да се използва държавният бюджет.

10. Разработване на система за непрекъснато обучение на кадрите на всички равнища по рационално лекарствено лечение.

11. Подготовка на нови кадри и научни изследвания.

12. Съществуващата система за централизирани доставки на скъпоструващи лекарства да се запази, като се усъвършенства и развива, с намаляване на писмеността.

Не трябва да се намаляват средствата от бюджета, въпреки големите финансови ограничения, докато се създаде по-съвършена система. Тази система, въпреки своите дефекти и слабости, работи добре при настоящите условия и е сериозна стъпка напред в посока на развитите държави. Недостиг на средства за най-съвременното лекарствено лечение има и в най-напреднали и икономически мощни държави.

Address for correspondence:

Angelina Kisselova

Department of Oral imaging and oral diagnostic, Faculty of Dental Medicine,
Medical University - Sofia

1, Sveti Georgi Sofiiski Blvd., 1000 Sofia, Bulgaria

E-mail: prof_kisselova@yahoo.com