

UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE  
FARMĀCIJAS MAĢISTRA STUDIJU PROGRAMMA

**CISPLATĪNA GRUPAS ĶĪMIJPREPARĀTU TOKSISKĀ  
IETEKME UZ PACIENTIEM AR PLAUŠU VĒZI**

MAĢISTRA DARBS

Autore: **Inna Negrova**

Stud. apl. in06015

Darba vadītāja: docente Gunta Strazda

Konsultante: Aija Gēriņa-Bērziņa

RĪGA 2011

## Anotācija

Viena no plaušu vēža ārstniecības metodēm ir ķīmijterapija ar platīna grupas medikamentiem. Diemžēl šiem medikamentiem ir izteikta toksicitāte arī uz citiem audiem. Par **darba mērķi** izvirzījām prospektīvā pētījumā noskaidrot kāda ir divu platīna grupas ķīmijterapeitisko medikamentu – cisplatīna un karboplatīna toksiskā ietekme uz plaušu vēža slimnieka organismu. Laika posmā no 01.11.2010 līdz 01.05.2011 Paula Stradiņa KUS tika atlasītas un izanalizētas 20 plaušu vēža slimnieku slimības vēstures, kas bija saņēmuši platīna grupas ķīmijterapiju. Pētījumā konstatējām, ķīmijterapija ar cisplatīnu un karboplatīnu neizraisa būtiskas pārmaiņas hemoglobīna līmenī, kreatinīna daudzumā serumā un glomerulu filtrācijas ātrumā pacientiem ar plaušu vēzi. Mūsu rezultāti parāda, ka nav statistiski ticama sakarība starp ķīmijterapijas medikamentu cisplatīna un karboplatīna devu un viņu izsauktajām pārmaiņām Hb līmenī, kreatinīna līmenī serumā un glomerulu filtrācijas ātrumā pacientiem ar plaušu vēzi. Pieļaujam, ka pētījumu ir ietekmējis mazais iekļauto pacientu skaits, atšķirīgie sākotnējie Hb, kreatinīna un glomerulu filtrācijas ātruma rādītāji, kas liecina par dažādām patoloģijas stadijām. Uzskatām, ka pētījumu vajadzētu turpināt, palielinot pacientu skaitu vismaz līdz 100.

## Annotation

One of the methods how to treat lung cancer is chemotherapy using drugs on platinum base. Unfortunately these drugs exert high toxicity on other tissues. The **aim of our study** was to determine, what is the influence of two platinum group chemotherapy agents – carboplatin and cisplatin – on lung cancer patients in retrospective study. 20 medical histories of lung cancer patients, who were treated with platinum chemotherapy in the Pauls Stradins CUS (Clinical University Hospital) have been selected and analyzed during the period between 01.11.2010 – 01.05.2011. In these studies we found out that chemotherapy with platinum agents has no influence on the level of hemoglobin, serum creatinine levels and glomerular infiltration, in patients with lung cancer. Our results indicate that there is no statistically significant coherence between the dose of cisplatin or carboplatin chemotherapy drugs and the changes they make in the level of Hb, creatinine serum level and the speed of glomerular infiltration in lung cancer patients. We assume that the studies were influenced by low number of patients included, differences in the initial level of Hb, creatinine and the speed of glomerular infiltration, which all indicate different phases of pathology. We consider that studies must be continued by increasing the number of patients at least up to 100.

## SATURS

Ievads.....	5
1. Literatūras apskats.....	6
1.1. Plaušu vēzis.....	6
1.1.1. Plaušu vēža klīniskā aina.....	11
1.1.2. Plaušu vēža terapija.....	13
1.2. Cisplatīns un tā analogi.....	16
1.2.1. Vispārējās platīna ķīmiskās iezīmes.....	17
1.2.2. Klīniskā farmakoloģija.....	20
1.2.2.1. Cisplatīns.....	20
1.2.2.2. Karboplatīns.....	21
1.2.2.3. Oksaliplatīns.....	22
1.2.2.4. Satraplatīns.....	23
1.2.3. Faktori, kas nosaka šūnu jutību un rezistenci pret platīna aģentiem.....	23
2. Materiāli un metodes.....	25
2.1. Datu iegūšana un apkopošana.....	25
2.2. Datu statistiskā apstrāde.....	26
3. Rezultāti un diskusija.....	27
4. Secinājumi.....	37
5. Pateicības.....	34
6. Izmantotā literatūra un avoti.....	35
7. Dokumentārā lapa.....	37

## Ievads

Plaušu vēzis ir viens no izplatītākajam ļaundabīgajiem audzējiem pasaulē, un tas ir arī galvenais nāves cēlonis onkoloģisko slimību vidū. Latvijā plaušu vēzis ieņem pirmo vietu saslimstības un mirstības ziņā vīriešiem, tāpat kā tas ir citās Eiropas valstīs un ASV. Pēdējā laikā Latvijā vērojams saslimstības pieaugums arī sievietēm, un 2006. gadā no visiem ļaundabīgiem audzējiem plaušu vēzis sievietēm ieņēma devīto vietu saslimstības un sesto – mirstības ziņā. Viena no plaušu vēža ārstniecības metodēm ir ķīmijterapija ar platīna grupas medikamentiem. Joprojā turpinās jaunu ķīmijterapeitisko platīna medikamentu izveide un pielietošana klīnikā. Šiem medikamentiem ir kopējas platīna fizikālās ķīmijas iezīmes un līdzīga tendence uzbrukt nukleofilajiem reģioniem šūnās. Būtiskākā spēja, kas piemīt klīniski veiksmīgiem analogiem, ir spēja izveidot kovalento saiti ar šūnas DNS un efektīvi sagraut tās funkcijas. Diemžēl šiem medikamentiem ir izteikta toksicitāte arī uz citiem audiem. Nieru mazspēja, perifērā neiropātija, mielosupresija, kā arī nelaba dūša un vemšana ir tipiskākās toksicitātes izpausmes, pie tam visbiežāk tās ir grūti novēršamas. Uzzinot vairāk par platīna medikamentu efektivitāti un savstarpēji salīdzinot to toksiskos efektus, būtu iespējams iemācīties izveidot labākus pretvēža ķīmijterapeitiskos savienojumus. Ņemot vērā minēto par **darba mērķi** izvirzījām prospektīvā pētījumā noskaidrot kāda ir divu platīna grupas ķīmijterapeitisko medikamentu – cisplatīna un karboplatīna toksiskā ietekme uz plaušu vēža slimnieka organismu.

Lai realizētu iepānoto daba uzdevumi bija sekojoši:

1. P. Stradiņa KUS onkoloģijas klīnikā veikt plaušu vēža pacientu, kuru terapijā izmantots cisplatīns un karboplatīns, slimības vēsturu atlasī.
2. Izveidot datu bāzi, kura saturētu informāciju par pacientu hemoglobīna, kreatinīna un glomerulu filtrācijas spējas rādītjiem pirms un pēc noteiktās ķīmijterapijas medikamenta devas.
3. Ar statistikas metožu palīdzību novērtēt hemoglobīna, kreatinīna un glomerulu filtrācijas spējas pārmaiņas ķīmijterapijas ietekmē.
4. Ar statistikas metožu palīdzību noskaidrot sakarību starp ķīmijterapijas medikamentu cisplatīna un karboplatīna devu un viņu izsauktajām pārmaiņām Hb līmenī, kreatinīna līmenī serumā un glomerulu filtrācijas ātrumā.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Plaušu vēzis

Plaušu vēzis ir viens no izplatītākajam ļaundabīgajiem audzējiem pasaulē, un tas ir arī galvenais nāves cēlonis onkoloģisko slimību vidū. Latvijā plaušu vēzis ieņem pirmo vietu saslimstības un mirstības ziņā vīriešiem, tāpat kā tas ir citās Eiropas valstīs un ASV.

Pēc Latvijas Vēža reģistra datiem, saslimstība vīriešiem ar plaušu vēzi pieaugusi no 51,7 (1980) līdz 66,8 (2006) uz 100 000 iedzīvotāju, bet mirstība attiecīgi no 44,8 līdz 60,0. Pēdējā laikā Latvijā vērojams saslimstības pieaugums arī sievietēm, un 2006. gadā no visiem ļaundabīgiem audzējiem plaušu vēzis sievietēm ieņēma devīto vietu saslimstības un sesto – mirstības ziņā.

- ✓ 12,5% visu Latvijā diagnosticēto vēža gadījumu gadā ir plaušu vēzis (2009).
- ✓ Vīriešiem ar 5 reizes biežāk nekā sievietēm.
- ✓ Pēdējos gados pieaug arī sieviešu saslimstība ar plaušu vēzi.
- ✓ Saslimstība lielākoties ir tieši saistīta ar smēķēšanu.
- ✓ Visvairāk slimo cilvēki vecuma grupā no 60 līdz 70 gadiem [17].

Kaut gan mūsdienu medicīnas sasniegumi audzēju bioloģijā, diagnostisko metožu pilnīgošanā un jaunu preparātu ieviešanā ir ievērojama, plaušu vēzim joprojām raksturīga maza piecu gadu dzīvildze, kas napārsniedz vidēji 15 %. Apmēram 70 % gadījumu slimniekiem primārās diagnozes noteikšanas laikā jau tiek konstatēts lokālreģionāls vai metastātisks plaušu vēzis. Vidējā dzīvildze neārstētiem ir 6 mēneši, bet ārstētiem 24 mēneši. Dzīvildze atkarīga no audzēja stadijas, histoloģijas.

Plaušu vēzis ir polimorfa slimība, un tā dažādiem morfoloģiskiem variantiem parasti ir arī atšķirīga klīniskā norise un ārstēšana. Tādēļ atkarībā no atšķirīgās ārstēšanas taktikas visus plaušu audzējus nosacīti dala divās lielās grupās – sīkšūnu vēzī un nesīkšūnu vēzī. Šāds dalījums, protams, neietver pilnīgi visus plaušu ļaundabīgos audzējus, taču tas ir ērts un to plaši lieto, it īpaši runājot par dažādām jaunām terapijas iespējām un principiālo stratēģiju [1].

### Epidemioloģija

**Dzimums.** Plaušu vēzis dominējoši ir vīriešu slimība; kaut arī pēdējos gados vērojams saslimstības pieaugums sievietēm, tā tomēr pagaidām krietni atpaliek no vīriešu saslimstības radītājiem. Loģisks šķīstu skaidrojums par smēķēšanas netikuma pieaugumu sieviešu populācijā, taču esošie pētījumi parāda, ka sievietēm plaušu vēzis, iespējams, sasisťts ar citiem faktoriem vai to kombināciju.

**Vecums.** Lai arī plaušu vēzi palaikam diagnosticē gados jaunājiem cilvēkiem un pat ļoti lielā vecumā, dominējoši ar šo slimību saslimst cilvēki ap 60 gadu vecumu. Latvijā vislielākā saslimstības ar plaušu vēzi reģistrēta 65-69 gadu vecumā.

**Ģeogrāfiskā izplatība.** Pasaulē zināmi atsevišķi reģioni, kur tradicionāli reģistrē salīdzinoši augstākus saslimstības rādītājus (Skotija, Velsa, ASV ziemeļu daļa) nekā citviet. Latvijā salīdzinājumā ar lielajām pilsētām augstāki saslimstības rādītāji konstatēti lauku rajonos. To daļēji var izskaidrot ar savulaik lēto bezfiltra cigarešu smēķēšanu, nepilnvērtīgu uzturu, nepilnīgi izārstētām akūtām un hroniskām elpceļu slimībām [2].

### Etioloģija

**Smēķēšana.** Par galveno plaušu vēža riska faktoru 85-90 % gadījumu tiek atzīta smēķēšana. Risks saslimt ar plaušu vēzi atkarīgs no kopējā smēķēšanas ilguma gados, dienā izsmēķēto cigarešu skaita, dūma individuālā ievilkšanas (inhalācijas) dziļuma, nekvalitatīvu bezfiltra cigarešu lietošanas. Tāpat plaušu vēža iespējamība ir atkarīga no vecuma, kurā sāks smēķēt, - jo agrāk tas ir noticis, jo risks ir lielāks. Svarīgākās kaitīgās vielas, ko satur tabakas dūmi (sk. 1.1 tab.).

Tikai aptuveni 5 gadus pēc smēķēšanas pārtraukšanas sagaidāma plaušu vēža riska samazināšanās. Turklāt apmēram 25 turpmākos gadus bijušā smēķētāja risks saslimt ar plaušu vēzi ir lielāks nekā nesmēķētājam. Noskaidrots, ka, jo agrāk smēķēšana pārtraukta, jo lielāks sagaidāms pozitīvais ieguvums veselības saglabāšanā. Gandrīz 80-90 % gadījumu plaušu vēža slimnieks dzīves laikā bija smēķētājs. Svarīgs ir jautājums, kādēļ ar plaušu vēzi nenaslimst visi smēķētāji? Acīmredzot cigarešu dūmu kaitīgās vielas mijiedarbojas ar citiem vides kancerogēniem, un cilvēkiem var būt arī individuāli atšķirīga jutība pret dažādu kancerogēnu vielu un to kombināciju ietekmi.

Smēķētājiem biežāk atrod plaušu sīkšūnu un plakanšūnu vēzi [1].

*1.1. tabula*

#### Galvenās toksiskās un kancerogēnās vielas tabakas dūmos

Vielā	Dauzdzums	Efekts
CO	10-23 mg	T
Acetaldehīds	0,5-1,2 mg	CT
Amonjaks	50-170 mg	T
Akroleīns	50-100 mg	CT
Benzols	20-50 mg	KC

Formaldehīds	5-100 mg	K
2-nitropropāns	0,2-2,2 mg	K
Hidrazīns	24-43 ng	K
Uretāns	20-38 ng	K
Vinilhlorīds	1,3-1,6 ng	KC

T – toksisks      CT – citotoksisks      KC – kancerogēns      K – kancerogēns

### Citi kaitīgie vides un arod faktori

**Pasīvā smēķēšana.** Individam, kurš regulāri spiests uzturēties piesmēķētās telpās (mājās, darbā, sabiedriskās vietās), risks saslimt ar plaušu vēzi ir par 30 % lielāks nekā cilvēkam, kurš nav saistīts ar piesmēķēto vietu. Tomēr pasīvu smēķētāju risks krietni vien atpaliek no īsta smēķētāja riska.

**Radons.** Mūsu planētas garoza satur vairākus dabiskos radioaktīvos elementus, kuri pēc cilmiežu sairšanas nonāk augsnē, ūdenī, augos un arī dzīvnieku un cilvēka organismā. Nozīmīgākie dabiskie radioaktīvie, lēni sabrukāšie elementi ir urāns, urāna rindas elementi un rādijs. Urāna un rādija sabrukšanas ķēdē bioloģiski nozīmīgs ir rādija sabrukšanas produkts radons. Tālākās sabrukšanas gaitā rodas alfa starojums. Radons labi šķīst ūdenī un augos un cilvēka organismā nonāk ar ūdeni vai gaisu [12].

**Azbesta putekļi.** Azbesta šķiedru kancerogēnā ietekme tika novērota kuģu būvētavu, tvaika katlu, izolācijas iekārtu un cementa rūpniecībā nodarbinātiem strādniekiem. Novērots, ka azbesta putekļu ekspozīcija kombinācijā ar smēķēšanu plaušu vēža risku vēl vairāk palielina. Plaušu vēzis, kas attīstījies uz azbesta ekspozīcijas fona, biežāk skar plaušu apakšējās daivas un biežāk ir multifokāls process.

Pie zināmiem vides piesārņojuma faktoriem, kas saistāmi ar palielinātu plaušu vēža risku, tiek pieskaitīti arī mašīnu izplūdes gāzēs esošais benzpirēns un dažādi oglekļa oksīdi, kā arī cita veida piesārņojums no dzīvojamu ēku, apkures sistēmu un rūpnīcu dūmeņiem. Pie kaitīgiem arod faktoriem vēl jāmin jonizējošais starojums (urāna radionuklīdu strādniekiem), hroms, niķelis, arsēna savienojumi u.c.

**Ģenētiski faktori un pārmantojamība.** Ir atsevišķas publikācijas par to, ka plaušu vēža slimnieku bērniem un brāļiem vai māsām šo slimību sastop mazliet biežāk. Tāpat novērots, ka šī slimība skar cilvēkus, kuriem ir A vitamīna deficīts.

**Rētaudi un hroniskais iekaisums.** Plaušu adenokarcinomas biežāk attīstās rētaudu un hroniska iekaisuma vietās. Konstatēts, ka jebkuru slimību, kas veicina plaušu fibrozes veidošanos (tuberkuloze, bakteriālas infekcijas vai sēnīšslimības, hroniska intersticiāla fibroze), ir potenciāli bīstama, jo paaugstina risku saslimt ar plaušu vēzi turpmākajos gados [3].

## Patomorfoloģija

Primārs plaušu vēzis var attīstīties no dažādu audu elementiem bronhos un plaušu parenhīmā, taču vairuma gadījumu tas attīstās no epitēlijaudiem. PVO plaušu ļaundabīgo audzēju klasifikācija (modificēta) ir šāda:

**1.Plakanšūnu vēzis (epidermoīds) – augstdiferencēts, vidēji deferencēts un mazdiferencēts:**

a) vārpstveida šūnu vēzis.

**2.Sīkšūnu vēzis:**

a) auzšūnu karcinoma (sīkšūnu);

b) starptipa šūnu karcinoma (sīkšūnu un lielšūnu elementiem);

c) kombinēta sīkšūnu karcinoma (sīkšūnu + adenokarcinoma + plakanšūnu vēzis).

**3.Adenokarcinoma:**

a) acinoza adenokarcinoma;

b) papillāra adenokarcinoma;

c) bronhiolu un alveolu adenokarcinoma;

d) gļotas veidojoša solīda karcinoma.

**4.Lielšūnu karcinoma (varietātes):**

a) solīds vēzis bez mucīnas;

b) gigantisko šūnu karcinoma;

c) gaišo šūnu karcinoma.

**5.Neuroendokrīnie plaušu audzēji:**

a) karcinoīds;

b) atipisks (ļaundabīgs) karcinoīds.

**6.Daudzkomponentu karcinoma.**

**7. Bronhu dziedzeru audzēji:**

a) adenocistiskā karcinoma;

b) mukoepidermoīdā karcinoma.

**8.Sarkomas:**

a) limfomas;

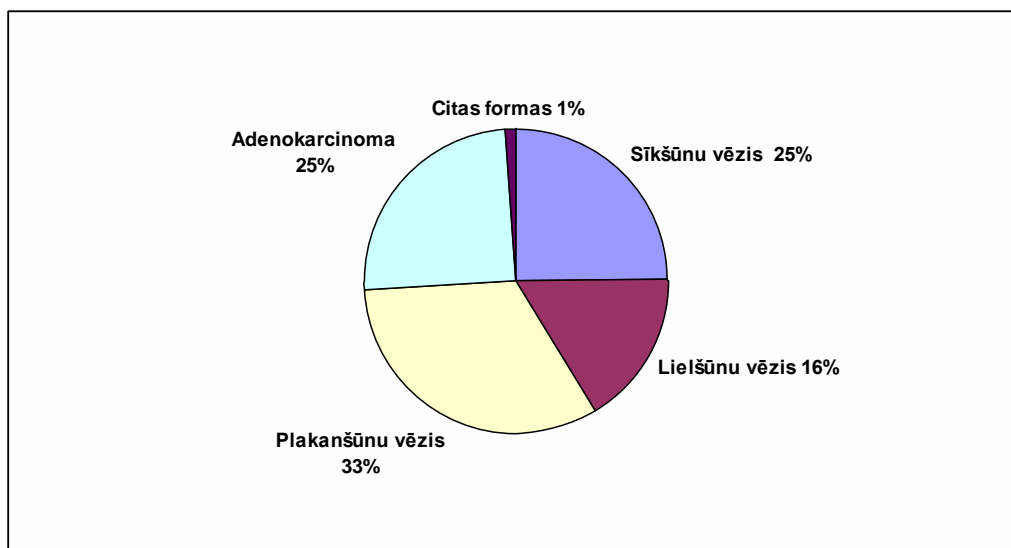
b) karcinosarkomas.

Atkarībā no principiāli atšķirīgas ārstēšanas taktikas visus plaušu audzējus daļa divās lielās grupās:

- plaušu sīkšūnu vēzī (20-25%)

- plaušu nesīkšūnu vēzī (75-80%), kas apvieno trīs galvenos histoloģiskos tipus: plakanšūnu vēzi, adenokarcinomu un lielšūnu vēzi.

Plaušu vēža dažādo morfoloģisko formu izplatība parādīta 1.2 attēlā [1].



1.2. att. Plaušu vēža histoloģisko formu izplatība

### Klasifikācija

Klasiskā TNM klasifikācija nav vienādi piemērojama visām plaušu vēža morfoloģiskajām formām, un to reti leto plaušu sīkšūnu vēža gadījumā, jo tajā nav pilnīgi izvērtētas prognozes. Tādēļ, raksturojot sīkšūnu vēzi, biežāk min divas gradācija – lokalizēts process ( $M_0$ ) vai lokālreģionāls process ( $M_1$ ). Taču arī šāds dalījums ir nepilnīgs, tādēļ stadijas ķirurģiskai noteikšanai parasti tomēr lieto TNM sistēmu. Apmēram 1/3 gadījumu plaušu sīkšūnu vēzi diagnosticē III stadijā, un, ja vien pacientam nav šķidrums pleiras dobumā, tad šādā situācijā slimība vērtējama kā lokalizācijas process. Savukārt  $M_1$  grupā ietverti visi pacienti, kuriem ir šķidrums pleiras dobumā vai metastāzes jebkurā citā orgānā [4].

**Primārais audzējs (T)**

**Metastāzes reģionālajos limfmezglos (N)**

**Distālās metastāzes (M)**

### 1.1.1. Plaušu vēža klīniskā aina

Plaušu vēža klīniskās izpausmes atkarīgas no audzēja lokalizācija, morfoloģiskās formas, lokālreģionālās un distālās izplatības. Simptomu biežums vēža slimniekiem diagnozes noteikšanas brīdī parādīts 1.3 tabulā [5].

1.3 tabula

Plaušu vēža biežāk sastopamie simptomi diagnozes noteikšanas brīdī

Simptoms	Biežums
Klepus	40 – 75 %
Krišanās svarā	40 – 50 %
Aizdusa	30 – 40 %
Sāpes krūtīs	25 – 40 %
Asinsspļaušana	15 – 40 %
Nespēks	35 %
Anoreksija	35 %
Drudzis	15 %
Anēmija	15 %
Simptomu nav	10-15 %

Tikai apmēram 5 – 15 % gadījumu plaušu vēzi nejaušas krūškurvja rentgenizmeklēšanas laikā atrod pacientiem bez jebkādiem simptomiem vai veselības traucējumu pazīmēm. Vēl retāk plaušu vēzis sākotnēji var manifestēties ar kādu paraneoplāzijas simptomu. Vairumā gadījumu pacienti pie ārsta nonāk jau ar konkrētām sūdzībām un simptomiem, atšķiras tikai slimības anamnēzes ilgumu. Tas liecina, ka subjektīvais stāvoklis nav pietiekami novērtēts un nav laikus veikti atbilstoši izmeklējumi. Pacientiem ar slimības lokālreģionālu izplatību sūdzības lielākoties rada elpceļu nosprostošanās un plaušu parenhīmas infiltrācija ar audzēja masām un pieguļošo struktūru bojājums (ieaugšana vai cieša pieaugšana maģistrālajiem asinsvadiem, viscerālajai un parientēlajai plairai, krūškurvja sienai, trahejai, barības vadam, diafragmai) [2].

**Klepus.** Kairinošs, persistējošs klepus uzskatāms par galveno plaušu vēža simptomu. Tādēļ tiek izmeklēti visi gadījumi, kad pacientam bez zināmas hroniskas slimības anamnēzē klepus ilgst vairāk par 3 nedēļām. Īpaši svarīgi ņemt vērā klepus rakstura pārmaiņas hroniskiem smēķētājiem vai cilvēkiem ar hroniskām plaušu slimībām (kā mainījusies klepus

intenzitāte un biežums un kas to provocē, krēpu esamība u. tml.). Vēža gadījumā klepus patoģenēze saistāma ar elpceļu deformāciju un nospiedumu vai bronhu gļotādas tiešu kairinājumu ar audzēja masām.

**Aizdusas** iemesli plaušu vēža gadījuma var būt vairāki:

- ✓ samazināta elpošanas virsma
- ✓ samazinātas plaušu ekskursijas – diafragmas parēze vai paralīze, audzēja iesaistīšana krūškurvja sienā
- ✓ masīvs pleirīts
- ✓ masīva videnes limfadenopātija
- ✓ Izteikts sāpju sindroms u.c.

**Asinsspļaušana** ir viens no nopietnākajiem un dzīvībai potenciāli bīstamākajiem simptomiem, ko vidēji atrod 50 – 60 % plaušu vēža slimnieku, un apmēram 30 % gadījumu asinsspļaušana var parādīties kā pirmais plaušu vēža simptoms. Katrā ziņā jebkura asinsspļaušanas epizode pēc 40 gadu vecuma rūpīgi izmeklējama, domājot par iespējamo plaušu vēzi.

**Čīkstēšana krūtīs.** Sūdzības par čīkstēšanu krūtīs (auskultējot – sausi, pīkstoši trokšņi izeplā) parasti liecina par sīko bronhu obstrukciju, bet vienpusēja čīkstēšana lokalizētas plaušu patoloģijas gadījumā jau ir patognomisks simptoms daļējai bronhu obstrukcijai.

**Sāpes krūtīs** parasti rada audzēja iesaistīšana parietālajā pleirā vai krūškurvja sienā. Sāpes tapāt var radīt arī distāls pneimonīts. Vairumā gadījumu pacientam ar plaušu vēzi sāpju kupēšanai nepieciešami narkotiskie līdzekļi. Ja sāpes krūtīs kombinējas arī ar kaut kādu patoloģisku atradi krūškurvja rentģēnuņemumos, tad ar ļoti lielu varbūtību jādomā par plaušu vēzi [15].

**Druzdīs** visbiežāk rada sekundārs iekaisuma process – plaušu abscess, poststenotiska pneimonija, perifokāla pneimonija. Nereti novēlota plaušu vēža diagnoze saistāma ar šādas šķietami nespecefiskas pneimonijas apārstēšanu un tās atkārtanos tajā pašā daivā. Šajās situācijās noteikti indicēta bronhoskopija.

**Sāpes plecā** ir samērā tipisks apikāla plaušu vēža simptoms, kad audzēja masas cauraugušas pleca pinumu. Ilgstošas neirālas sāpes plecā un papildus arī citi neiroloģiski simptomi (motoriski vai jušanas traucējumi) ir pietiekama indikācija krūškurvja datortomogrāfijai, jo parastajās pārskata rentgenogrammās apikālos plaušu audzējus parasti ir grūti vizualizēt.

**Šķidrums pleiras dobumā.** Audzējam skarot vai cauraugot parietālo vai viscerālo pleiru, pakāpeniski pleiras dobumā sakrājas šķidrums, kas bieži ir asiņains un satur nolibījušās vēža šūnas. Šķidrums pleiras dobumā var krāties arī traucētas limfātiskās attieces dēļ.

**Metastāžu simptomi.** Plaušu vēža metastāzes biežāk atrod kaulos, aknās, smadzenēs.

Galvas smadzeņu metastāžu gadījumā slimnieks sūdzas par galvassāpēm, šķebināšanu, vemšanu, motoriskiem un jušanas traucējumiem, nereti vērojamas personības pārmaiņas.

Muguras smadzeņu kompresija rada sāpes, motoriskus un jušanas traucējumus. Kaula metastāžu tipisks simptoms ir sāpes. Aknu metastāžu gadījumā pacients sūdzas par diskomfortu labajā parībā, strauju krišanos svarā. Metastāzes virsnierēs vairumā gadījumu nekādus īpašus simptomus nerada [2].

Plaušu vēža diagnostika notiek šādos posmos :

- Anamnēze
- Fizikālā izmeklēšana
- Krūškurvja rentgenizmeklēšana
- Bronhoskopija
- Citoloģija
- Krūškurvja datortomogrāfija
- Mediastinoskopija
- Videotorakoskopija
- Torakocentēze
- Transtorakāla punkcija
- Metastāžu diagnostika

### 1.1.2. Plaušu vēža terapija

Terapijas taktikas izvēle ir principiāli atšķirīga pacientiem ar plaušu nesīkšūnu un sīkšūnu vēzi. Nesīkšūnu vēža gadījumā ārstēšanas pamatmetode ir operācija, bet sīkšūnu vēzis ir ķīmijterapijas un staru terapijas jutīgs.

**Plaušu nesīkšūnu vēža (PNSV)** terapijā izmanto gan ķirurģisko ārstēšanu, gan apstarošanu, ķīmijterapiju.

Operācija. Pacientiem ar korekti noteiktu I un II stadijas PNSV ieteicamākā terapijas metode ir operācija. Savukārt pacientiem ar IV stadijas audzēju ārstē konservatīvi. Diskutabls joprojām ir jautājums par terapijas taktikas izvēli audzējiem III stadijā, un dažādās klīnikās pieeja ir atšķirīga. Ja videnes limfmezglos ir atrastas metastāzes, tad radikālas operācijas iespējas ir ierobežotas un indikācijas ķirurģiskai ārstēšanai ir apšaubāmas.

Pēdējo gadu jauninājumi operāciju tehnikā (muskulus saudzējoša torakotomija, madiānā sternotomija) ievērojami samazina ar operāciju sasīfīto komplikāciju skaitu. Taču ir vēl vairāki papildu faktori, kas kopumā var nelabvēlīgi ietekmēt operācijas iznākumu:

- ✓ Liels pacienta vecums (tā nav obligāta kontrindikācija, viss atkarīgs no pacienta vispārējā stāvokļa);
- ✓ Vēlīns, plašs process;
- ✓ Smagas un hroniskas blakusslimības;
- ✓ Pulmonāla mazspēja;
- ✓ Kardiāla mazspēja.

Tādēļ, pirms operācijas apjoma izvēles, svarīgi ir precizēt plaušu funkcionālos rādītājus.

Apstarošana. Nesīkšūnu vēzi tikai aptuveni 20 % gadījumu diagnosticē brīdī, kad ir iespējama operatīva terapija.

Pacientiem, kam ir I un II stadijas audzējs, bet kam ķirurģiska ārstēšana ir kontrindicēta (piemēram, blakusslimību dēļ) vai pacients no tās atsakās, tiek ieteikta audzēja un videnes lokāla apstarošana. Staru terapija reizes deva un fracionēšanas režīms var būt dažāds, un summāro devu parasti sasniedz 5-6 nedēļās.

Ķīmijterapija. Nesīkšūnu vēzis ir viens no rezistentākajiem audzējiem attiecībā pret citostatiskiem preparātiem. Monoķīmijterapijas efektivitāte nepārsniedz 15 – 25 %, un, kombinējot divus vai trīs medikamentus, efektivitāte palielinās līdz 25 – 40 %.

Adjuvantās (pēcoperācijas) ķīmijterapijas nozīme PNSV I, II, III stadijas slimniekam šobrīd tiek aktīvi pētīta dažādu randomizētu klīnisko pētījumu ietvaros.

Pacientiem ar neoperējamiem III stadijas audzējiem īpaši aktuāla pēdējos gados ir kļuvusi neoadjuvantā (indukcijas) ķīmijterapija. Neoadjuvantās ķīmijterapijas mērķis ir mazināt audzēja masu (lokālo izplatību) un tādējādi eventuāli palielināt operabilitāti. Neoadjuvantā terapija palīdz kontrolēt arī iespējamās mikrometastāzes. Lielākoties šīm mērķim lieto dažādas kombinācijas ar platīna preparātiem.

Neoadjuvantās ķīmijterapijas mērķis ir uzlabot primāri inoperablu PNSV slimnieku dzīvildzi un maksimāli nodrošināt pieņemamu dzīves kvalitāti [6].

**Plaušu sīkšūnu vēža (PSV) terapijā** izmanto ķīmijterapiju un apstarošanu.

Ķīmijterapija. Sīkšūnu vēzis ir 20 – 25 % no visiem plaušu vēža gadījumiem, un diagnozes noteikšanas brīdī tas jau ir plaši izplatījies un tikai ļoti reti – operabls (5%). Neārstētu PSV slimnieku vidējā dzīvildze no diagnozes noteikšanas brīža ir 3 mēneši. Ieteicamākā metode PSV ārstēšanai ir ķīmijterapija, taču šie audzējie labi padodas arī staru terapijai.

Monoķīmijterapijas efektivitāte ir aptuveni 40 – 60 %, bet poliķīmijterapijas efektivitāte sasniedz pat 80 % (visās stadijās kopā). Šobrīd zināmi nedaudz vairāk kā 10 medikamenti, kam klīniskajos pētījumos pierādīta efektivitāte plaušu sīkšūnu vēža terapijā (sk. 1.4 tab.).

## Plaušu vēža monoterapijā izmēģināto preparātu terapeitiskā efektivitāte

Preparāts	Sīkšūnu vēzis	Nesīkšūnu vēzis
Tenipozīds	65 %	
Cisplatīns	50 %	15 %
Etopozīds	45 %	
Ciklofosfamīds	40 %	14 %
Vikristīns	35 %	
Mehloreтамīns	35 %	21 %
Metotreksāts	30 %	15 %
Doksorubicīns	30 %	14 %
Vindezīns	25 %	17 %
Karmustīns	25 %	
Ifosfamīds		25 %
Mitomicīns C		25 %
Vinblastīns		18 %
Prokarbazīns		18 %

Pilnīga remisija, ja PSV izplatījies tikai lokāli, iespējama 30 – 40 % gadījumu, bet metastātiskas slimības gadījumā – 15 – 20 %. Biežāk lietotās polikīmijterapijas shēmas: cisplatīns + etopozīds un ja nav reakcijas, tad VAC (vinkristīns + adriamicīns + ciklofosfamīds). Ieteicamais primārās ķīmijterapijas kursu skaits ir 6-8. Kursu skaita palielināšana gan palielina toksisko izpausmju iespējamību un intensitāti, bet gandrīz neietekmē kopējo dzīvildzi.

Ķīmijterapijas lietošana PSV slimniekiem ir palielinājusi divu gadu dzīvildzi aptuveni līdz 20 %, bet pacientiem ar sevišķi sliktiem prognozes rādītājiem – līdz 5 %. Pacientiem, kam ir slikts vispārējais stāvoklis, rekomendējama monoķīmijterapija, piemēram, perorāli lietojams etopozīds.

Apstarošana. Sīkšūnu vēzis ir ļoti radiojutīgs audzējs, un esošie dati liecina, ka, kombinējot ķīmijterapiju ar apstarošanu, rezultāti ir pārliecinoši labāki, nekā ordinējot tikai ķīmijterapiju [2].

## Prognoze

Plaušu vēža gadījumā prognoze atkarīga no daudziem un dažādiem apstākļiem.

Pirmkārt, no audzēja morfoloģiskās formas. Piemēram, sīkšūnu vēzim ir tipiska strauja gaita un agrīna plaša diseminācija, bet pacientiem ar nesīkšūnu vēzi būtiski prognozes rādītāji ir vispārējais veselības stāvoklis un simptomu un sūdzību izteiktība. Svāra zudums vairāk par 10 % pat pēc sekmīgas operācijas diemžēl norāda uz palielinātu lokālā recidīva un distālo metastāžu attīstības risku.

Otrkārt, ļoti svarīga nozīme prognozes novērtēšanā ir slimības izplatībai.

Pēdējo gadu teorētiskie un eksperimentālie pētījumi plaušu vēža bioloģijā ļāvuši noskaidrot vairākus citus eventuālus prognozes rādītājus, par kuru nozīmību klīniskie pētījumi turpinās.

Pēdējos gados novēro platīnu grupu medikamentu iedarbību uz simptomu kupēšanu [1].

### 1.2. Cisplatīns un tā analogi

Platīna savienojumu spēju nogalināt šūnas atklāja Bernett Rosenberg u.c. 1960 – to gadu vidū. Šo pamatzināšanu pielāgošana klīniskām vajadzībām noveda pie cisplatīna izveides 1970-os, karboplatīna 1980-os, oksaliplatīna 2000. gadu sākumā, un pavisam nesen – satraplatīna.

**Cisplatīns**, cis-diamīn-dihloroplatīns(II), ir šīs medikamentu ģimenes prototips. Tam piemīt visplašākais klīniskās aktivitātes spektrs un visbūtiskākais toksicitātes profils. Uz cisplatīnu bāzēta terapija ārstē sēklinieku vēzi, kā arī aktīvi iedarbojas uz ginekoloģiskiem vēžiem, kuņģa- zarnu trakta audzējiem, galvas un kakla vēžiem, plaušu vēzi un citām ļaundabīgām slimībām. Klīnisko devu aprēķina miligramos uz kvadrātmetru uz devu ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Vistipiskākais devu grafiks ir viena deva intravenozi (IV), katras 3 līdz 4 nedēļas. Ķīmiski platīna kodolā ir divas amīnu grupas cis-konfigurācijā pretī divām hlorīda vāji saistītajām grupām, kuras arī atrodas cis-konfigurācijā.

Lielākais darbs, kas ticis veikts platīna medikamentu ķīmijā, ticis veikts izmantojot šo savienojumu. Tāpat tas ir visplašāk izmantots arī pētījumos par šūnas jutības subcelulārajiem mehānismiem, un šūnas izturību pret platīna zāļu iedarbību.

**Karboplatīnam**, cis-diamīn-ciklobutanedikarboksilato-platīnam (II), piemīt tas pats klīniskās aktivitātes spektrs, kas cisplatīnam, bet tas ir daudz nefrotoksiskāks un mazāk emetogēns. Dažu slimību gadījumā, piemēram, sēklinieku vēža, cisplatīns ir klīniski efektīvāks, tāpēc šai slimībai tas ir pirmās izvēles medikaments. Olnīcu vēža, plaušu vēža, un

veselas rindas citu slimību ārstēšanā karboplatīns ir būtībā aizstājis cisplatīnu. Karboplatīns daudz toksiskāk iedarbojas uz kaulu smadzenēm nekā cisplatīns. Karboplatīna devu parasti izsaka  $\text{mg}/\text{m}^2$  minūtē, vai kā laukumu zem medikamenta iedarbības līknes (AUC). Lietojot AUC dozēšanu ir iespējams labāk paredzēt mielosupresijas izpausmes. Karboplatīnu var dot katras 3 līdz 4 nedēļas. Ķīmiski platīna kodolā ir divas amīnu grupas cis-konfigurācijā, kuras atrodas pretī ciklobutāna-dekarboksilāta vāji saistītajām grupām. Atšķirība starp cisplatīna un karboplatīna molekulām ir šajās vāji saistītajās grupās. Kad vāji saistītās grupas nošķiras no attiecīgajiem sākotnējiem savienojumiem, attiecīgie molekulu fragmenti cisplatīnā un karboplatīnā paliek vienādi.

**Oksaliplatīns**, 1, 2-diaminocikloheksancoksalato-platīns (II), ir ASV Pārtikas un Medikamentu Departamenta atzītais medikaments kolorektālā vēža ārstēšanai. Oksaliplatīnu kopā ar citām pretvēža zālēm šobrīd atzīst par standarta terapiju kolorektālā vēža beigu stadijās. Oksaliplatīna iedarbība uz citiem ļaundabīgajiem audzējiem nav plaši pētīta. Tāpēc tā efektivitātes spektrs nav pilnībā zināms. Tomēr cisplatīns ir iedarbīgs augšējos kuņģa-zarnu trakta audzējos, piemēram, barības vada vēža un kuņģa vēža ārstēšanā, kamēr oksaliplatīns ir daudz efektīvāks kolorektālā vēža ārstēšanā. Šīs klīniskās atšķirības iemesli nav zināmi, bet ir pieņemts tos saistīt ar 1,2-diaminosikloheksāna transportier-ligandu. Šis ligands nomāc replikatīvo atzarojumu, kas veido mehānismu ar kuru šūna aizsargājas pret platīna savienojumiem, konkrēti, platīna-DNS adduktiem. Raksturojot no fizikālās ķīmijas perspektīvas, oksaliplatīna molekulas platīna kodols darbojas līdzīgi cisplatīnam. Oksaliplatīna vāji saistītās grupas ir oksalato daļas, kas veido platīna pamat molekulu ar divām reaktīvām cis- saitēm, līdzīgi kā tas ir cisplatīna un karboplatīna gadījumā. Transportier-ligandi paliek kovalenti saistīti ar platīna pamatkodolu. Transportierligands iespējams veido savienojuma klīniski farmakoloģiskās atšķirības [7].

**Satraplatīns** ir pirmais IV platīna savienojums, kas uzrāda klīnisku efektivitāti, kā arī pirmais platīna savienojums, kura orāla administrēšana izrādījusies klīniski efektīva. *In vitro* pētījumos parādīti satraplatīna veidoti DNS bojājumi, kuri ir līdzīgi cisplatīna, karboplatīna un oksaliplatīna veidotajiem, kā arī ir novērots, ka tie tiek laboti ar līdzīgu šūnas kinētiku – nukleotīdu izgriešanas mehānismu. Latvijā šis medikaments nav reģistrēts [8].

### 1.2.1. Vispārējās platīna ķīmiskās iezīmes

Platīns ir četru iepriekš aprakstīto savienojumu galvenais elements, kura dēļ katram no šiem savienojumiem ir līdzīgas ķīmiskas iezīmes. Katrs no šiem savienojumiem, veidojot kovalentus bifunkcionālus DNS adduktus ar šūnas DNS, izraisa šīs šūnas nāvi. Tie rada

kovalentās saites arī ar citiem subcelulāriem elementiem, ieskaitot olbaltumvielas, taukus, RNS un mitohondrija DNS. Lai vai kā zinātniski vienprātīgi tiek uzskatīts, ka primārais šūnu nogalināšanas veids notiek radot bojājumus šūnas DNS [8].

Platīna (II) molekulas atrodas planārā struktūrā. Cisplatīnam kodola platīna elements, divas amīna grupas un divas hlorīdu vāji saistītās grupas – visas vienā divdimensiju plaknē. Karboplatīna un oksaliplatīna platīna molekulas kodola elementi arī atrodas vienā plaknē. Platīna (IV) savienojumiem, piemēram, satraplatīnam, arī Z plaknē ir divas potenciāli reaktīvas grupas. Satraplatīna gadījumā tās ir aceto grupas, kuras ir perpendikulāras hlorīda vāji saistītajiem molekulu elementiem [16].

Šūnas DNS platinēšana atšķiras no šūnas DNS alkilēšanas. Bifunkcionālajos alkilēšanas medikamentos ogleklis ir centrālās ass atoms. Tādā veidā bifunkcionālo alkilēšanas medikamentu reaktīvās grupas ir iespējams pārvietot ap centrālo oglekļa molekulu. Tāpēc brīdī kad alkilēšanas medikamenti izveido bifunkcionālus adduktus ar šūnas DNS, šai DNS ir telpiska elastība attiecībā pret kovalento saiti ar medikamentiem un vice-versa. Platīna savienojumos šīs bifunkcionālās grupas ir fiksētas konkrētā vietā pret platīna kodolu ar vidējo attālumu starp savienojošajām saitēm - 0.33 nm. Rezultātā DNS, kurai ir kovalentā saite ar platīna savienojumiem, arī ir fiksēta konkrētā stāvoklī pret platīna kodolu. Šis platīna-DNS addukts tiek labots izmantojot nukleotīdu izgriešanas mehānismu (NER).

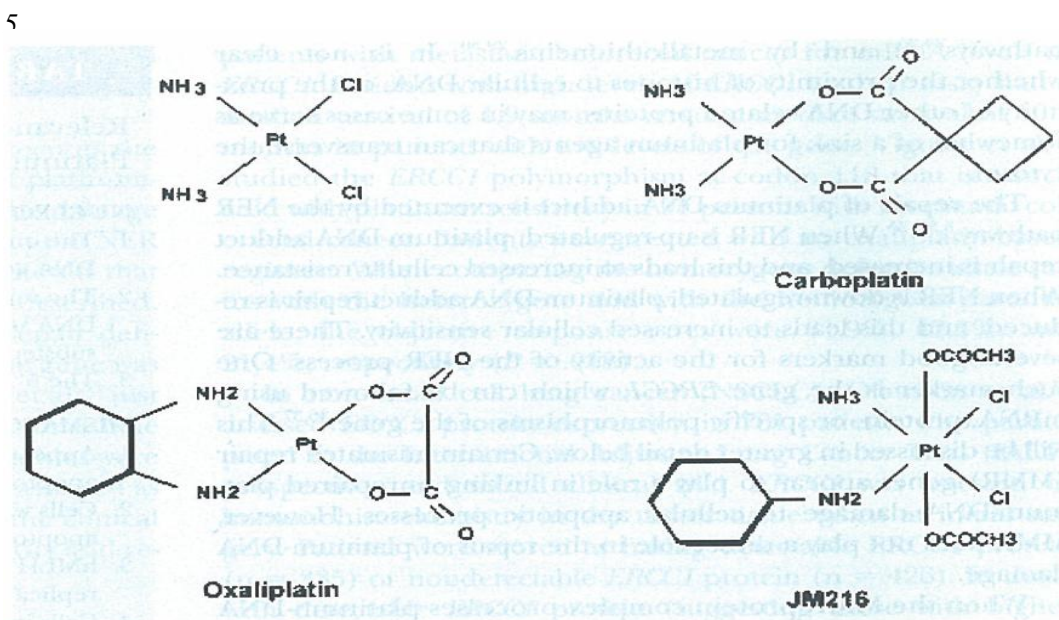
DNS labošanas mehānismu pētījumi rāda, ka cisplatīna, karboplatīna, oksaliplatīna un satraplatīna radītie DNS bojājumi ir ļoti līdzīgi. Cisplatīns ir ticis pētīts visplašāk, kā arī ir izpētīti platīna DNS adduktu tipi; tas viss sagrupēts pēc šādām īpašībām: cisplatīna iedarbība uz labi zināmiem DNS segmentiem; DNS pakļaušana cisplatīna iedarbībai pēc izolēšanas no šūnas; DNS, kura ir izolēta no šūnām pēc to apstrādes ar cisplatīnu; DNS, kas izolēta no šūnām, kas ņemtas no pacientiem pēc ārstēšanas ar cisplatīnu. Novērotie bojājumi un šo bojājumu daudzums ir gandrīz vienāds visos gadījumos. Ierobežotāki karboplatīna, oksaliplatīna un satraplatīna pētījumi rāda, ka tas, kas ir novērots ar cisplatīnu attiecas arī uz pārējiem trim savienojumiem [15].

N7-d(GpG)-iekšējās virknes platīna DNS addukts veido apmēram 60% no visām platīna saitēm ar DNS. N7-d(ApG) -iekšējās virknes addukts atbild par apmēram 30% no visām platīna saitēm ar DNS. N7-d(GpXpG)-iekšējās virknes addukts pārstāv apmēram 10% no visām platīna saitēm ar DNS. Un N7-d (X)-d (X)- iekšējās virknes šķērseniskā saite atbild par mazāk kā 2% no visām platīna saitēm ar DNS. Ir ticis apspriests jautājums - kurš no bojājumiem ir šūnai visnāvējošākais un kurš bojājums rada visvairāk mutāciju. Skaidras atbildes uz šiem jautājumiem nav. Ir pastāvīgi novērots, ka platīna DNS bojājuma līmenis ir tieši saistīts ar šūnu nāves līmeni, neatkarīgi no tā, kurš bojājums tiktu pētīts.

Divas platīna savienojumu svarīgas iezīmes ir vāji saistīto grupu un transportier-ligandu daba. Lai gan tas ir svarīgi, tomēr līdz šim nav izdevies paredzēt, kā specifiska vāji saistītā grupa vai specifisks transportier-ligands ietekmēs konkrētā platīna analoga uzvedību.

Cisplatīna vāji saistītās grupas ir hlorīda atomi, kas izvietoti molekulas cis-konfigurācijā. Šīs hlorīdu grupas nošķiras no pamatmolekulas šķīdumā pie pH radītājiem, kas ir tuvu fizioloģiskiem. Karboplatīna vāji saistītā grupa ir dikarboksilatociklobutāta molekulas daļa, kas nenošķiras tik vieglā veidā, kā tajos pašos apstākļos cisplatīna vāji saistītās grupas. Ņemot vērā DNS saišu kinētiku pēc karboplatīna iedarbības, iespējams, ka intracelulārai karboplatīna vāji saistīto grupu nošķiršanai var būt nepieciešama aktīva esterāzes darbība.

Oksaliplatīnam ir vāji saistītā grupa un transportier-ligands. Brīdī, kad medikaments saistās ar kovalento saiti ar DNS oksiplatīna diaminocikloheksan transportier-ligands piešķir savienojumam unikālas intracelulāras īpašības. Šim transportier-ligandam ir ietekme uz DNS labošanas procesiem šūnā, tāpat arī uz platīna-DNS addukta kavējošo replikatīvā atzarojuma mehānismu. Satraplatīns ir platīna (IV) analogs ar četrām potenciālām vāji saistītajām grupām un transportier-ligandu. Kaut arī satraplatīns nav tik daudz pētīts kā pārējie trīs platīna analogi, mēs zinām, ka satraplatīna izraisīto platīna-DNS bojājumus labo NER mehānisms, tāpat kā tas ir ar pārējiem platīna savienojumiem. Tas liek domāt, ka galvenokārt satraplatīna hlorīda vāji saistītās grupas ietekmē medikamenta intracelulāro uzvedību attiecībā uz DNS bojāšanu [9]. Ķīmiskās struktūras parādītas attēlā 1.5.



1 att. Platīnu ķīmiskās struktūras

## 1.2.2. Klīniskā farmakoloģija

### 1.2.2.1. Cisplatīns

Cisplatīns ir neorganiska, smago metālu saturoša viela. Šī viela kavē DNS sintēzi, veidojot DNS molekulā krusteniskās saites. Mazākā apjomā tiek kavēta arī proteīna un RNS sintēze.

Lai gan galvenais cisplatīna darbības mehānisms ir saistīts ar DNS sintēzes kavēšanu, tā pretaudzēju aktivitāte saistās ar citiem mehānismiem, ieskaitot audzēja imunogenitātes pastiprināšanu.

Onkolītiskās cisplatīna īpašības ir līdzīgas kā alkilējošiem līdzekļiem. Cisplatīnam piemīt imūnsupresīvas, pretmikrobu un pret starojumu sensibilizējošas īpašības. Cisplatīns nav šūnu ciklam specifisks. Cisplatīna citostatisko iedarbību izraisa saistīšanās ar visām DNS bāzēm, galvenokārt ar guanīnu un adenozīnu.

Pēc intravenozas ievadīšanas cisplatīns ātri izplatās visos audos. Cisplatīns vāji iekļūst centrālajā nervu sistēmā. Lielāka koncentrācija ir konstatēta aknās, nierēs, urīnpūslī, muskuļos, ādā, sēkliniekos, prostatā, aizkuņģa dziedzerī un liesā.

Pēc intravenozas ievadīšanas filtrējamais, ar plazmas proteīniem nesaistītais cisplatīns izdalās bifāziski, ar sākuma un terminālo pusizvades periodu, attiecīgi 10-20 minūtes un 32-53 minūtes. Platīna kopējā daudzuma izdalīšanās notiek trifāziski, ar pusizvades periodiem attiecīgi 14 minūtes, 274 minūtes un 53 dienas. Ar plazmas proteīniem saistās 90 % cisplatīna. Izdalīšanās galvenokārt notiek ar urīnu, bet arī ar žulti.

Ja Cisplatīns tiek lietots kā vienīgās zāles vai kombinācijā ar citiem medikamentiem tā parastā IV deva ir 50 līdz 75 mg/m<sup>2</sup>, reizi 3 līdz 4 nedēļās. Zāles tiek dotas 250ml fizioloģiskajā šķīdumā kā 1 līdz 4 stundu infūzija. Vienas stundas prakse ir visplašāk lietotā. Ātrāka infūzija saistās ar lielāku klīnisko toksicitāti. Ir svarīgi, ka pacients pirms un pēc procedūras tiek IV apgādāts ar vismaz 2L ūdens, tādējādi saglabājot labu urīna plūsmu. Mannitols 125 mg var tikt jaukts ar medikamentu 250mL 1-stundas cisplatīna infūzijā. No Furosemīda un citiem nieru kanāliņu inhibitoriem vajadzētu izvairīties. Kad cisplatīns tiek administrēts IV vai IP tad to parasti dod normālā fizioloģiskajā šķīdumā bez Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>, u.c. katjoniem, jo to klātbūtne IV šķīdumā, var daļēji nomākt zāļu iedarbību. Iesaka izvairīties arī no bikarbonātu šķīdumiem.

Kad kopējais cisplatīna daudzums plazmā ir izmērīts pēc vienas IV bolus devas, t<sub>1/2α</sub> ir 20 līdz 30 minūtes; t<sub>1/2β</sub> ir apmēram 60 minūtes; un t<sub>1/2γ</sub> ir apmēram 24 stundas. Aptuveni viena ceturtdaļa no kopējā zāļu daudzuma tiek izdalīts ar urīnu pirmo 24 stundu laikā, atstājot

ekstensīvu ilgtermiņa vielas-proteīna saiti daudzos ķermeņa audos. No zālēm, kuras pirmo 24 stundu laikā izdalās no ķermeņa, ap 90% izdalās ar urīnu un mazāk nekā 10% ar žulti.

IP ievadīšanas veids korelē ar paaugstinātu medikamenta efektivitāti daļā no pacientiem ar olnīcu vēzi progresējošā stadijā. Hess un citi veica meta-analīzi 1716 olnīcu vēža slimniekiem, kurus ārstēja no 1990. gada janvāra līdz 2006.gada janvārim. Pēc viņa datiem kopējā riska attiecība(HR) atbalsta IP terapiju, dēļ pacientu daudzuma, kas izdzīvo bez slimības progresēšanas (HR = 0.792;  $P=0.001$ ), kā arī dēļ kopējā izdzīvojušo daudzuma (HR = 0.799;  $P=0.0007$ ). Cisplatīnam IP kurss ir saistīts ar uzlabotiem farmakoloģiskiem rādītājiem intraperitoneālo audzēju gadījumā.

Rūpīga izpēte liek domāt, ka uzlabotie farmakoloģiskie rādītāji ir tikai daļa no stāsta, kurā IP administrēšanas veids saistās ar pieaugošu olnīcu vēža uzņēmību zālēm no ilgstošas sistemātiskas cirkulācijas. Ja zāles tiek administrētas IP, IV tiek rekomendēti tiosulfāti, kas samazina zāļu radīto toksiskumu nierēs. Ilgtermiņa pacientu apsekošana uzrāda, ka ilgtermiņa izdzīvošana ir saistīta ar IP terapijas izvēli. Ņemot vērā IP terapijas veikšanai nepieciešamo intraperitoneālo katetru lietošanas ierobežojumus, kļūst neskaidrs līdz kādai pakāpei šī pieeja terapijai varētu izrādīties vērtīga nacionālajā un internacionālajā līmenī.

Tipiskākie ar cisplatīna IV vai IP lietošanu saistītie toksiskie efekti iekļauj nieru nepietiekamību ar katjonu zudumu; nelabumu un vemšanu; perifēro neiropātiju; dzirdes traucējumus; mielosupresiju ar redzamo trombocitopēniju. Izmantojot IP administrēšanu izplatītas ir ar katetra izmantošanu saistītas komplikācijas. Retāk sastopami, bet nopietni blakus efekti ir hipersensitivitāte, redzes traucējumi, krampji, novēlota leukēmija, kas visi ir ar sekundāro ārstēšanu saistīti stāvokļi. Nieru bojājumus var mazināt nodrošinot spēcīgu ūdens apgādi terapijas laikā. Ir nepieciešams nodrošināt arī spēcīgu premedikāciju pret vemšanu un nelabumu. Mielosupresijas problēmu parasti risina izmantojot piemērotus kaulu smadzeņu citokīnus [9].

### 1.2.2.2. Karboplatīns

Karboplatīns tiek parasti dozēts pēc AUC, lai iegūtu paredzamu mielosupresijas efektu. Šādu pieeju šīm zālēm sākotnēji attīstīja Jordrell u.c. un Calvert un Egorin, tālāk to pilnveidoja un vienkāršoja Calvert u.c. Calverta formula šobrīd tiek plaši lietota, lai aprēķinātu medikamenta devu:  $AUC \text{ (karboplatīnam)} = \text{deva}/(\text{kreatinīna klīrenss} + 25)$ . Visbiežāk izmantotā deva ir AUC no 4, 5, vai 6 mg/m<sup>2</sup> minūtē. Pirms plašas AUC dozēšanas ieviešanas, karboplatīnu uzskatīja par ekvivalentu cisplatīnam attiecībā 4:1 mg, piemēram, 400 mg karboplatīna tika klīniski pielīdzināti 100mg cisplatīna.

Tāpat kā cisplatīnu, karboplatīnu administrē kā vienu IV devu uz ciklu katras 3 līdz 4 nedēļas. Līdzīgi kā cisplatīnu, karboplatīnu vajadzētu dot normālā fizioloģiskajā šķīdumā. Karboplatīnu vajadzētu dot 1 līdz 4 stundu infūzijā. Vienas stundas robežas ir visplašāk pielietotās. Pēc vienas IV zāļu devas,  $t_{1/2\alpha}$  ir 12 līdz 24 minūtes;  $t_{1/2\beta}$  ir 1.3 līdz 1.7 stundas, un  $t_{1/2\gamma}$  ir 22 līdz 40 stundas. Apmēram 90% no ievadītās zāļu devas tiek izvadīta ar urīnu pirmajās 24 stundās.

Karboplatīna eliminācija atšķirībā no cisplatīna ir vairāk atkarīga no labas nieru funkcijas. Turklāt, ja pacients netiek adekvāti apgādāts ar ūdeni, karboplatīna ievadīšana (kā to parāda kreatinīna klīrenss,) var izsaukt vairāk nekā 50% nieru funkcijas zudumu. Toksicitātes aina ir līdzīga cisplatīnam, bet ar dažām raksturīgām atšķirībām. Karboplatīns ir mazāk emetogēns un vairāk mielosupresīvs. Nieru bojājumu iespēju nevajadzētu novērtēt par zemu un tam vajadzētu sekot tāpat kā to dara cisplatīna lietošanas gadījumā [10].

### 1.2.2.3. Oksaliplatīns

Atšķirībā no cisplatīna un karboplatīna, oksaliplatīnu vajadzētu ievadīt 5% dekstrozes bezhlorīda IV šķīdumā. Pieņemtā deva ir 85 mg/m<sup>2</sup> katras 2 nedēļas, vai līdz pat 130 mg/m<sup>2</sup> katras 3 nedēļas. Oksaliplatīnu parasti dod kā 6-stundu IV infūziju, bet var tikt lietotas arī 2-stundu un 4-stundu infūzijas.

Oksaliplatīna farmakokinētika nav tik plaši raksturota kā tas ir ar cisplatīnu vai karboplatīnu. Pēc vienas IV zāļu devas, eliminācijas puslaiks  $t_{1/2\alpha}$  ir 26 minūtes kopējām zālēm un 21 minūte ultrafiltrētām zālēm; eliminācijas pusperiods ir 38 līdz 47 stundas kopējām zālēm, un 24 līdz 27 stundas ultrafiltrētām zālēm. Tāpat kā cisplatīnam un karboplatīnam, oksaliplatīnam ir raksturīgs liels sadales tilpums (349 L oksaliplatīnam) un totālais klīrenss (222 mL/min), kas ir ilgāks kā nieru klīrenss (121 mL/min). Starpība starp totālo klīrensu un nieru klīrensu rodas no zāļu saistīšanās ar audiem, plazmu un šūnu olbaltumvielām.

Oksaliplatīna saistīšanās ar plazmas proteīniem ir sarežģīta. Kamēr 85% no visa platīna ir sasaistīti ar plazmas olbaltumvielām 5 stundas pēc zāļu infūzijas, ap 50% zāļu devas tiek izvadīti ar urīnu 48 stundu laikā. Neskatoties uz to, ka ievērojama daļa oksaliplatīna saglabājas sarkanajās asinīs šūnās pēc zāļu ievades, oksaliplatīns ievērojami neuzkrājas pēc atkārtotas zāļu lietošanas. Tas ir pilnīgā pretstatā ar cisplatīnu, kurš organismā uzkrājas līdz būtiskai pakāpei.

Kad oksaliplatīns tiek lietots kopā ar 5-fluoruracilu, ievērojamākā toksicitātes izpausme ir mielosupresija ar dominējošo neitropēniju; caureja un stomatīts; perifērā neiropātija; viegls līdz mērens nelabums un vemšana. Retākas, bet nopietnas toksicitātes izpausmes iekļauj anafilaksi, hemolītisko anēmiju, laringofaringeālo dizestēziju [11].

#### 1.2.2.4. Satraplatīns

Ir publicēti vairāki atšķirīgi satraplatīna dozēšanas režīmi. Dozēšanas režīms, ar kuru saistīti visiespaidīgākie klīniskie rezultāti ir 100 mg/m<sup>2</sup>/d piecās dienas pēc kārtas, kopā ar prednizonu 10 mg) orāli divreiz dienā. Ja lietošana ilgst 5 līdz 14 dienas, satraplatīns tiek strauji absorbēts pēc katras devas, ar T<sub>max</sub> 2.5 līdz 3 stundas kopējām zālēm un 1 līdz 2 stundas ultrafiltrētām zālēm. Satraplatīns uzrāda lineāru farmakokinētiku ar klīrensu 1.1 plus mīnus 0.5 L stundā kopējām zālēm; un 37.0 plus mīnus 33 L stundā ultrafiltrētām zālēm. Galējs eliminācijas pusperiods ir kopējām zālēm ir 216 plus mīnus 37 stundas; un ultrafiltrētām zālēm ir vienāds ar 107 plus mīnus 89 stundas. Sadales tilpumi kopējām zālēm ir līdzvērtīgi 326 plus mīnus 112 L un ultrafiltrētām līdzvērtīgi 557 plus mīnus 267 L.

Tāpat kā ar citiem platīna savienojumiem, ārstējošajam ārstam vajadzētu pievērst pastiprinātu uzmanību šķidruma zuduma papildināšanai pacientiem. Mielosupresija ir izteikta, C<sub>max</sub> pēc pirmās devas tieši korelē ar neitropēniju un trombocitopēniju. Trombocītu nadirs arī ir cieši saistīts ar kumulatīvo satraplatīna devu un ar kopējo ievadīto zāļu AUC, bet ne ar ultrafiltrēto zāļu AUC.

Medikamenta klīniskā farmakoloģija daļēji nosaka zāļu iedarbību uz audzēja šūnām. Pēdējo gadu pētījumos ir dokumentēti dati par ietekmi, kādu uz zāļu spēju iedarbojoties uz šūnām atstāj intersticiālais audzēju spiediens. Lai vai kā, platīna savienojumu sakarā, visvairāk pētījumu tika veikti identificējot šūnu un subcelulāros faktorus, kas var ietekmēt konkrētās šūnas jutību pret platīna izsaukto šūnas nāvi [8].

#### 1.2.3. Faktori, kas nosaka šūnu jutību un rezistenci pret platīna aģentiem

Subcelulārā līmenī eksistē vairāk kā desmit iespējamie mehānismi, kuru dēļ šūnas var kļūt jutīgas vai izturīgas pret platīna savienojumiem. Saistībā ar šiem uzskaitītajiem mehānismiem, ir identificēti vairāk nekā 60 specifiskie gēni, kas atbildīgi par izmaiņām platīn-jūtīgās vai platīn-izturīgās šūnās. Šis potenciālo molekulāro mehānismu un dažādu gēnu klāsts var būt daļēji saistīts ar šūnu līniju un sistēmu daudzumu, kurās tika izpētīta cisplatīna un tā analogu darbība. Jau ilgi pastāv vienprātība, ka galvenais veids kā platīna zāles nogalina šūnas, ir DNS bojāšana.

Tāpēc ir iespējams iedalīt dažādus šūnas jutības un rezistences mehānismus trīs kategorijās: mehānismi, kas darbojas pirms parādās DNS bojājumi; mehānismi, kas tieši saistīti

ar DNS bojājumu un labošanas procesiem; mehānismi, kas darbojas pēc DNA bojājumu rašanās. Kaut arī šis ir moderns, sarežģīts skatījums uz platīna zāļu rezistenci, pastāv saistība starp agrākajiem pētījumiem par platīna zāļu rezistenci un neseniem klīniskiem novērojumiem no korelatīviem molekulāriem pētījumiem [14].

Pirms pašreizējā gēnu izpētes viļņa, trīs grupas veica pētījumus, lai novērtētu relatīvo nozīmi kāda ir trim mehānismu veidiem kādos šūnas realizē rezistenci pret platīna savienojumiem. Eastman u.c., Parker u.c., Godwin u.c. un Calvert u.c. izvērtēja kādu lomu spēlē celulārā zāļu uzkrāšanās, zāļu inaktivēšana citozolā, un ar zālēm saistītās DNS atjaunošana. Eastman u.c. strādāja ar *Escherichia coli* šūnu līnijām, ar dažāda līmeņa in vitro izraisītu rezistenci pret cisplatīnu. Parker, Godwin un Calvert grupas strādāja ar cilvēka olnīcu vēža šūnām ar dažāda līmeņa izraisītu cisplatīna rezistenci. Visas šīs grupas nonāca pie līdzīgiem secinājumiem. Divi galvenie iemesli tā saucamajai zemā līmeņa cisplatīna rezistencei (10 līdz 15 reizes lielāka, salīdzinot ar bāzes līmeni) ir izmainītā medikamenta uzkrāšanās šūnās un mainīts DNS labošanas mehānisms. Cisplatīna rezistences līmeņos, kas ir 15 un vairāk reizes augstāki par bāzes līmeni, dominējoša izrādījās zāļu inaktivēšana citozolā. Nesenie Fokkema u.c. un Cullen u.c. pētījumi rāda, ka šie augstie pretestības līmeņi var būtiski arī klīnikā [13].

## 2. MATERIĀLI UN METODEDES

### 2.1. Datu iegūšana un apkopošana

Laika posmā no 01.11.2010 līdz 01.05.2011 Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcā tika atlasītas un analizētas 20 onkoloģisko plaušu vēža slimnieku slimības vēstures, kas bija saņēmuši platīnu grupas ķīmijterapiju. Darbs tika veikts maģistra darba konsultantes Aijas Geriņas-Bērziņas vadībā. Visi iegūtie dati tika ievadīti un sistematizēti pētījumam paredzētā datu bāzē, kura tika izveidota Excel programmā un vēlāk iekopēti datu apstrādes programmā „Statistika 7” tālākai apstrādei. Iegūto datu apkopojums ir redzams 2.1. tabulā.

2.1. tab.

Pacientu dati no slimību vēstures kartiņām

Nr	Pacienta Iniciāļi	Dzimums	Vecums	Svars kg	Terapija	Kur si	Terapija kopā mg	Hb* g/L	Seruma kreatinīns* μmol/L	GFĀ* mL/min
1	R. V.	V	65	70	Cisplatin 180 mg	3	540	135-122	79-111	81,6-58,1
2	Z. J.	V	69	68	Carboplatin 450 mg	6	2700	139-153	70-88	84,6-67,6
3	C. A.	V	73	58	Cisplatin 125 mg	6	750	140-109	80-84	59,6-56,8
4	L. R.	S	70	56	Cisplatin 125 mg	5	625	126-145	67-71	71,8-67,8
5	B. M.	V	62	80	Carboplatin 450 mg	5	2250	135-131	70-70	109,4-109,4
6	B. P.	V	72	75	Cisplatin 125 mg	7	875	118-133	109-109	57,4-57,8
7	M. G.	V	66	61	Cisplatin 150 mg	6	900	135-103	79-73	70,2-75,9
8	Š. N.	V	65	112	Cisplatin 160 mg	6	960	141-120	59-89	174,8-115,9
9	S. I.	S	65	60	Carboplatin 450 mg	10	4500	139-99	83-53	66,6-104,2
10	J. A.	V	70	53	Carboplatin 300 mg	5	1500	125-112	62-68	73,5-67
11	A. Z.	V	62	70	Cisplatin 150 mg	4	600	156-123	107-80	62,7-83,8
12	R. R.	V	77	67	Carboplatin 150 mg	6	900	126-126	66-92	78,5-56,3
13	Z. A.	V	80	72	Carboplatin 450 mg	3	1350	126-141	105-93	50,5-57
14	I. V.	V	55	58	Cisplatin 125 mg	5	625	123-120	66-55	91,7-110,1

15	S. T.	S	64	83	Cisplatin 130 mg	5	650	135- 137	51-72	151,9- 107,6
16	I.N.	V	60	55	Cisplatin 125 mg	6	750	89 - 112	78 - 64	69,3- 84,4
17	K.T	V	81	78	Carboplatin 450 mg	5	2250	123- 116	66 - 60	85,6- 94,2
18	R.B.	S	73	66	Cisplatin 150 mg	5	750	114 - 130	103 - 88	52,7- 61,7
19	S.S.	V	72	69	Cisplatin 140 mg	7	980	112- 112	115 - 99	50,1- 58,2
20	K.P.	V	59	54	Cisplatin 180 mg	5	900	144 - 132	54 - 87	99,5- 61,7

\* Dati parādīti pirms terapijas uzsākšanas un pēc saņemtas ķīmijterapijas

Visiem pacientiem tika aprēķināts glomerulu filtrācijas ātrums gan pirms, gan pēc saņemtās ķīmijterapijas, kā arī novērtētas filtrācijas pārmaiņas terapijas ietekmē. Aprēķiniem tika izmantota Kokrofta – Golta formulu. Glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ) rāda, kā nieres ir spējīgas attīrīt (filtrēt) asinis. GFĀ var precizēt ar GFĀ testa palīdzību – asinīs ievada radioizotopu vai kādu citu ķīmisku vielu; pēc radioizotopa koncentrācijas samazināšanās asinīs (tas izdalās caur nierēm), tad arī aprēķina glomerulu filtrācijas ātrumu. Vienkāršāka, bet ne tik precīza metode ir glomerulu filtrācijas ātruma aprēķināšana, ņemot vērā kreatinīna daudzumu asinīs un urīnā.

Kokrofta – Golta formula:

$$GF\bar{A} = (140 - \text{vecums}) \times \text{ķermeņa masa} / 72 \times S_{kr} \text{ (mg/dl)}$$

GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums

S<sub>kr</sub> – kreatinīna līmenis (mg/dl)

Pieaugušiem cilvēkiem nieru funkcionālās spējas tiek uzskatītas par normālām, ja glomerulu filtrācijas ātrums ir 100-130 ml/min robežās.

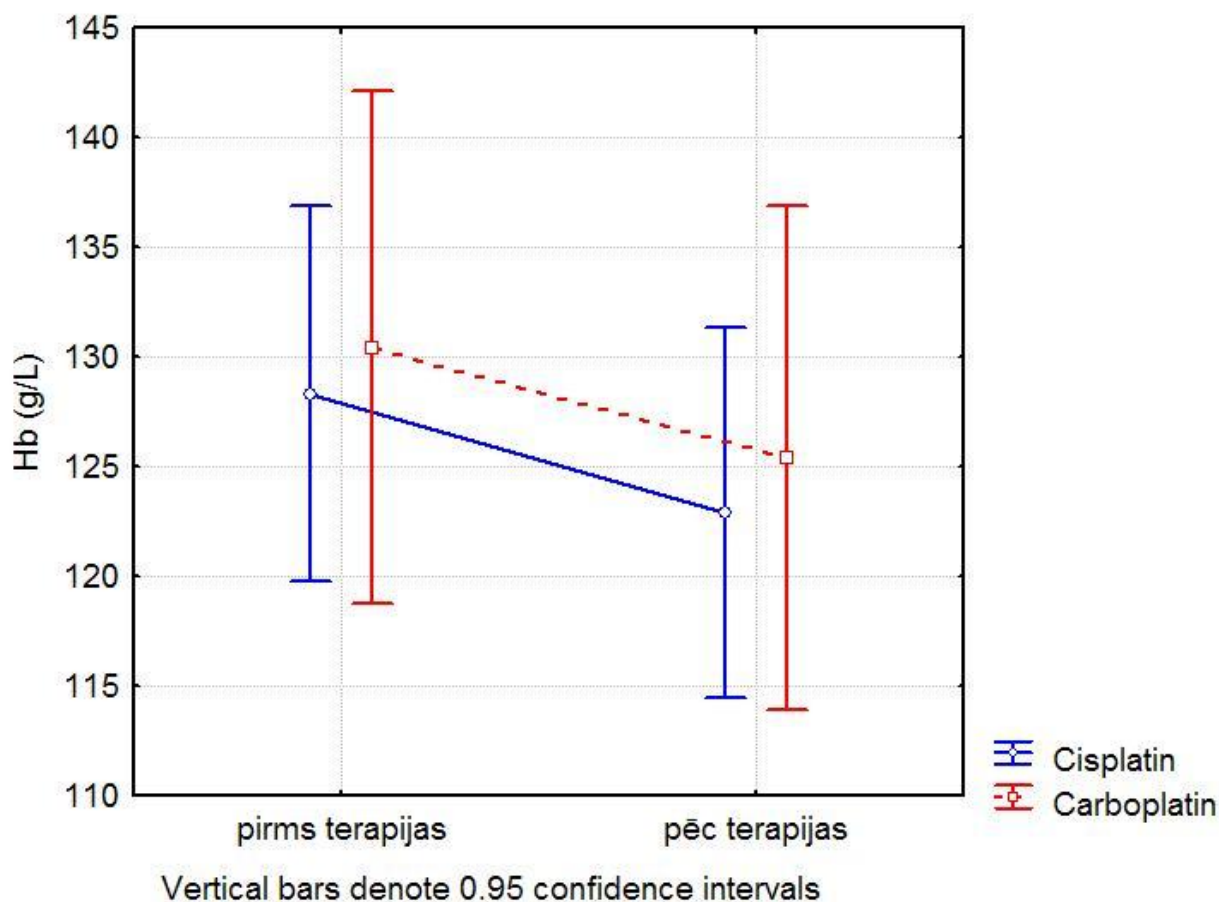
## 2.2. Datu statistiskā apstrāde

Datu apstrādei tika izmantota statistikas programma “*Statistica 7.0*”. Hemoglobīna un kreatinīna daudzums asinīs, kā arī glomerulu filtrācijas spēja pirms un pēc ķīmijterapijas tika salīdzināta, izmantojot divfaktoru atkārtotu mērījumu dispersijas analīzi (modulis - *general/linear model*).

Analizējot ķīmijterapeitiskā medikamenta ietekmi uz pārmaiņām glomerulu filtrācijas ātrumā, kā arī hemoglobīna un kreatinīna līmenī tika izmantota vienfaktora lineārās regresijas analīze (modulis - *general/linear model*).

### 3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Datu apstrāde uzrādīja, ka Hb līmenis pacientiem pirms ķīmijterapijas uzsākšanas ir ļoti atšķirīgs un svārstās robežās no 112 – 156 g/L. Ķīmijterapijas kursu pabeidzot pārmaiņas hemoglobīna līmenī arī izrādījās ļoti atšķirīgas, lielākajai pacientu daļai Hb samazinājās, bet bija arī tādi kam minētais rādījums nemainījās, vai pieauga.

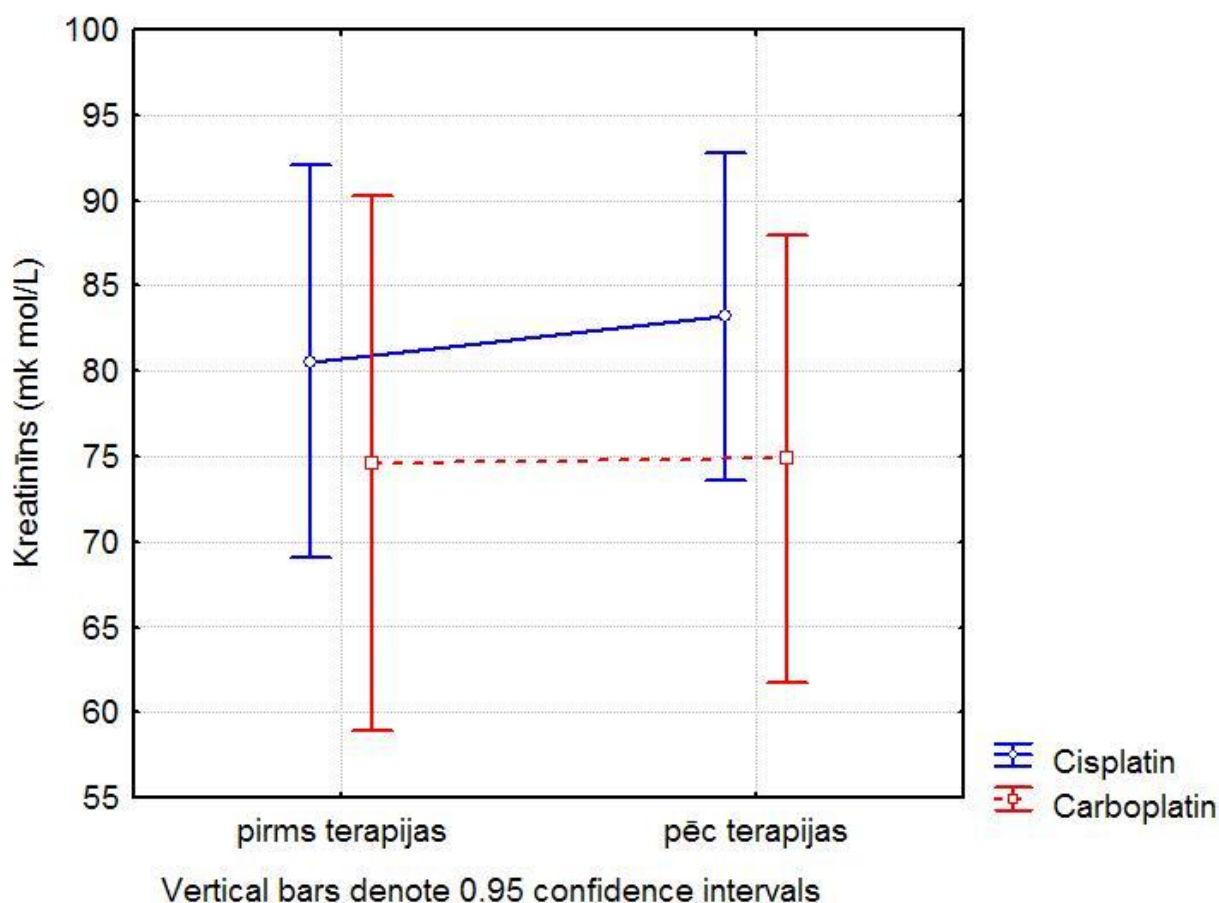


#### 3.1. att. Hb (g/L) salīdzinājums pirms un pēc ķīmijterapijas ar cisplatīnu un karboplatīnu (divfaktoru dispersijas analīze). $p > 0,1$

Iegūtie rezultāti neuzrāda būtisku atšķirību Hb līmenī pirms un pēc terapijas ar ķīmijmedikamentiem cisplatīnu un karboplatīnu (sk. 3.1. att.). Vizuāli apskatot līknes ir redzama tendence Hb līmenim samazināties terapijas ietekmē, bet šīm pārmaiņām statistiska ticamība nav sasniegta ( $p > 0,1$ ). Ir ļoti liela datu izkliede, ko visbūtiskāk ietekmē mazais pētījumā iekļauto pacientu skaits. Pacientu skaits, kas saņēma cisplatīnu bija 13, bet pacientu skaits, kas saņēma karboplatīnu tikai bija 7. Nekonstatējām arī ietekmes atšķirības starp cisplatīnu un karboplatīnu, bet pēc

literatūras datiem karboplatīns ir vairāk mielotoksiskāks, tas ir vairāk toksisks uz kaulu smadzenēm nekā cisplatīns, tas vairāk dod neitropēnijas, anēmiju.

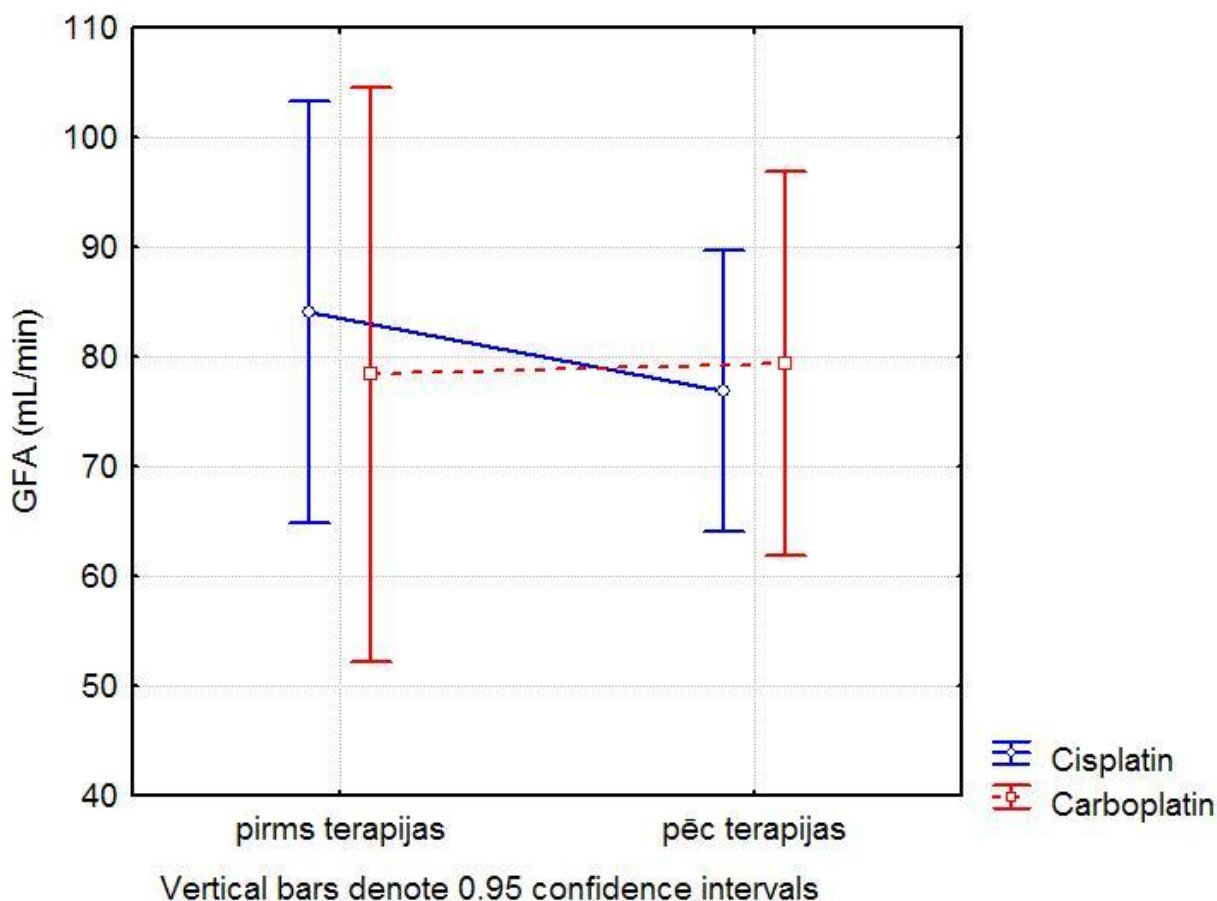
Zinot, ka ķīmijterapijai ir būtiska ietekme uz renālo sistēmu, novērtējām cisplatīna un karboplatīna ietekmi uz kreatinīna līmeni asinīs (sk. 3.2. att.). Kreatinīns ir rādītājs, kas raksturo glomerulu filtrācijas spēju. Kreatinīns ir olbaltumvielu metabolisma gala produkts muskuļos, kas pilnībā tiek filtrēti caur nierēm un netiek pakļauts reabsorbcijas procesiem vai metabolismam renālajā sistēmā, kā arī nav atkarīgs no proteīnu uzsūkšanas caur gastro-intestinālo traktus. Ja glomerulu filtrācijas spēja ir samazināta, tad pieaug kreatinīna līmenis cirkulācijā. Normāli kreatinīna līmenis asins serumā vīriešiem ir  $<114 \mu\text{mol/L}$  ( $<1,3 \text{ mg/dL}$ ), bet sievietēm  $<90 \mu\text{mol/L}$  ( $<1 \text{ mg/dL}$ ), bet to ietekmē tādi faktori kā pacienta vecums, diēta, muskuļu masas lielums. Pieaugot vecumam kreatinīna līmenis serumā nostabilizējas aptuveni ap  $87 \mu\text{mol/L}$ .



3.2. att. Kreatinīna ( $\mu\text{mol/L}$ ) salīdzinājums pirms un pēc ķīmijterapijas ar cisplatīnu un karboplatīnu (divfaktoru dispersijas analīze).  $p>0,1$

Mūsu iegūtie rezultāti rāda, ka kreatinīna līmenis pētījumā iekļauto pacientu asins serumā vidēji ir salīdzinoši zems. Tas varētu būt saistīts ar pacientu vecumu (vidējais vecums 68 gadi), un vielmaiņas (proteīnu metabolisma) pārmaiņām slimības dēļ. Tai pat laikā ir liela minētā mērījuma izkliede starp pacientiem, kas ir robežās no 51 – 111  $\mu\text{mol/L}$ . Arī pārmaiņas, kas ir pēc ķīmijterapijas kursa ir ar lielu izkliedi un nav statistiski būtiskas ( $p>0,1$ ). Pretstatā gaidītajam, nekonstatējām būtisku kreatinīna pieaugumu, pieļaujam, ka tas ir saistīts ar nelielo pētījumā iekļauto pacientu skaitu un atšķirīgo slimības anamnēzi – slimības smaguma pakāpi. Tai pat laikā zināms, ka pārmaiņas seruma kreatinīna līmenī parādās tad, kad gromeluru filtrācijas spēja ir samazinājusies par 50%. Tādēļ arī normāls kreatinīna klīrensa līmenis neizslēdz vieglas pārmaiņas renālajā sistēmā un šī metode nav pilnvērtīga agrīnu pārmaiņu novērtēšanai.

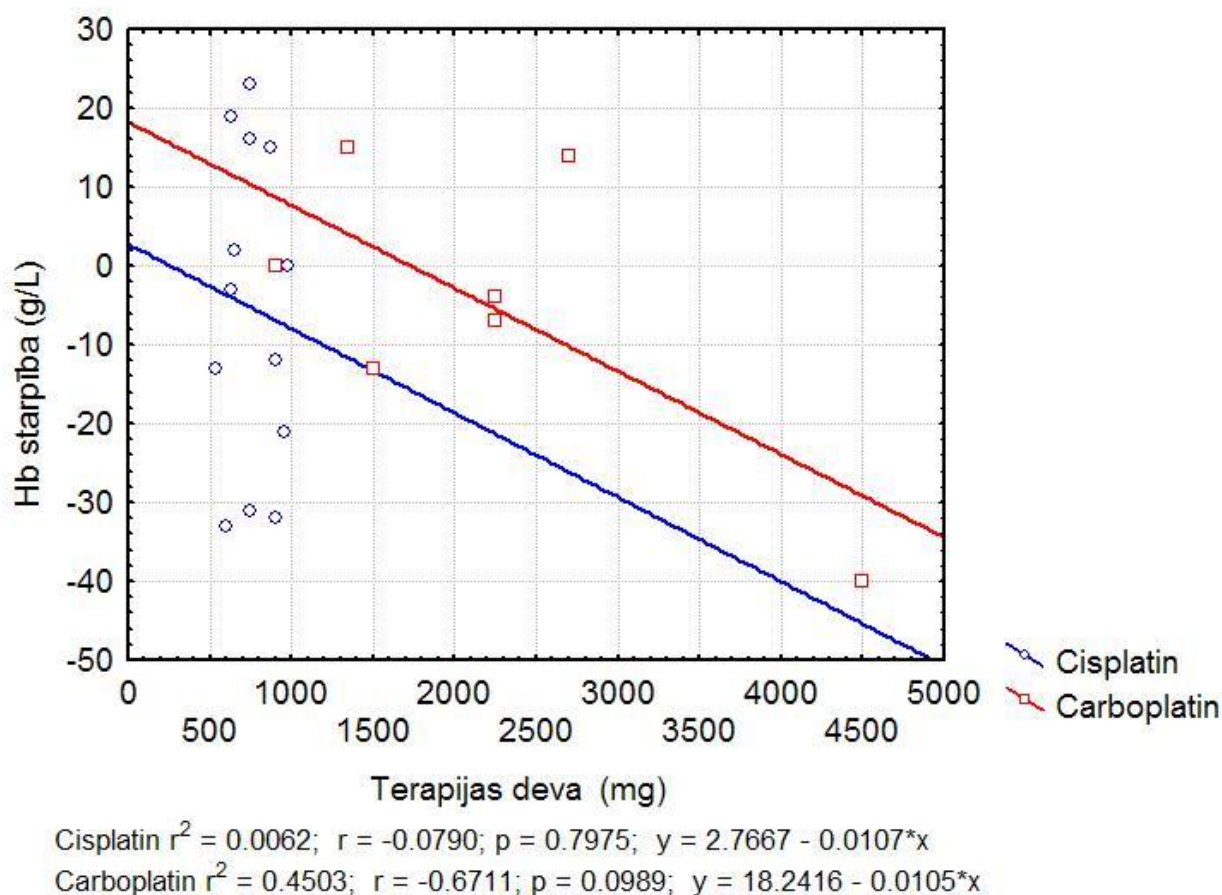
Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem tika izrēķināts (sk. noadaļu materiāli un metodes) glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ).



3.3. att. Gomerulu filtrācijas ātruma (mL/min) salīdzinājums pirms un pēc ķīmijterapijas ar cisplatīnu un karboplatīnu (divfaktoru dispersijas analīze).  $p>0,1$

Nekonstatējām būtiskas pārmaiņas ( $p > 0,1$ ) glomerulu filtrācijas ātrumā pētījuma pacientiem pēc ķīmijterapijas medikamentu cisplatīna un karboplatīna saņemšanas (sk. 3.3. att.). Konstatējām, ka vidēji glomerulu filtrācijas ātrums pirms terapijas saņemšanas ir pazemināts, bet ļoti atšķirīgs dažādiem indivīdiem. Tātad mūsu iegūtos rezultātus ietekmēja katra pacienta individuālās īpatnības un mazais kopējo pacientu skaits.

Novērtējām vai ir sakarība starp ķīmijterapijas medikamentu cisplatīna un karboplatīna devu (mg) un minēto medikamentu izsuktajām pārmaiņām Hb līmenī pacientiem ar plaušu vēzi (sk.att. 3.4.).

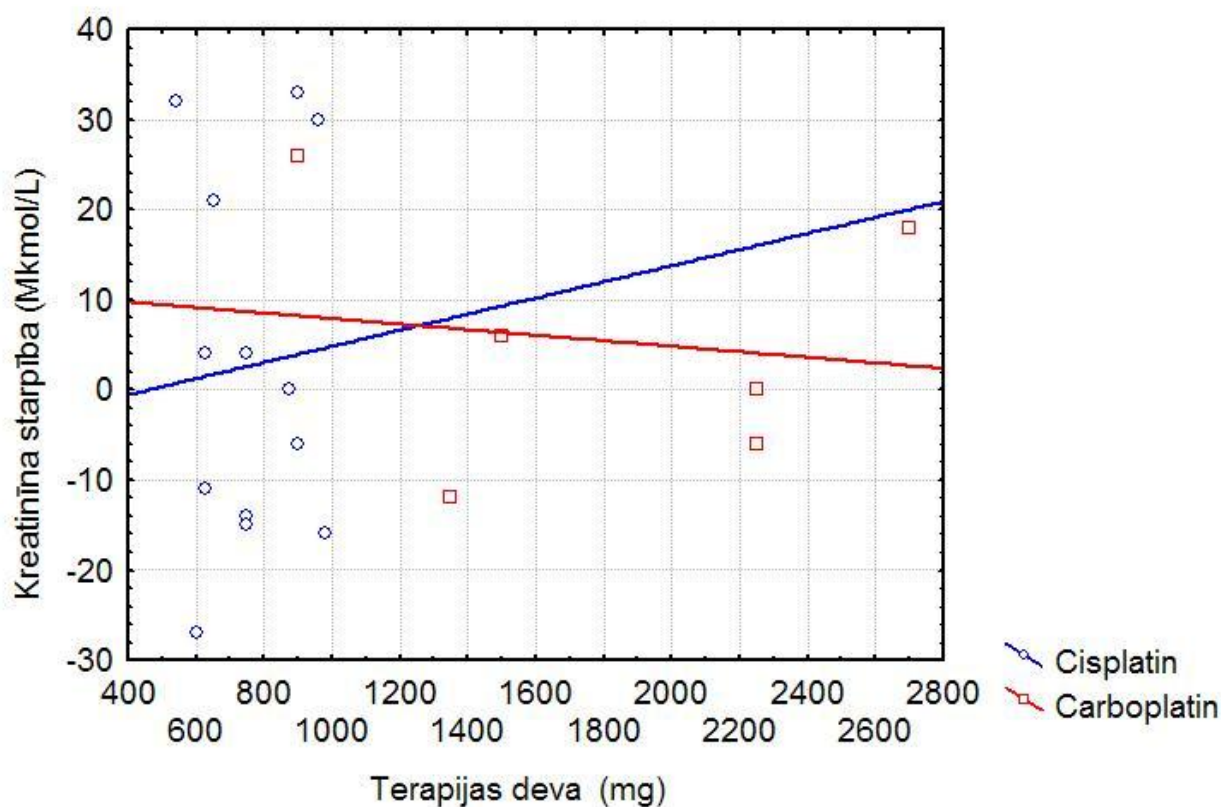


3.4. att. Sakarība starp Hb (g/L) starpību pirms un pēc terapijas un ķīmijterapijas medikamenta devu (viena faktora lineārā regresijas analīze,  $r$  – korelācijas koeficients,  $r^2$  – determinācijas koeficients).

Attēlā 3.4. redzams, ka palielinot medikamenta devu pieaug terapijas izraisītā Hb starpība. Arī šim rezultātiem netika sasniegta statistiska ticamība. Cisplatīna gadījumā  $p = 0,7975$ , bet jau ar statistiski ticamu tendenci ir karboplatīna izraisītās pārmaiņas  $p=0.0989$ . Jāatzīmē, ka vidēji pacienti

saņēma lielākas karboplatīna devas nekā cisplatīna. Cisplatīna deva mūsu pētījumā iekļautajiem pacientiem nepārsniedz 1000 mg, bet karboplatīna sniedzās līdz pat 4500 mg, kas arī varētu pamatot pārmaiņu tendenci karboplatīna ķīmijterapijas gadījumā.

Novērtējām arī sakarību starp ķīmijterapijas medikamentu cisplatīna un karboplatīna devu (mg) un minēto medikamentu izsauktajām pārmaiņām kreatinīna līmenī asins serumā pacientiem ar plaušu vēzi (sk.att. 3.5.).



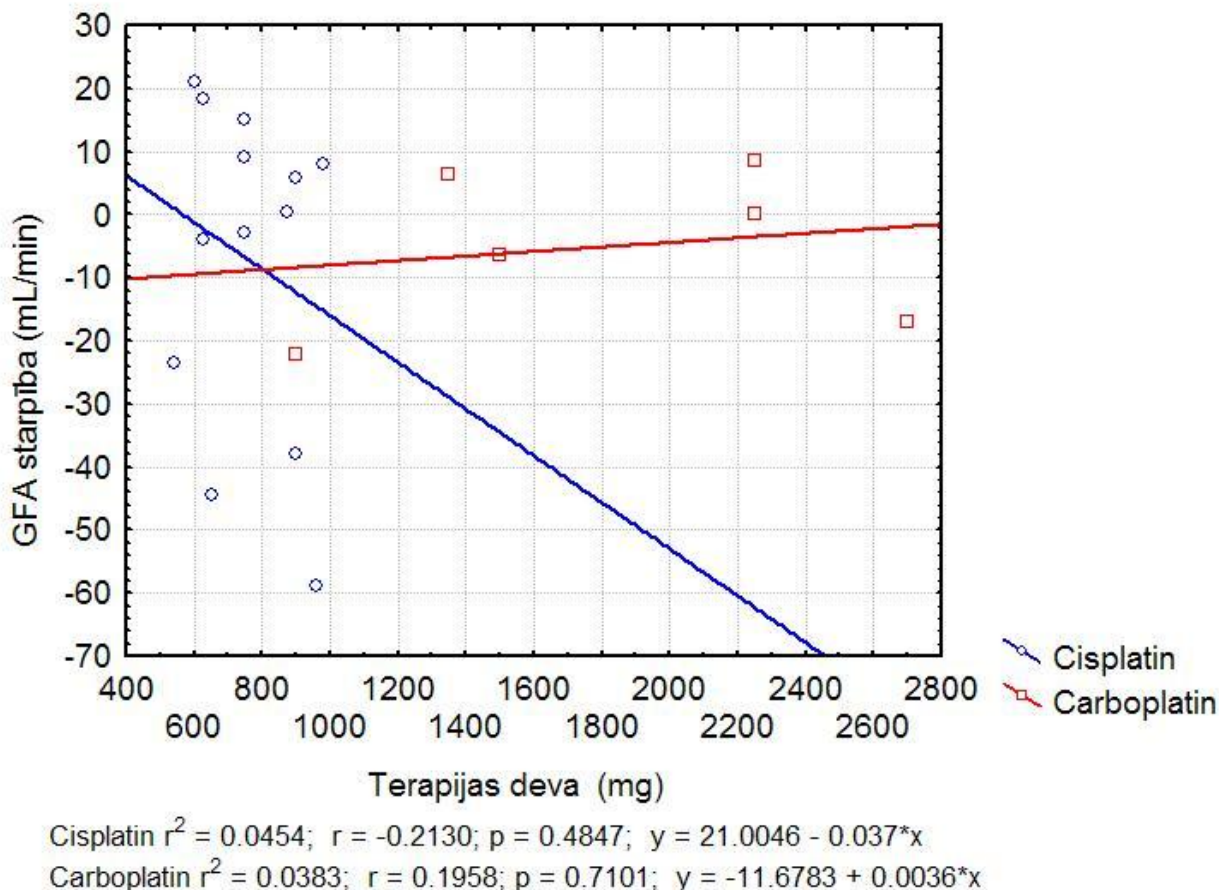
Cisplatin  $r^2 = 0.0043$ ;  $r = 0.0652$ ;  $p = 0.8323$ ;  $y = -4.1218 + 0.0089*x$

Carboplatin  $r^2 = 0.0208$ ;  $r = -0.1444$ ;  $p = 0.7850$ ;  $y = 10.9335 - 0.0031*x$

**3.5. att. Sakarība starp kreatinīna līmeņa starpību serumā pirms un pēc terapijas un ķīmijterapijas medikamenta devu (viena faktora lineārā regresijas analīze,  $r$  – korelācijas koeficients,  $r^2$  – determinācijas koeficients).**

Nekonstatējām būtiskas kreatinīna starpības izmaiņas pieaugot abu ķīmijterapijas medikamentu devai. Novērtējot cisplatīna devas ietekmi uz kreatinīna pārmaiņām  $p = 0.832$ , bet novērtējot karboplatīna devas sakarība ar kreatinīna pārmaiņām  $p = 0,785$ .

Nekonstatējām arī būtisku sakarību starp ķīmijterapijas medikamentu cisplatīna un karboplatīna devu (mg) un minēto medikamentu izsuktajām pārmaiņām kreatinīna līmenī pacientiem ar plaušu vēzi (sk.att. 3.6.).



3.6. att. Sakarība starp glomerulu filtrācijas ātruma pārmaiņu starpību pirms un pēc terapijas un ķīmijterapijas medikamenta devu (viena faktora lineārā regresijas analīze,  $r$  – korelācijas koeficients,  $r^2$  – determinācijas koeficients).

Mūsu rezultāti parāda, ka nav statistiski ticama sakarība starp ķīmijterapijas medikamentu cisplatīna un karboplatīna devu un viņu izsuktajām pārmaiņām Hb līmenī, kreatinīna līmenī serumā un glomerulu filtrācijas ātrumā pacientiem ar plaušu vēzi. Pieļaujam, ka pētījumu ir ietekmējis mazais iekļauto pacientu skaits, atšķirīgie sākotnējie Hb, kreatinīna un glomerulu filtrācijas ātruma rādītāji, kas liecina par dažādām patoloģijas stadijām. Uzskatām, ka pētījumu vajadzētu turpināt, palielinot pacientu skaitu vismaz līdz 100.

## SECINĀJUMI

1. Pētījumā konstatējām, ķīmijterapija ar cisplatīnu un karboplatīnu neizraisa būtiskas pārmaiņas hemoglobīna līmenī, kreatinīna daudzumā serumā un glomerulu filtrācijas ātrumā pacientiem ar plaušu vēzi.
2. Mūsu rezultāti parāda, ka nav statistiski ticama sakarība starp ķīmijterapijas medikamentu cisplatīna un karboplatīna devu un viņu izsauktajām pārmaiņām Hb līmenī, kreatinīna līmenī serumā un glomerulu filtrācijas ātrumā pacientiem ar plaušu vēzi.
3. Pieļaujam, ka pētījumu ir ietekmējis mazais iekļauto pacientu skaits, atšķirīgie sākotnējie Hb, kreatinīna un glomerulu filtrācijas ātruma rādītāji, kas liecina par dažādām patoloģijas stadijām. Uzskatām, ka pētījumu vajadzētu turpināt, palielinot pacientu skaitu vismaz līdz 100.

## **5. PATEICĪBAS**

Paldies cienījamajiem pasniedzējiem un profesoriem, kas lekciju laikā snieguši vērtīgas akadēmiskās zināšanas, kas man noderēja šī darba tapšanā!

No sirds pateicos sava maģistra darba vadītājai docentei Guntai Strazdai un konsultantei Aijai Geriņai-Bērziņai par vērtīgām konsultācijām, sapratni un ieguldīto laiku.

## 6. IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

1. **Baltiņa, D.** *Klīniskā onkoloģija*. Rīga: Zvaigzne ABC, 2006. 366 lpp.
2. **Reed, E.** Carboplatin and Oxaliplatin. *Cancer chemotherapy and biotherapy – principles and practice*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2006. 332 p.
3. **Reed, E., Dabholkar, M., Chabner, B., A.** *Cancer chemotherapy, 2nd Edition*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. 357 p.
4. **Sternberg, C., N., Whelan, P., Hetherington, J.** *Oncology*. Berlin: Springer-Verlag 2005. 682 p.
5. **Li, Q., Yu, J., J., Gardner, K.** Cisplatin and phorbol ester independently induce ERCC1 protein in human ovarian tumor cells. *Int J Oncol*, 1998, N 13, p. 987.
6. **Rang, H., P., Dale, M., M., Ritter, J., M.** *Pharmacology. Fourth Edition*. London: Churchill Livingstone, 1999. 830 p.
7. **Stewart, D., J.** Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, N 63, p.13.
8. **Calvert, P., Yao, K., S., Hamilton, T., C.** Clinical studies of reversal of drug resistance based on glutathion. *ChemBiol Interact*, 1998, N 213, p. 111-112.
9. **Calvert, A., H., Egorin, M.** *Carboplatin dosing formulae: gender bias and the use of creatinine-based methodologies*. Philadelphia: WB Saunders company, 2002. 381 p.
10. **Chansey, S., G., Vaisman, A.** Specificity of platinum-DNA adduct repair. *J Inorg Biochem*, 1999, N 77, p. 71.
11. **Hess, L., M., Benham-Hutchins, M., Herzod, T., J.** A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, N 17, p. 561.
12. **Calvert, A., H., Newell, D., R.** Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, 1989, N 7, p. 1748.
13. **Eastman, A., Schulte, M., Sheibani, N.** Mechanisms of resistance to platinum drugs. *Platinum and other metal coordination compounds in cancer chemotherapy*. Boston: Martinus Nijhoff, 1988. 178 p.
14. **Godwin, A., K., Meister, A., O'Dwyer, PJ.** High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines in associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, N 89. p. 3070.
15. **Endo, T., Yoshikawa, M., Ebara, M.** Immunohistochemical metallothionein expression in hepatocellular carcinoma: relation to tumor progression and chemoresistance to platinum agents. *J Gastroenterol*, 2004, N 39, p. 1196.

16. **DeVita, V., T., Lawrence, T., S., Rosenberg, S., A.** *Cancer. Principles and Practise of oncology*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2008. 1112 p.
17. **Veselības ekonomikas centrs.** *Kompensējamo zāļu saraksts*. SIA Medikamentu informācijas centrs, 2011. 200 lpp.

## Dokumentārā lapa

Maģistra darbs „Cisplatīna grupas ķīmijpreparātu toksiskā ietekme uz pacientiem ar plaušu vēzi” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autore: Inna Negrova

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: docente Gunta Strazda

Konsultante: Aija Geriņa-Bērziņa

Recenzents: Jolanta Pupure

Darbs iesniegts Medicīnas fakultātē

Metodiķe:

Darbs aizstāvēts maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē

Komisijas sekretāre: