

Изобретение относится к медицине, а более конкретно к онкологии и может быть использовано при лечении больных раком ободочной кишки, молочной железы, прямой кишки, легких, яичников, саркомы мягких тканей, остеогенной саркомы, рака мочевого пузыря, нефробластомы, лимфогранулематоза.

Известен способ активации лекарственного противоопухолевого препарата антрациклинового ряда при лечении онкологических больных, с помощью которого после растворения в физиологическом растворе и введения внутривенно онкологическому больному повреждаются опухолевые клетки [Онкология. Словарь-справочник/Касьяненко И.В. и др. - Киев: Наук. думка, 1992. - 264 с]. Однако известный способ характеризуется низкой избирательностью противоопухолевого действия, кроме опухолевых клеток повреждаются клетки всех активно пролифелирующих тканей и обладает значительной общей токсичностью.

Наиболее близкий к предлагаемому способу и являющийся по существу прототипом, является способ активации лекарственного противоопухолевого препарата антрациклинового ряда при лечении онкологических больных, включающий растворение в водном растворе и введение препаратов через катетер в артерию, непосредственно снабжающую кровью капилляры злокачественной опухоли под контролем рентгенотелевизионного устройства [Сорокин Б.М. Модифицированная внутриартериальная полихимиотерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки. Ав-тореф. дис. канд. мед. наук. - К., 1996. -19 с].

Однако данный способ обладает достаточно низким избирательным действием, т.к. кроме опухолевых клеток повреждаются кроветворные и лимфоцитарные ткани, эпителии пищеварительного канала, репродуктивных органов и др., вызывая тошноту, рвоту, лихорадку, лейкопению, тромбоцитопению, стенокардию, тахикардию, снижение артериального давления. Кардиотоксичность является основным лимитирующим фактором в применении данного способа. Задачей изобретения является повышение избирательного противоопухолевого действия, уменьшение общей интоксикации и кардиотоксичности лекарственного противоопухолевого препарата антрациклинового ряда при лечении онкологических больных.

В предлагаемом способе поставленная задача достигается тем, что в отличие от прототипа, включающего растворение препарата в водном растворе и введение через катетер в артерию непосредственно осуществляющую кровоснабжение капилляров опухоли, перед растворением препарата его в кристаллическом состоянии подвергают в течение 5 мин механохимическому диспергированию в вибрационной мельнице, имеющей камеру из нержавеющей стали, объемом 5 см<sup>3</sup> с пятью шарами из молибденового стекла диаметром 5 мм, в воздушной среде при температуре -196°С и 50% относительной влажности; при движении камеры в пространстве относительно вертикальной оси по образующей прямого кругового конуса с радиусом основания 5 мм, с амплитудой вибрации 10 мм, частотой 50 Гц, после чего диспергированный препарат растворяют в 5% растворе глюкозы.

Механохимическое диспергирование в кристаллах лекарственного препарата антрациклинового ряда сопровождается изменением и разрывом взаимодействий и связей между молекулами препарата, что приводит к образованию высокореакционных частиц - свободных радикалов, которые после растворения в растворе глюкозы дополнительно иницируют крайне высокореакционные гидроксильные радикалы, обладающие высокой адгезивностью, разрушающие мембраны и производящие разрывы в ДНК опухолевых клеток. Размеры, материалы камеры и шаров, а также параметры внутрикамерной среды экспериментально подобраны для получения оптимальных результатов механохимического диспергирования - максимальной свободнорадикальной противоопухолевой активности, при минимально возможном ингибировании этих свойств. Движение камеры вибрационной мельницы в пространстве относительно вертикальной оси по образующей конуса иницирует дополнительное образование ион-радикалов в торсионном поле для повышения противоопухолевой активности. Растворение препарата в 5% растворе глюкозы обусловлено свойством интенсивного гликолиза в опухоли, что позволяет осуществить в процессе перфузии химпрепарата его более высокое поглощение в опухоли.

Пример. Предлагаемым способом активации проводили механохимическое диспергирование лекарственного противоопухолевого препарата антрациклинового ряда - адриабластина на вибрационной мельнице при движении реакционной камеры в пространстве относительно вертикальной Оси по образующей прямого кругового конуса с радиусом основания 5 мм. Реакционная камера была из нержавеющей стали и имела объем 5 см<sup>3</sup>. Внутри герметической реакционной камеры была воздушная среда с температурой -196°С и 50% относительной влажностью, поддерживаемая параметрами жидкого азота. В камеру вложили 20 мг адриабластина, 5 шаров из молибденового стекла диаметром 5 мм, герметически закрывали, устанавливали в вибрационную мельницу и проводили механохимическое диспергирование в течение 5 мин с амплитудой вибрации 10мм и частотой 50 Гц. После чего диспергированный адриабластин растворяли в 200 мл 5% раствора глюкозы. Затем исследовали препарат с помощью регистрации механоэмиссии для оценки свободнорадикальной активности [Орел В.Э. и др. Физико-технические принципы исследования механоэмиссии крови. - Медицинская техника. №6. 1994. - С.28-33].

Клинические исследования были проведены на 40 больных раком ободочной кишки, мужчины, средний возраст 49 лет. Диагноз был верифицирован рентгенологически и морфологически. Больным под контролем рентгенотелевизионного устройства ввели способом петельной катетеризации внутри-артериальный катетер в артерию, снабжающую кровью ободочную кишку. Больные были разделены на равные группы. 1-ая -контрольная группа, которой вводили с помощью автоматического дозатора лекарственных веществ верапамил 0,7 мг/кг веса тела, растворенный в 150 мл физиологического раствора, затем официальный (не-диспергированный) адриабластин из расчета 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела больного, потом 5-фторурацил из расчета 500 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела больного. Суммарные дозы препаратов составляли: верапамила 150-160 мг, адриабластина - 60-80 мг, 5-фторурацила - 3 г, 2-ая испытуемая группа больных, которой с помощью автоматического дозатора лекарственных веществ через катетер вводили верапамил, после чего растворенный в глюкозе механохимически диспергированный адриабластин в 5-фторурацил. Концентрации введенных веществ такие же, что и для первой группы. Спустя 5-7 суток больным проводили хирургическое лечение ободочной кишки. Количество одонитевых разрывов в ДНК клеток опухоли определяли по методу

[Газиев А.И. и др. Простой экспресс-метод определения повреждений и репараций ДНК в клетках млекопитающих. - Радиобиология. - №4, 1979. С.503-506].

Выписка из истории болезни. Больной В-ной М.В., история болезни №3309, возраст 65 лет, мужчина. Диагноз: рак восходящей ободочной кишки. Дата установки катетера 12.06.96 г. Дата извлечения катетера 14.06.96 г. Внутриаартериальная полихимиотерапия проводилась в течение 3 дней. Ежедневно проводили введение верапамила 0,7 мг/кг веса тела, растворенного в 150 мл физиологического раствора, через 15 мин вводили механохимически диспергированный адриабластин из расчета 20 мг/м<sup>2</sup>, а затем 5-фторуацил из расчета 500 мг/м<sup>2</sup>. Через 3 суток больному выполнили хирургическое лечение (правосторонняя гемиколэктомия).

Анализ результатов лечения и лабораторных показателей показал, что использование предлагаемого способа механохимического диспергирования адриабластина повышало свободнорадикальную активность препарата в среднем в 4,5 раза, количество одонитевых разрывов в ДНК клеток опухоли увеличилось в среднем на 5% по сравнению с аналогичными показателями у больных, которым вводили официальный препарат. При этом у онкологических больных не наблюдались изменения в ЭКГ, т.е. уменьшалась кардиотоксичность и существенно снизилась общая интоксикация организма. У некоторых неоперабельных больных проведение предоперационной химиотерапии инициировало резкое уменьшение объема опухоли, что позволило в последующем провести радикальную операцию.