



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45207 (13) A

(51) 7 A71N5/10, A61K38/22

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ РАКУ ШЛУНКА

1

2

(21) 2001064214

(22) 18 06 2001

(24) 15 03 2002

(46) 15 03 2002, Бюл. № 3, 2002 р.

(72) Олійник Едуард Валентинович, Сенютів
Роман Васильович

(73) Олійник Едуард Валентинович

(57) Спосіб підвищення ефективності лікування раку шлунка, що включає доопераційну та післяопераційну телегамма-терапію в дозі, відповідно, 25 Гр та 45 Гр з введенням до кожного сеансу опромінення радіомодифікатора per os, який відрізняється тим, що як радіомодифікатор використовують мелатонін

Винахід відноситься до галузі медицини, а більш конкретно, до галузі онкології, а саме променевої терапії раку шлунка.

Для збільшення радикальності операцій при раку шлунка застосовують доопераційну неoad'ювантну променеву терапію, при ній радикальність операцій збільшується в середньому на 15-20%. В останні роки в США застосовують післяопераційну променеву терапію і хімотерапію. Неоад'ювантна і ад'ювантна променева терапія супроводжується цілим рядом ускладнень, в першу чергу токсичним впливом на імунитет і процеси перекисного окислення ліпідів. Для посилення ефективності неоад'ювантної і ад'ювантної променевої терапії застосовують різні засоби – хімічні сенсibilізатори (метронідазол), методи фізичного впливу (гіпоксирадіотерапія, гіпертермія). Однак зазначені методи сенсibilізації тільки підвищують ефективність місцевої регресії пухлини і не мають одночасного впливу на покращення біохімічних показників лікованого хворого.

Прототипом нашого винаходу є спосіб підвищення ефективності лікування раку шлунка, що включає доопераційну та післяопераційну телегамма-терапію в дозі, відповідно, 25Гр та 45Гр з введенням до кожного сеансу опромінення радіомодифікатора per os з використанням препарату паклітакселу, який вводиться з метою посилення протипухлинного ефекту, як і в способі, що заявляється (див. Semin Radiat Oncol 1999 Apr, 9, (2 Suppl 1) P 53-57).

Недоліками прототипу є те, що для введення до опромінення використовують паклітаксел, який має лише радіомодифікуючу дію і в жодному випадку не покращує біохімічні параметри організму та

не зменшує токсичні наслідки променевої терапії.

В основу винаходу поставлено задачу створити такий спосіб підвищення ефективності лікування раку шлунка, у якому шляхом зміни препарату, який вводять до опромінення, досягається посилення ефекту променевої терапії раку шлунка одночасно із зменшенням токсичного впливу променевої терапії на процеси перекисного окислення ліпідів забезпечити підвищення ефективності лікування.

Для вирішення завдання запропоновано спосіб підвищення ефективності лікування раку шлунка, що включає доопераційну та післяопераційну телегамма-терапію в дозі, відповідно, 25Гр та 45Гр з введенням до кожного сеансу опромінення радіомодифікатора per os, у якому, згідно з винаходом, як радіомодифікатор використовують мелатонін.

Технічний результат одержується за рахунок того, що мелатонін наряду з радіомодифікуючими властивостями проявляє антиоксидантну та протипухлинну дію.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Опромінення хворих проводилося з врахуванням біологічних ритмів пухлини. Біологічні ритми пухлини вивчалися на основі проби Зимницького, в сечі визначали, коли настає найбільша концентрація іонів калію, натрію і сульфгідрильних груп, в залежності від цього опромінення проводилося в ранковий, обідній чи вечірній час. За 1 год до опромінення хворому дають 9мг мелатоніну per os, крім того мелатонін застосовується як засіб реабілітаційної терапії по 3мг двічі на день протягом 2 місяців після операції.

За даною методикою нами обстежено 15 хворих на рак шлунка. В контрольну групу увійшли 15

(19) UA (11) 45207 (13) A

хворих на рак шлунка, яким проведений курс неоад'ювантної і ад'ювантної променевої терапії без мелатоніну і яким лікування проводилося без врахування хроноритмів

Об'єктивний ефект регресії пухлин констатований в 60% випадків, отримані середні показники результатів проведених клініко-біохімічних досліджень хворих свідчать, що застосування мелатоніну покращує показники лімфо-лейкоцитарної формули (неоад'ювантна і ад'ювантна променева терапія загальна кількість лейкоцитів – $3,5 \pm 0,39$, неоад'ювантна і ад'ювантна променева терапії + мелатонін – $4,7 \pm 0,27$), за рахунок зростання відносної кількості нейтрофілів (неоад'ювантна і ад'ювантна променева терапія – $51,3 \pm 0,42$, променева терапія + мелатонін – $55,1 \pm 0,78$) та лімфоцитів (променева терапія – $18,9 \pm 0,21$, променева терапія + мелатонін – $24,3 \pm 0,21$). Позитивно впливає на показники пероксидного окислення ліпідів, сприяючи зниженню активності глутатіонтрансферази (променева терапія – $88,44 \pm 2,56$ нмоль/мл плазми/хв, променева терапія + мелатонін – $78,25 \pm 2,09$ нмоль/мл плазми/хв), глутатіонпероксидази ($25,26 \pm 1,59$ ммоль/мл плазми/хв і $21,28 \pm 1,23$ ммоль/мл плазми/хв відповідно), глутатіонредуктази ($3,98 \pm 0,11$ мкмоль НАДФН/г Hb/хв і $3,36 \pm 0,09$ мкмоль НАДФН/г Hb/хв відповідно), збільшення рівня відновленого глутатіону ($0,75 \pm 0,015$ мкмоль/мл крові і $1,09 \pm 0,019$ мкмоль/мл крові відповідно), зниження рівня малонового альдегіду ($32,59 \pm 0,59$ мкмоль/л еритроцитів і $24,28 \pm 0,49$ мкмоль/л еритроцитів відповідно)

Як видно із вищенаведених даних застосування запропонованого способу лікування дозволило отримати ефект регресії пухлини та покращення лімфолейкоцитарної формули, покращення показників пероксидного окислення ліпідів

Суть винаходу пояснюється конкретними прикладами застосування способу

Приклад 1 Хворий Глухов Михайло Іванович, 1949 р. н., історія хвороби № 1312, знаходився на стаціонарному лікуванні з 28 03 01 по 20 04 01 р. у Чернівецькому обласному онкологічному диспансері. Клінічний діагноз Рак середньої третини тіла шлунка, II стадія, II клінічна група, T₂N₀M₀. Хворий пройшов курс неоад'ювантної променевої терапії крупними фракціями по 5Гр щоденно з 2 04 2001 р. по 6 04 2001 р. у поєднанні з терапією мелатоніном по вищевказаній методиці. Операція

– гастректомія – 6 04 2001 р. Дані параклінічного обстеження - вміст лейкоцитів в периферичній крові – $5,8 \cdot 10^9$ /л, після опромінення з мелатоніном – $5,6 \cdot 10^9$ /л, відносний вміст нейтрофілів та лімфоцитів – 63% та 21%, після опромінення з мелатоніном – 60% та 20% відповідно. Показники стану оксидантної та антиоксидантної систем глутатіонтрансфераза – $77,6$ нмоль/мл плазми/хв, після опромінення з мелатоніном – $79,7$ нмоль/мл плазми/хв, глутатіонпероксидаза – $21,8$ ммоль/мл плазми/хв, після опромінення з мелатоніном – $22,3$ ммоль/мл плазми/хв, глутатіонредуктаза – $3,3$ мкмоль НАДФН/г Hb/хв, після опромінення з мелатоніном – $3,4$ мкмоль НАДФН/г Hb/хв, відновлений глутатіон – $1,05$ мкмоль/мл крові, після опромінення з мелатоніном – $1,02$ мкмоль/мл крові, малоновий альдегід – $23,1$ мкмоль/л еритроцитів, після опромінення з мелатоніном – $24,8$ мкмоль/л еритроцитів

Приклад 2 Хворий Матей Олексій Іванович, 1931 р. н., історія хвороби № 928, знаходився на стаціонарному лікуванні з 5 03 01 по 27 04 01 р. у Чернівецькому обласному онкологічному диспансері. Клінічний діагноз Рак пілороантрального відділу шлунка, III стадія, III клінічна група, T₃M₁M₀. Операція – субтотальна резекція шлунка з заочеревинною лімфаденектомією – 6 02 2001 р. Хворий пройшов курс ад'ювантної променевої терапії середніми фракціями по 2Гр 5 разів на тиждень з 6 03 2001 р. по 26 03 2001 р. у поєднанні з терапією мелатоніном по вищевказаній методиці, СД 34Гр. Дані параклінічного обстеження - вміст лейкоцитів в периферичній крові – $6,0 \cdot 10^9$ /л, після опромінення з мелатоніном – $5,8 \cdot 10^9$ /л, відносний вміст нейтрофілів та лімфоцитів – 68% та 24%, після опромінення з мелатоніном – 64% та 22% відповідно. Показники стану оксидантної та антиоксидантної систем глутатіонтрансфераза – $75,3$ нмоль/мл плазми/хв, після опромінення з мелатоніном – $76,9$ нмоль/мл плазми/хв, глутатіонпероксидаза – $22,1$ ммоль/мл плазми/хв, після опромінення з мелатоніном – $23,3$ ммоль/мл плазми/хв, глутатіонредуктаза – $3,0$ мкмоль НАДФН/г Hb/хв, після опромінення з мелатоніном – $3,5$ мкмоль НАДФН/г Hb/хв, відновлений глутатіон – $1,10$ мкмоль/мл крові, після опромінення з мелатоніном – $1,01$ мкмоль/мл крові, малоновий альдегід – $24,6$ мкмоль/л еритроцитів, після опромінення з мелатоніном – $26,9$ мкмоль/л еритроцитів