

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до онкології з застосуванням радіонуклідної терапії.

Відомі способи лікування хворих на рак молочної залози з множинними метастазами в скелет, який включає: ендокринну терапію (агоністи рилізінг-гормону лютеїнізуючого гормону - золадекс (гозерелін) та антиестрогенні препарати - фарестон (тореміфен) або фемару (летрозол)). Золадекс (гозерелін) вводять підшкірно в передню черевну стінку в дозі 3,6мг один раз в 4 тижні Фарестон (тореміфен) призначають - по 60мг (1 таблетці) 1 раз на день. Фемару (летрозол) призначають по 2,5мг (1 таблетці) 1 раз на день [1 2].

Недоліком даних способів є те, що ендокринна терапія не призводить до загибелі пухлинних клітин в метастатичних осередках, не гальмує активність остеокласів, тому в недостатній мірі уповільнює прогресування кісткових метастазів.

Найбільш близьким до заявляемого є відомий спосіб лікування хворих на рак молочної залози з множинними метастазами в скелет, який включає призначення препаратів з групи бісфосфонатів, які гальмують активність остеобластів, завдяки чому різко знижується резорбція кісткової тканини - бонефосу (клодронату) чи зомети (золендронової кислоти). Бонефос (клодронат натрію) призначають по 5,0мл 6% розчину внутрішньовенно капельно в 500мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози - 5 днів; потім по 800мг (2 капсули) 2 рази на день (сумарно в день 1600мг) - 100 днів. Зомету (золендронову кислоту) призначають по 4мг внутрішньовенно капельно в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз в місяць; на курс лікування - 6 введень препарату [3] (прототип).

Основним недоліком даного способу є те, що бісфосфонати не призводять до загибелі пухлинних клітин в метастатичних осередках, тому в недостатній мірі уповільнюють прогресування кісткових метастазів.

Задачею заявляемого винаходу є підвищення ефективності лікування на рак молочної залози з множинними метастазами в скелет за рахунок ефективної комбінації радіофармпрепаратів з тропністю до кісткових метастазів, ендокринної терапії та бісфосфонатів.

Вирішення поставленої задачі досягається тим, що хворим додатково до медикаментозного лікування: призначають радіонуклідну терапію в два етапи, причому на першому етапі використовують радіофармпрепарат ^{32}P у формі двозаміщеного фосфату натрію ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$), спочатку активністю 200-225МБк перорально через 7 днів повторно 200-225МБк, а потім, на другому етапі лікування через 4,5 місяці призначають ^{89}Sr -хлорид внутрішньовенно активністю 150МБк, причому на обох етапах лікування за 15 хвилин до прийому кожної лікувальної активності радіофармпрепарату хворому вводять внутрішньовенно 500мг етіолу (аміфостину), а при наявності вираженого локального больового синдрому на *locus minoris resistentia* у кістках проводять додатково до радіонуклідного впливу курс телегамматерапії в сумарній дозі 30-35Гр (15-20 сеансів, лікувальними фракціями по 2-3Гр).

Заявлений спосіб лікування виконується наступним чином. Спосіб включає в себе 2 етапи радіонуклідно-медикаментозного впливу на хвору загальною тривалістю близько 11 місяців. На I етапі проводять радіонуклідно-медикаментозну терапію з використанням радіофармпрепарату ^{32}P у формі двозаміщеного фосфату натрію ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$). Сумарна активність радіофармпрепарату складає 400-450МБк; його вводять перорально у два прийоми з інтервалом у 7 днів, при цьому разова активність становить 200-225МБк. За 15 хвилин до прийому кожної лікувальної активності ^{32}P , з метою селективного захисту здорових тканин від цитотоксичної дії іонізуючого випромінювання, хворому вводять внутрішньовенно 500мг етіолу (аміфостину). При наявності вираженого локального больового синдрому, на *locus minoris resistentia* у кістках проводять додатково до радіонуклідного впливу курс телегамматерапії в сумарній дозі 30-35Гр (15-20 сеансів, лікувальними фракціями по 2-3Гр). Медикаментозна терапія: фарестон (тореміфен) - по 60мг (1 таблетці) 1 раз на день - 3,5 місяці; золадекс (гозерелін) - по 3,6мг під шкіру передньої черевної стінки (лінія "бікіні") 1 раз на місяць - 3 введення; бонефос (клодронат натрію) - по 5,0мл 6% розчину внутрішньовенно капельно в 500мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози - 5 днів, потім по 800мг (2 капсули) 2 рази на день (сумарно в день - 1600мг) - 100 днів. Тривалість I етапу лікування складає близько 4,5 місяців. На II етапі проводять радіонуклідно-медикаментозну терапію з використанням радіофармпрепарату ^{89}Sr у формі стронцію хлориду. Сумарна активність радіофармпрепарату складає 150МБк. Всю активність ^{89}Sr (150МБк) хворому вводять внутрішньовенно одномоментно. За 15 хвилин до прийому лікувальної активності, з метою селективного захисту здорових тканин від дії іонізуючого випромінювання, хворий вводять внутрішньовенно 500мг етіолу (аміфостину). При наявності вираженого локального больового синдрому, на *locus minoris resistentia* у кістках проводять додатково до радіонуклідного впливу курс телегамматерапії в сумарній дозі 30-35Гр (15-20 сеансів, лікувальними фракціями по 2-3Гр). Медикаментозна терапія: фемара (летрозол) - по 2,5мг (1 таблетці) 1 раз на день - 6 місяців; кальцеїн - по 1 таблетці 2 рази на день - 6 місяців, золадекс (гозерелін) - по 3,6 мг під шкіру передньої черевної стінки (лінія "бікіні") - 6 введень; зомета (золендронову кислоту) - по 4мг внутрішньовенно капельно в 50мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на місяць - 6 введень на курс лікування. Тривалість II етапу лікування складає близько 6,5 місяців. Перед кожним етапом радіонуклідно-медикаментозної терапії хворим проводять комплекс обов'язкових лабораторних і спеціальних досліджень що включають в себе: аналіз крові (загальний + визначення рівня кальцію), остеосцинтиграфію, рентгенографію грудної порожнини, ультразвукову діагностику органів черевної порожнини.

Прикладом конкретного застосування способу можуть служити історії хвороб №6653 та 12779. Хвора К. (історія хвороби №6653), 1958р. н., була госпіталізована у відділення відкритих ізотопів Київської міської онкологічної лікарні 21.05.2002р. Діагноз: рак лівої молочної залози, стан після мастектомії зліва (20.05.1999), множинні метастази в хребці грудного та поперекового відділів хребта, сідничні та клубові кістки, ребра (тотальне ураження), метастази в плевру, стадія IV, клінічна група II ($\text{T}_4\text{N}_1\text{M}_0$). Патогістологічний висновок №6160-66 від 27.05.1999р. - внутрішньопротоковий інфільтруючий рак. За час перебування у відділенні хвора К. одержана 435,9МБк ^{32}P , а також курс телегамматерапії на 10-12 грудні хребці (30Гр). Кожному прийому ^{32}P передувало введення внутрішньовенно за 15 хвилин 500мг етіолу. Аналізи крові (в динаміці): 20.05.2002 - гемоглобін - 92г/л, лейкоцити - $3,3 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів - 38мм/год; 27.05.2002 - гемоглобін - 104г/л, лейкоцити - $3,0 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів - 38мм/год. Хвору було виписано додому у задовільному стані медикаментозної терапії (фарестон, золадекс, бонефос) амбулаторне. Вдруге хвору К. було госпіталізовано у

відділення відкритих ізотопів 27.09.2002р. (історія хвороби №12779). Діагноз: рак лівої молочної залози, стан після: мастектомії зліва (20.05.1999), множинні метастази в кістки, плевру, стадія: IV, клінічна група II (T₄N₁M₀). За час перебування у відділенні хвора К. одержала 150МБк ⁸⁹Sr, а також курс телегамматерапії на праву сідничну та праву клубову кістки (30Гр). Прийому ⁸⁹Sr передувало введення внутрішньовенно за 15 хвилин 500мг етіолу. Аналізи крові (в динаміці): 20.09.2002 - гемоглобін - 102г/л, лейкоцити - 3,0×10⁹/л, швидкість осідання еритроцитів - 32мм/год; 01.10.2002 - гемоглобін - 117г/л, лейкоцити - 2,9×10⁹/л, швидкість осідання еритроцитів - 28мм/год. Хвору було виписано додому у задовільному стані, біль у кістках було повністю куповано, нормалізовано апетит та сон. Амбулаторно хвора продовжила одержувати медикаментозну терапію (фемара, кальцемін, золадекс, зомета).

Клінічне застосування способу було проведене у радіологічному відділенні відкритих ізотопів Київської міської онкологічної лікарні, яке є базою кафедри радіології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, у 63 хворих.

Таким чином, поєднана радіонуклідно-медикаментозна терапія є найефективнішим способом системного лікування: хворих на рак молочної залози з множинними метастазами в кістки. Завдяки безпосередньому впливу β – випромінювання на пухлинні клітини, відбувається їх загибель, зниження мітотичної активності, в зв'язку з чим уповільнюється прогресування кісткових метастазів, настає стабілізація наявних змін, а в ряді випадків спостерігається регресія метастазів, що виявляється при проведенні остеосцинтиграфії та магнітно-резонансної томографії. Завдяки ендокринній терапії досягається депривація андрогенної стимуляції пухлинних клітин. Бісфосфонати гальмують активність остеокластів, завдяки чому різко знижується резорбція кісткової тканини. Комплексне застосування цих препаратів призводить до вираженого клінічного ефекту. Результатом лікування є підвищення тривалості та якості життя пацієнтів. У 90% пролікованих хворих спостерігається позитивний ефект лікування: відмова від наркотичних і зменшення доз ненаркотичних анальгетиків, підвищення рухової активності, відновлення працездатності. Якість життя за шкалою Карновського зростає з 30-40% до 70-90%.

Список літератури

1. Цитостатическая терапия злокачественных новообразований /Под ред. Г.И. Соляник, Г.И. Кулик, В.Ф. Чехун. -К., 2000. - 294с.
2. Mouridsen H., Gershanovich M., Yan Sun et al/ Superior efficacy of letrozole (femara) versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International letrozole breast cancer group //J. Clin. Oncol. - 2001. - Vol. 19, №10. - P.2596-2606.
3. Энциклопедия лекарств (10-й выпуск). – М.: Рациональная фармакотерапия. 2003. - с.322.