



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38902 (13) A

(51) 7 A61B17/00, A61N5/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ГЛІОМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

(21) 2000116569

(22) 21.11.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Розуменко Володимир Давидович, Хоменко  
Олексій Володимирович(73) Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ро-  
моданова АМН У(57) Спосіб комбінованого лікування гліом голо-  
вного мозку хірургічним шляхом та наступною хі-

міотерапією, який **відрізняється** тим, що на 3-тю добу після операції з виконанням інтраопераційної лазерної термодеструкції в післяопераційне ложе через клапанно-шунтувальну систему вводять хімотрипсин в кількості 10 мг одноразово, а з 6-ї доби після операції в післяопераційне ложе через клапанно-шунтувальну систему вводять поліпла-тилен у вигляді 2-х одноразових доз по 10 мг че-рез день.

Винахід відноситься до медицини, а саме до нейрохірургії, і може бути використаний при комбінованому лікуванні гліом головного мозку.

Сучасні методи комбінованого лікування гліом головного мозку, що включають оперативне втручання підвищеної радикальності, інтерстиціальну гіпертермію в комбінації з променевою чи/та хіміотерапією в ранньому післяопераційному періоді спрямовані на інтенсифікацію місцевої терапії збільшення значення системної терапії до ролі симптоматичної. Як зазначається в [1], при застосуванні після проведення операції методу інтерстиціальної мікрохвильової гіпертермії в комбінації з зовнішнім опроміненням та хіміотерапією при лікуванні злоякісних гліом отримані обнадійливі результати, автори пропонують розвинути цей прогресивний напрямок розробками стереотаксичної навігації, однак відмічають і слабкі сторони, а саме, некерование розповсюдження температурних полів углиб мозкової речовини та труднощі в утриманні на протязі декількох днів ефективної температури імплантату (не нижче 42 градусів С), в 90% вогнищового об'єму температуру становила приблизно 38 градусів С. Також позитивний ефект при застосуванні в ранньому післяопераційному періоді методу інтерстиціальної мікрохвильової гіпертермії відзначається в [2], але серед побічних дій відзначають появу судомних нападів та тромбофлебиту вен нижніх кінцівок. Успішність поєднання комбінованої брахіотерапії та гіпертермії при гліомах головного мозку підкреслюється авторами в [3] на прикладі 48 пацієнтів, оперованих з приводу продовженого росту пухлин поєднанням гіпертермії та брахіотерапії. Середня тривалість життя склала 46 неділей для 25 пацієнтів з гліобластомами та 44

неділей для 7 пацієнтів з метастазами. Відносно кращих успіхів, на погляд авторів [4], вдалось отримати при інтраартеріальному введенні 25 мг MCNU на 20 мл фізрозчину. Місцеве введення MCNU виконувалось через встановлений в післяопераційне ложе видаленої пухлини резервуар Оттмауа в комбінації з зовнішньою променевою терапією в розмірі 60 Гр. Серед 19 хворих довший строк ремісії за даними КТ головного мозку виявився у 7 пацієнтів, оперованих в комбінації з місцевою хіміотерапією та послідуною променевою терапією. У двох пацієнтів спостерігались транзиторні ознаки набряку мозку, в одного - місцосупресія на системне введення MCNU.

Одним з найбільш близьких до даного та прийнятий нами за прототип є спосіб комбінованого лікування гліом головного мозку хірургічним шляхом та послідуною місцевою хіміотерапією через клапанно-шунтувальну систему (резервуар Оттмауа) адіаміцином у кількості 0,5 мг та метотрексатом у кількості 1 мг по 5,0 мг сумарно кожного хіміопрепарату [5]. У двох розглянутих при клініко-патологічному вивченні випадках з продовженим ростом злоякісних гліом головного мозку описуються великі кісти в місці видалення продовженого росту пухлин, сформовані, на думку авторів, під впливом ад'ювантної терапії. Що найбільше привокє увагу, так це тонкий некротичний прошарок на межі між кістою та оточуючою мозковою речовиною, який, як правило, завжди утворюється по закінченні оперативного втручання внаслідок загально прийнятих методів інтраопераційного гемостазу та послідуною місцевої гіпертермії та відповідає зоні некробіозу на світооптичному рівні. Серед ускладнень такого методу комбінованого лікування

(19) UA (11) 38902 (13) A

в 58% відмічена гематологічна токсичність, 15% - тромбоцитопенія, в 10% спостерігався набряк мозку, який і став безпосередньою причиною двох летальних випадків.

Задачею винаходу є підвищення ефективності локального впливу хіміопрепарату поліплатилену через лізований хімотрипсином некротичний прошарок післяопераційного ложа видаленої пухлини, спрямоване на зменшення системних побічних дій хіміотерапії, що в кінцевому випадку дозволить підвищити строк ремісії та якість життя прооперованих хворих. Поставлена задача вирішується тим, що на 3-тю добу після операції з виконанням інтраопераційної лазерної термодеструкції в післяопераційне ложе через клапанно-шунтувальну систему вводять хімотрипсин в кількості 10 мг одноразово, а з 6-ї доби після операції в післяопераційне ложе через клапанно-шунтувальну систему вводять поліплатилен у вигляді 2-х одноразових доз по 10 мг через день.

Спосіб здійснюється таким чином. Хворому по закінченні хірургічного видалення основної частини пухлини та виконання умов гемостазу проводиться секторальна лазерна термодеструкція місць пухлинної інфільтрації з використанням високоенергетичного лазерного випромінювання АІГ-неодимового лазера через опромінювач з конусовидною індикатрисою випромінювання. Ефективні параметри лазерного опромінення для режиму неперервної дії становлять: вихідна потужність 5-15 Вт, експозиція 5-10 хв. Далі при закритті післяопераційної рани фіксують підапоневротично клапанно-шунтувальну систему, а саме резервуар Оттауа, з зануренням кінця шунтуючої системи в післяопераційне ложе видаленої пухлини. В ранньому післяопераційному періоді слідкують за динамікою регресу загальноомозкової та вогнищевої симптоматики і за умови задовільного перебігу післяопераційного періоду на 3-тю добу після операції в післяопераційне ложе через клапанно-шунтувальну систему вводять хімотрипсин в кількості 10 мг одноразово, а з 6-ї доби після операції в післяопераційне ложе через клапанно-шунтувальну систему вводять поліплатилен у вигляді 2-х одноразових доз по 10 мг через день. Для введення ліків користуються стерильним одноразовим шприцом та ретельно виконують стерильні умови, а також для запобігання попадання хіміопрепарату на руки, обов'язково одягають хірургічні рукавички. Протинання шкіри голкою проводять в точці проєкції середині клапану, препарати вводять повільно та розмовляють з хворим під час процедури. Перед введенням поліплатилену пустим шприцом попередньо аспірують продукти розпаду із післяопераційного ложа. По закінченні місцевого введення ліків хворому зауважують, щоб лежав у ліжку 2 години, постійно підтримуючи за ним нагляд, а також відмічають в наступні дні зміни в його загальноомозковій та вогнищевій неврологічній симптоматиці.

Поданий спосіб лікування гліом головного мозку має беззаперечні переваги в комбінованому лікуванні хворих, оскільки підвищує ефективність впливу хіміопрепарату поліплатилену через лізований хімотрипсином тонкий прошарок " післяопераційного та термодеструктивного некробіозу, а також поєднує синергічний вплив лазерної гіпер-

термії, хіміотерапії та променевої терапії, що в кінцевому випадку підвищує строк ремісії та якість життя прооперованих хворих.

Приклад 1. Хвора Б., 35 років, № іст. хв. 2574/99. При поступленні виражений гіпертензійний синдром із застоєм на очному дні. Діагноз - внутрішньомозкова пухлина правої лобної ділянки з розповсюдженням на коліно мозолястого тіла (КТ розміри 3.5 см у діаметрі). Проведена операція - видалення пухлини, забезпечення внутрішньої декомпресії (загальний об'єм видалення 5x4x5 см). Далі проведена лазерна термодеструкція місць пухлинної інфільтрації післяопераційного ложа (вихідна потужність 10 Вт, сумарна доза випромінювання 6 тис. Дж) та встановлено резервуар Оттауа. Гістологія: анапластична астроцитома (III ст. злояк.). В ранньому післяопераційному періоді спостерігається регрес гіпертензійної симптоматики, на 3-тю добу місцеве до ложа видаленої пухлини вводиться хімотрипсин у кількості 10 мг одноразово, а з 6-ї доби поліплатилен у кількості 10 мг двічі через день. Побічних реакцій не відмічено. Хвора з покращенням стану виписана під нагляд невропатолога. При контрольному огляді через 6 міс. даних за продовжений ріст пухлини не виявлено.

Приклад 2. Хвора Г., 63 років, № іст. хв. 1942/99. При поступленні виявлений гіпертензійний синдром без вираженого застою на очному дні. Діагноз за даними КТ головного мозку - кістозна пухлина правої тім'яно-скроневої ділянки. Проведено операцію - видалення пухлини випорощення пухлинної кісти (5x6x5 см). Лазерна термодеструкція стінок післяопераційного ложа (10 Вт, 8200 Дж). Встановлено резервуар Оттауа. Ранній післяопераційний період - без ускладнень Гістологія: анапластична олігодендроастроцитома (III ст. злояк.). На 3-тю добу через резервуар Оттауа вводиться хімотрипсин (10 мг), а на 6-ту та 8-му дні через резервуар Оттауа вводимо поліплатилен (по 10 мг). Побічних реакцій не виявлено. Хвора з покращенням виписана додому. Через 6 міс. даних за продовжений ріст не виявлено.

Спосіб використовується у клініці внутрішньомозкових пухлин Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України. Лікування даним методом проведено 8 хворих. Післяопераційний період свідчить за нульову та першу ступені тяжкості побічних дій за шкалою ВОЗ, відмічено регрес гіпертензійної симптоматики. Загалом усі хворі лікування перенесли добре, в одному випадку спостерігалась нудота, у 2 хворих - незначна мієлосупресія, підвищення температури не було, що в порівнянні з аналогічними способами свідчить про низьку токсичність антибластичної хіміотерапії, введеної за даним методологічним прийомом. Саме тому запровадження запропонованого методу комбінованого лікування гліом головного мозку має бути рекомендовано в клінічну практику нейроонкологічних клінік.

Джерела інформації.

1. Stahl H., Wust P., Maier-Hauff K., Seebass M., Mischel M., Gremmler M., Golde G., Löffel J., Felix R. The use of an early postoperative interstitial hyperthermia combination therapy in malignant gliomas / Strahlenther Onkol 1995 Sep. 171(9): 510-24.

2. Moran C.J., Marchosky J.A., Wippold F.J. 2nd, DeFord J.A., Fearnot N.E. Conductive interstitial hyperthermia in the treatment of intracranial metastatic disease / J Neurooncol 1995 Oct; 26(1): 53-63.

3. Sneed P.K., Gutin P.H., Prados M.D., Phillips T.L., Weaver K.A., Wara W.M., Larson D.A. Brachytherapy of brain tumors / Stereotact Funct Neurosurg 1992; 59(1-4): 157-65.

4. Watanabe M., Takeda N., Tanaka R. Effect of intra-arterial and local administration of MCNU on cerebral malignant gliomas / Gan To Kagaku Ryoho 1995 May; 22(6): 811-4.

5. Shimura T., Nakazawa S., Ikeda Y., Node Y., Cyst formation following local chemotherapy of malignant brain tumor: a clinicopathological study of Two cases / No Shinkei Geka 1992 Nov; 20(11): 1179-83.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---