



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38904 (13) A

(51) 7 A61B17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГЛІОМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

(21) 2000116576

(22) 21.11.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Розуменко Володимир Давидович, Главацький
Олександр Якович, Хмельницький Геннадій Вла-
диславович, Герасенко Константин Михайлович,
Хоменко Олексій Володимирович(73) Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ро-
моданова АМН України

(57) Спосіб лікування гліом головного мозку хірур-
гічним шляхом та наступною хіміотерапією, який
відрізняється тим, що починаючи з 5-го дня після
операції місцеве в післяопераційне ложе через
клапанно-шунтувальну систему вводять поліпла-
тилен у вигляді 4-х одноразових доз по 7,5 мг з
інтервалом в 1-2 дні, а на наступний день після
закінчення їх введення додатково ще 190 мг/м²
шляхом внутрішньовенного одноразового вве-
дення.

Винахід відноситься до медицини, а саме до
нейрохірургії, і може бути використаний при комбі-
нованому лікуванні гліом головного мозку. Відомі
способи лікування гліом головного мозку хірургіч-
ним шляхом з наступним, а саме внутрішньоарте-
ріальним, каротидним та суперселективним вве-
денням хіміопрепаратів, на сьогоднішньому етапі
суттєво не підвищили їх антибластичної ефекти-
вності при наявності загрозливих та небезпечних
для здоров'я ускладнень. Інтраартеріальне вве-
дення карбоплатину 21 пацієнтові з гліальними
пухлинами мозку (14 гліобластом, 5 анапластич-
них гліом та одна відносно доброякісна гліома)
привело в 50% спостережень до вираженого тера-
певтичного ефекту, в 20% відмічена стабілізація
пухлинної хвороби. Помірно виражена побічна дія
препарату проявлялася в пригніченні гемопоєзу.
Середня загальна тривалість життя хворих стано-
вила всього 9,9 міс. (Cloughesy T. F, Gobin Y. P,
Black K. L et al. Intra-arterial carboplatin chemo-
therapy for brain tumors: a dose escalation study
based on cerebral blood flow. J Neurooncol 1997; 35:
121-131). При інтракаротидному введенні цис-
платину на фоні променевої терапії (Fountzilias G,
Karavelis A, Makrantonakis P et al. Concurrent radia-
tion and intracarotid cisplatin infusion in malignant
gliomas: a feasibility study. Am J Clin Oncol 1997; 20:
138-142) отримано кращі результати: середня за-
гальна тривалість життя хворих становила 14,5
міс. Серед токсичних проявів лікування в 41% сп-
стерігалася нудота та блювота, в 5% транзиторна
пірамідна недостатність та тромбофлебії.

Проведення внутрішньоартеріальної хіміоте-
рапії на фоні осмотичної деформації гемато-
енцефалічного бар'єру у хворих з гліобластомами

дозволило в 79% стабілізувати хворобу (Doolittle
N. D, Miner M. E, Hall W. A, Siegal T, Jerome E,
Oszie E, McAllister L. D, Bubalo J. S, Kraemer D. F,
Fortin D, Nixon R, Muldoon L. L, Neuwelt E. A Safety
and efficacy of a multicenter study using intraarterial
chemotherapy in conjunction with osmotic opening of
the blood-brain barrier for the treatment of patients
with malignant brain tumors. Cancer 2000; 88:
637-47). Серед ускладнень у 5% відмічені розриви
інтими артерій, в 2,7% - легенева емболія, у 1,8% -
ниркова токсичність. Один хворий з гліомою вели-
ких розмірів після курсу хіміотерапії загинув. За
даними інших авторів (Fortin D, McAllister L.D,
Nesbit G, Doolittle N.D, Miner M, Hanson E.J,
Neuwelt E.A. Unusual cervical spinal cord toxicity
associated with intra-arterial carboplatin, intra-arterial
or intravenous etoposide phosphate, and intravenous
cyclophosphamide in conjunction with osmotic blood
brain-barrier disruption in the vertebral artery. AJNR
Am J Neuroradiol 1999; 20: 1794-802), внутрішньо-
артеріальне введення карбоплатину та етопозиду
94 хворим привело в 7 спостереженнях (7,2%) до
токсичного впливу на шийний відділ спинного моз-
ку з формуванням стійкого неврологічного дефіци-
ту, в одного хворого розвинувся прогресуючий
мієліт, який привів до загибелі. При інтракаротид-
ному введенні етопозиду з карбоплатином
(Lauer A.K, Wobig J.L, Shults W.T et al. Severe
ocular and orbital toxicity after intracarotid etoposide
phosphate and carboplatin therapy. Am J Ophthalmol
1999; 127: 230-233) спостерігалася повна офталь-
моплегія на протязі 2 міс. Одним з найбільш бли-
зьких до даного та прийнятий нами за прототип є
спосіб лікування гліом головного мозку шляхом
хірургічного втручання та введення хіміопрепарату

(19) UA (11) 38904 (13) A

цис-платин у дозі 60 мг/м² внутрішньовенне протягом 2-х днів, починаючи з 9-10-го дня після операції (Boiardi A, Silvani A, Pozzi A et al. Systemic chemotherapy for glioblastoma patients: improved survival in sequential studies. *J Neurooncol* 1999; 41: 151-157), що дозволило підвищити середню тривалість життя до 21 міс. Гарний терапевтичний ефект відмічено в 33,3% пацієнтів. Серед ускладнень такого методу комбінованого лікування в 37% хворих відмічена гематологічна токсичність, в 8% спостерігався набряк мозку, в 4% - тромбоцитопенія (Van den Bent M.J., Schellens J.H., Vecht C.J et al. Phase II study on cisplatin and ifosfamide in recurrent high grade gliomas. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1570-1574). Застосування в клінічній практиці обмежується наявністю у цис-платину нефротоксичності, ототоксичності, пригнічення кістково-мозкового кровоутворення, пригнічення імунітету, високосенсибілізуючою дією (З.П. Булкина. Противоопухолевые препараты. Справочник, 2-е изд. - Киев, Наук. думка, 1991. - С. 161-175).

Задачею винаходу є створення способу лікування гліом головного мозку, при якому при введенні хіміопрепарату відмічається його висока антибластична активність при низькій токсичності. Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі лікування гліом головного мозку хірургічним шляхом та наступною хіміотерапією починаючи з 5-го дня після операції місцево в післяопераційне ложе через клапанно-шунтувальну систему вводять поліплатилен у вигляді 4-х одноразових доз по 7,5 мг з інтервалом в 1-2 дні, а на наступний день після закінчення їх введення додатково 190 мг/м² шляхом внутрішньовенного одноразового введення. Спосіб здійснюється таким чином. Хворому під час операції підпапоневротично фіксується клапанно-шунтувальна система, а саме резервуар Оттауа, з встановленням у ложе видаленої пухлини шунтувальним кінцем, через який буде здійснюватись введення хіміопрепарату. Далі слідкують за раннім післяопераційним періодом хворого і в залежності від його загального стану та ступеня виразності гіпертензійної та вогнищевої неврологічної симптоматики, а також місцевого заживлення післяопераційної рани на 5-7-й день призначається введення поліплатилену. Попередньо стерильним шприцом за стерильних умов після обробки двічі спиртом та йодом добре пальпуемого місця проекції робимо прокол шкіри та одночасно клапану резервуару. Потягнувши поршень шприца до себе, намагаємось якомога більше аспірувати внутрішньоложевого містимого у вигляді рідини різного забарвлення, що уявляє собою розчин продуктів розпаду та біорегенеративних процесів у ложі видаленої пухлини. Далі до голки, якою пунктували клапан, обережно під'єднуємо інший шприц з хіміопрепаратом та дуже повільно його вводимо, слідкуючи щоб не потрапили ліки підпапоневротично, а тільки в клапан, а значить, до ложа видаленої пухлини. Потім голку з шприцом виймаємо і притискаємо місце ін'єкції серветкою з спиртом і так тримаємо декілька хвилин, чекаючи доки припиниться з місця пункції капілярна кровотеча. Слідкуємо за тим, щоб усі маніпуляції виконувались у резинових рукавичках та щоб місце пункції клапану не співпадало з лінією післяопераційного рубця. По закінченні введення

хіміопрепарату накладаємо асептичну пов'язку, просимо хворого лежати близько 2-х годин у палаті, та постійно слідкуємо за його станом, фіксуючи скарги, оцінюючи неврологічну симптоматику у динаміці.

Поданий спосіб лікування гліом головного мозку має високу антибластичну активність при низькій токсичності, оскільки в порівнянні з прототипом відрізняється тим, що застосовується цитостатик у формі поліплатилену, вводиться місцеве помірними разовими дозами декількаразово та доповнюється системним внутрішньовенним введенням.

Приклад 1. Хворий С., 1965 р. нар., історія хвороби 3873/99, госпіталізований до клініки зі скаргами на інтенсивний головний біль, загальну слабкість. Прояви погіршення стану спостерігаються з прогресивністю в динаміці протягом 3-х тижнів. За даними клінічного обстеження, з урахуванням даних представлених КТ головного мозку № 8546 від 22.12.99 діагностовано внутрішньомозкову пухлину задньоскронево-тім'яно-підкіркової ділянки з гетерогенними кістами розпаду, що свідчить про злоякісний характер росту. Проведено операцію видалення t-г по перифокальній зоні. Cito - анапластична гліома. Під час зашивання післяопераційної рани встановлено резервуар Оттауа із зануреним крізь тверду мозкову оболонку у ложе видаленої пухлини кінця шунтувальної системи. Ранній післяопераційний період без ускладнень, спостерігався швидкий регрес гіпертензійного синдрому, без ускладнень загоювалась післяопераційна рана, що дозволило на 5-ту добу розпочати місцеве введення поліплатинолу по 7,5 мг на добу протягом 4-х днів, та 190 мг/м² внутрішньовенне на 6-ту добу. Побічних дій не виявлено. Хворий в задовільному стані виписаний додому. Через 6 міс. проведено контрольний огляд та КТ головного мозку. Даних за продовжений ріст анапластичної гліоми не виявлено. Стан хворого задовільний.

Приклад 2. Хворий Н., 1951 р. нар., іст. хвор. 3599/99. Прооперований з приводу гліобластоми лобно-кальозної ділянки ліворуч (КТ головного мозку № 4624 від 23.07.99 із встановленням резервуару Оттауа). Ранній післяопераційний період без ускладнень. Проведено на 6-9 доби після операції місцеву антибластичну хіміотерапію поліплатином по 7,5 мг в якості разової дози, та на 10-ту добу внутрішньовенне 190 мг/м² поліплатилену. Побічних дій не виявлено, Хворий з покращанням виписаний під нагляд невропатолога за місцем проживання. Контрольний огляд (КТ № 8566 від 22.12.99) не виявив продовженого росту пухлини. Стан хворого задовільний.

Даний спосіб використовується у клініці внутрішньомозкових пухлин Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України. Було прооперовано та проведено хіміотерапію поліпропіленом 52 хворим із гліомами головного мозку. Побічні дії що відповідають нульовій та першій ступеням тяжкості за шкалою ВОЗ, свідчать про добре перенесення хіміопрепарату. Серед усіх хворих нудота та блювота відмічені у 3% хворих, незначна гематотоксичність у 10% хворих, підвищення температури II ступеня тяжкості у 4% хворих, біль у місці введення (проекційне післяопераційній рані у 8% випадків). Це дає змогу сподіватись на можливість отримання позитивних результатів при ліку-

ванні хворих гліомами мозку. Тому спосіб лікування гліом головного мозку хірургічним шляхом з наступною хіміотерапією поліплатином може

використовуватись в клінічній практиці нейроонкологічних клінік.

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 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

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