



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40407 (13) A

(51) 7 A61B17/00, A61K31/664,  
A61K31/505, A61K33/24МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ II ТА III СТАДІЙ

(21) 2001010182

(22) 10.01.2001

(24) 16.07.2001

(33) UA

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Сухіна Олена Миколаївна, Никифорова Ната-  
лія Андріївна, Міхановський Олександр Альберто-  
вич, Москаленко Інна Петрівна, Кругова Ірина Ми-  
колаївна, Скрипник Лариса Дмитрівна, Тарасова  
Оксана Миколаївна(73) Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'є-  
ва АМН України(57) Спосіб комбінованого лікування раку яєчників  
II та III стадій, який включає хірургічне втручання і  
введення хіміопрепаратів у різний час доби, який  
**відрізняється** тим, що протипухлинні цитостатики  
вводять з врахуванням циркадних коливань показ-  
ників білої крові у хрономодуючому режимі: ци-  
клофосфан з 6 до 7 години; похідні платини з 17  
до 21 години; 5-фторурацил - крапельно з 24 до 4  
години.

Винахід стосується медицини, а саме онколо-  
гії, радіології і може бути використаний для ліку-  
вання раку яєчників II та III стадій.

Злоякісні пухлини яєчників за частотою посі-  
дають 3 місце серед інших пухлин жіночої статеві  
сфери, частота їх складає приблизно 20%. Для  
злоякісних пухлин яєчників характерні швидке зрос-  
тання з наступним проростанням у суміжні орга-  
ни, просторі лімфогенні та гематогенні метастазу-  
вання. Вибір способу лікування обумовлений та-  
кими прогностичними факторами, як поширеність  
пухлинного процесу, гістологічна структура пухли-  
ни і ступінь її диференціювання.

Хіміотерапія є одним з компонентів протипух-  
линного лікування раку яєчників II та III стадії. За-  
стосування лікарських доз протипухлинних хіміо-  
препаратів при терапії злоякісних новоутворень  
викликає деструктивні зміни не лише у пухлині,  
але й призводить до ураження нормальних тканин  
з великою фракцією росту (кістковий мозок, лімфо-  
їдна тканина). Протипухлинні агенти пригнічують  
усі ростки гемопоєзу: лейко-, тромбо- та еритро-  
поез, викликають важкі ускладнення з боку крово-  
творення, що виражається глибокою цитопенією.  
Характер перебігу відновних процесів у кровотво-  
рній тканині після цитостатичного впливу антибла-  
стомними хіміопрепаратами визначається не лише  
безпосереднім ефектом даних препаратів відносно  
гемопоєзу, але й їх дією на елементи кровотво-  
рного оточення.

Підвищення ефективності антибластомної те-  
рапії протипухлинними хіміопрепаратами при мак-  
симальному зниженні її мієлотоксичності є однією  
з актуальних проблем онкології.

Відомий спосіб лікування злоякісних пухлин  
шляхом хіміотерапії. В якості антибластомних пре-  
паратів використовують вінкрістин, 5-фторурацил,  
метотрексат, циклофосфан, які змішують з 145-  
150 мл аутокрові, інкубують при температурі 36,5-  
37°C протягом 25-30 хв., центрифугують і потім  
верхню надосадкову частину центрифугата вво-  
дять ендолімфатично крапельно у нижню кінцівку,  
а осадочну клітинну частину вводять внутрішньо  
крапельно, повторне введення хіміопрепаратів  
здійснюють через 5 днів, усього 4 - 5 разів (Пат. №  
2057528 RU МПК6 А61К31/00. Спосіб химиотера-  
пии злокачественных опухолей / Ростовский НИ  
онкологический институт. - Заявка № 4794619; За-  
явл. 12.07.89; Опубл. 4.10.96).

Відомий спосіб дозволяє підвищити операбе-  
льність у зв'язку з повною або частковою резорб-  
цією пухлини, сприяє подовженню ремісії у всіх  
хворих.

До недоліків відомого способу треба віднести  
складність його виконання, непередбачені усклад-  
нення, викликані поєднанням введенням препара-  
тів, а також висока їх мієлотоксичність. Ці недоліки  
нівелюють результати лікування, обумовлюють  
припинення хіміотерапії для проведення коригую-  
чої терапії, що призводить до збільшення термінів  
лікування при погіршенні якості життя хворого.

Найближчим до даного способу, за технічною  
суттю та ефекту, який досягається, є спосіб комбі-  
нованого лікування раку яєчників II та III ступеня,  
котрий включає хірургічне втручання та введення  
хіміопрепаратів у різний час доби. Відповідно до  
відомого способу здійснюють пролонговану внут-  
рішню інфузію протипухлинних хіміопрепаратів у  
режимі часового розподілу добової дози у межах

(19) UA (11) 40407 (13) A

чотирьох добових інтервалів з програмно встановленою змінною, але постійною протягом кожного відрізка часу швидкістю, а саме  $100 \text{ мг/м}^2$  цисплатини вводять в 100 мл фізіологічного розчину 24-годинного внутрішньовенної інфузією з 14 годин, 5-фторурацил вводять в 500 мл/добу фізіологічного розчину у 2-6-і дні лікування 120-годинною внутрішньовенною інфузією (прототип Пат. № 2012337 RU МПК5 А61 К31/505. Спосіб хіміотерапії злокачественных опухолей / Казахский НИИ онкологии и радиологии. - Заявка № 4918048; Заявл. 11.03.91; Опубл. 15.05.94).

Відомий спосіб забезпечує підвищення ступеня регресії пухлини і зниження ускладнень при лікуванні.

Проте, реалізація відомого способу вимагає складного апаратурного оформлення: для розподілу добової дози із змінною швидкістю, необхідний дозатор лікарських речовин із пристроєм програмного управління. Окрім того, 120 часова безперервна внутрішньовенна, інфузія важка для виконання на практиці і дискомфортна для хворого. При такій хіміотерапії присутні токсичні реакції: лейкопенія у 30% випадків, анемія - 16,7%, нудота, блювання - 60%, діарея - 17%, нефротоксичність - 16%, епітелітет - 16%, такі показники токсичності незадовільні для клініцистів.

В основу винаходу поставлено завдання створення способу комбінованого лікування раку яєчників II та III ступеня, в якому проведення протипухлинної хіміотерапії з врахуванням добового ритму поліферативної активності кісткового мозку і мінімального ушкодження активно проліферуючих тканин дозволить максимально знизити мієлотоксичність, підвищити ефективність лікування і 5-річне виживання, покращити якість життя хворого.

Поставлене завдання вирішується таким чином: у відомому способі лікування раку яєчників II та III стадії, який включає хірургічне втручання і введення хіміопрепаратів у різний час доби проти-пухлинні цитостатики вводять з урахуванням циркадних коливань показників білої крові в хрономодульованому режимі: циклофосфан з 6 до 7 годин, похідні платини - з 17 до 21 години, 5-фторурацил - крапельно з 24 до 4 годин.

Час введення циклофосфану, який є потужним імунодепресантом та пригнічує переважно лімфопоез, обумовлений тим, що з 6 до 7 годин ранку, як виявили емпіричні дослідження, у хворих спостерігається максимальний вміст ендогенного кортизолу та мінімальний рівень лімфоцитів у периферичній крові, що свідчить про знижену активність проліферації кісткового мозку, і введення препарату чинить найменш ушкоджуючу дію. В період спаду проліферативної активності кісткового мозку (17 - 21 години) найменш токсичні препарати платини, механізм дії яких заснований на тому, що при зв'язуванні ДНК утворюються одно- та двонитяні розриви, і при цьому блокується редуплікація генетичного матеріалу, і, таким чином, пригнічується подальше зростання пухлини, при цьому основна побічна дія - мієлотоксичність. Час введення 5-фторурацилу обумовлений урахуванням чутливості і резистентності до цього препарату пухлинних і нормальних тканин. Ці властивості визначаються метаболізмом ферментів тімідилатсинтеази та дигідропірімідіндегідрогенази, найвища концент-

рація яких у кістковому мозку і моноклеарах периферичної крові людини спостерігається у пізній вечірній і нічний час. Тому, введення 5-фторурацилу крапельно з 24 годин і до 4 годин ранку - найменш токсично для гемопоєзу.

Здійснення усієї сукупності суттєвих ознак, дозволить знизити ушкоджуючу дію хіміопрепаратів, скоротити час лікування, покращити якість життя хворих.

Спосіб, реалізують таким чином. При встановленні діагнозу: рак яєчників II або III ступеня, визначали обсяг хірургічного втручання, виходячи з поширеності пухлинного процесу, гістологічної структури пухлини і системи її диференціювання.

За дві доби до початку хіміотерапії у хворих забирали венозну кров на протязі 24 годин з 4-6-годинним інтервалом, для визначення циркадних ритмів коливань кількості ядровміщуючих клітин периферичної крові, які є маркерами проліферативної активності кісткового мозку. Хіміопрепарати хворим вводили у загальноприйнятих дозах у такому режимі: циклофосфан внутрішньовеново з 6 до 7 годин ранку; похідні платини - з 17 до 21 години; 5-фторурацил - крапельно з 24 до 4 годин ранку. Час введення препаратів обирали з урахуванням мінімальної дії на мієлопоез.

Нижче наведено приклади конкретної реалізації способу.

Приклад 1. Хвора Ч-н, 1939 р. н. І. х. № 27502. Надійшла до клініки ІМП АМН України (м. Харків) 4.04.2000 р. з діагнозом: низькодиференційований рак яєчника з метастазами у сальник з дисемінацією по черевній порожнині (T3NxMO). 3 7.04.2000 р. провели курс хіміотерапії відповідно до способу, що заявляється (циклофосфан+5-фторурацил). 24.04.2000 р. - оперативне втручання - циторедуктивне.

Індураційний (лікувальний) І курс хіміотерапії (ПХТ) проводили з 26.05.2000 р., потім II курс ПХТ - 16.06, III курс ПХТ - 1.08. IV курс ПХТ - 3.09.2000 р. відповідно до способу. Усі курси поліхіміотерапії проводились без перерв, бо відсутність ускладнень і задовільне перенесення лікування надавала таку можливість. Хвору виписали 20.09.2000 р. без ускладнень (анемія і лейкопенія були відсутні, лейкоцити  $4,4 \times 10^9/\text{л}$ ).

Приклад 2. Хвора Д-на, 1927 р. н. І. Х. № 27284. Надійшла до клініки ІМП АМН України (м. Харків) 20.03.2000 р. з діагнозом помірно диференційована аденокарцинома яєчника з поширенням на серозну оболонку маткової труби (T2NxMO). 3.04.2000 р. проведено операцію в радикальному обсязі. Призначено ад'юванту поліхіміотерапію відповідно до способу, I курс ПХТ проводили з 3.04 по 25.04.2000 р. (5-фторурацил+циклофосфан); II курс ПХТ - 7.06 - 21.06.2000 р. (платина, 5-фторурацил, циклофосфан); III курс ПХТ з 15.08 по 21.08.2000 р. (5-фторурацил, циклофосфан). ПХТ проводили у повному обсязі без перерв, бо ускладнень не спостерігалось. Хвору виписали у задовільному стані, без ускладнень (лейкопенія, анемія відсутні, лейкоцити -  $3,5 \times 10^9/\text{л}$  після III курсу ПХТ).

Для доказу переваг способу комбінованого лікування раку яєчників II та III стадії, що заявляється, було проаналізовано результати лікування 3-х груп хворих: 1 група (кількість хворих 15) була

пролікована в стандартному режимі прийому хіміопрепаратів, 2 група (14 хворих) - одержувала лікування відповідно до прототипу, а лікування 3 групи (15 хворих) здійснювалося у хрономодульованому режимі відповідно до способу. Дані порівняльного аналізу результатів лікування і токсичних реакцій на організм хворого наведено в таблиці.

Порівняльний аналіз, наведений в таблиці, свідчить про те, що реалізація комбінованого способу лікування раку яєчника II та III стадії, дозволяє: скоротити розвиток лейкопенії (з 78 до 10%);

цілком виключити анемію, нефротоксичність і епітелітет; скоротити випадки виникнення діареї (з 30 до 13%).

Таким чином, використання способу лікування хворих на рак яєчника, забезпечує можливість проведення хіміотерапії у повному обсязі без перерв, при виключенні ускладнень, підвищенні ефективності лікування і покращення якості життя хворого.

Таблиця

Результати лікування хворих на рак яєчника II та III стадії

Найменування показників	Спосіб лікування раку яєчників, n - кількість хворих		
	аналог n=15	прототип n=14	пропонований n=15
Лейкопенія, %	78±1,1	32±1,7	10±3
Анемія, %	30±6,1	15±0,7	відсутня
Нудота, %	84±8,2	60±0,2	58±0,5
Діарея, %	30±7,1	15±0,6	13,8±0,4
Нефротоксичність, %	53±0,4	16±0,7	відсутня
Епітелітет, %	47,3±10,4	10±6,7	відсутній

---

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

---