



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62582 (13) A
(51) 7 A61K31/30, A61K31/711МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ПРИ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ З НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИМИ РЕЦИДИВАМИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

1

2

(21) 2003043271

(22) 11 04 2003

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.

(72) Шалімов Сергій Олександрович, Чехун Василь Федорович, Гуніна Лариса Михайлівна, Кабан Олександр Петрович, Сорокін Богдан Вікторович, Бердинських Ніна Костянтинівна, Мхитарян Лаура Сократівна, Данцкер Ганна Борисівна

(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ, ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ

ІМ. Р. Є. КАВЕЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб профілактики та лікування анемії при хіміотерапії хворих з нерезектабельними рецидивами раку прямої кишки із внутрішньовенним застосуванням "Церупоплазміну", який відрізняється тим, що добова доза "Церупоплазміну" знижується до 0,1-0,2 г і водночас хворим призначається препарат з мембранопротекторним ефектом АТФ-лонг в дозі 20 мг тричі на добу сублінгвально

Винахід належить до медицини, а саме до онкології

Лікування хворих з нерезектабельними рецидивами раку прямої кишки є паліативним і включає застосування хіміотерапії окремо або в поєднанні з променевою терапією. Але використання сучасних, часом достатньо агресивних комбінацій цитостатичних препаратів, призводить до виникнення анемії, яка звичайно існує у хворих ще до початку лікування, що погіршує стан хворого та досить часто примушує переривати курс хіміотерапії.

Тому при хіміотерапії хворих з нерезектабельними рецидивами раку прямої кишки застосування заходів, здатних попереджувати виникнення анемії або пом'якшувати її прояви, є необхідною складовою лікування.

Крім традиційного застосування препаратів заліза, існує декілька способів корекції анемії різного генезу, зокрема із використанням еритропоєтину [1], похідних тимогену у малих дозах тощо [2]. Але ці препарати є достатньо дорогими і тому не завжди доступними для курсового використання під час хіміопроменевого лікування, мають протипоказання для застосування (алергічні реакції, неконтрольована гіпертензія, індивідуальна непереносимість). Крім того, їх застосування потребує жорсткого контролю за станом кровотворної, імунної та серцево-судинної систем з метою попередження побічних ефектів.

Останніми роками з метою профілактики та лікування анемії застосовують препарат "Церупоплазмін" (ЦП), який у ссавців *in vivo* є одним з найпотужніших антиоксидантів плазми крові, приймає участь у реакціях "гострої фази" та транспорті міді [3]. Крім того, ЦП бере участь у процесах кровотворення, забезпечуючи насичення молекули трансферину залізом та мобілізацію останнього із ретикулоендотеліальної системи. Трансферин транспортує залізо до кісткового мозку, де й відбувається синтез гемоглобіну. До того ж, ЦП не впливає на цитостатичну дію хіміопрепаратів [4].

З іншого боку, відомо, що фізико-хімічні зміни стану мембран еритроцитів у онкологічних хворих - активація процесів перекисного окислення ліпідів, зрушення співвідношення фосфоліпідних складових, накопичення на мембрані токсичних речовин із виникненням порушень поверхневої архітектури мембран та їх ущільнення [5] - значною мірою впливають на функціональні властивості вільного внутрішньоеритроцитарного гемоглобіну, що відображується як зниження його вмісту в аналізі крові [6].

Тому використання ЦП при хіміотерапії рецидивів раку прямої кишки є доцільним та обґрунтованим не тільки з точки зору зниження активності перекисного окислення ліпідів і транспорту міді та заліза, але й приведе до збільшення інтенсивності синтезу гемоглобіну. Одночасне застосування мембраностабілізаторів при хіміопроменевому

(19) UA (11) 62582 (13) A

лікуванні онкологічних пацієнтів є фактором, який сприятиме поліпшенню структурно-функціонального стану мембран еритроцитів

За прототип обрано спосіб профілактики та лікування анемії за допомогою введення ЦП у разовій дозі 1г на добу протягом 10-15 днів (Крайнева Т.А., Ефремова Л.М. Церулоплазмин биологические свойства и клиническое применение - Н-Новгород: НГМА, 2000 -32с.)

Перевагою прототипу є ефективність застосування ЦП, відсутність протипоказань та побічної дії, достатньо низька ціна препарату

Недоліками прототипу є необхідність застосування високих доз ЦП та велика тривалість, і, отже, відповідна вартість, курсу лікування

В основу винаходу поставлена задача створення способу профілактики та лікування анемії при хіміотерапії хворих з нерезектабельними рецидивами раку прямої кишки шляхом введення "Церулоплазміну" у поєднанні з прийомом препарату АТФ-лонг, який має виражені мембранопротекторні властивості [8]

Поставлена задача вирішується таким чином

Хворим з нерезектабельними рецидивами раку прямої кишки після променевої терапії проводиться внутрішньоартеріальна хіміотерапія за схемою FAP (фторурацил, адриабластин, цисплатин) сумісно з лейковорином (кальцію фолином) протягом 4-5 діб

Для профілактики та лікування анемії на весь термін проведення курсу хіміотерапії хворим щоденно призначають ЦП та АТФ-лонг. ЦП вводиться внутрішньовенно у добовій дозі 0,1-0,2г (залежно від вихідного рівня гемоглобіну), у вигляді розчину в 400 мл 0,9% натрію хлориду, у поєднанні з сублінгвальним прийомом препарату АТФ-лонг в дозі 20мг 3 рази на добу. Введення розчину ЦП проводиться не раніше ніж через 12 годин після введення цитостатика

Перевагами даного способу профілактики та лікування анемії при хіміопроменевої терапії хворих з нерезектабельними рецидивами раку прямої кишки є відсутність зниження вмісту гемоглобіну у 75% хворих під час проведення хіміопроменевої терапії, а при виникненні анемії - менша її вираженість (рівень еритроцитів не нижче $3,5 \times 10^{12}/л$, вміст гемоглобіну не нижче 100г/л), відсутність протипоказань та побічної дії, невелика тривалість курсу, значна економічна ефективність використання препаратів (обидва - вітчизняного виробництва)

Спосіб профілактики та лікування анемії при хіміотерапії хворих з нерезектабельними рецидивами раку прямої кишки, що пропонується, був застосований у 21 хворого. У групу порівняння увійшли 16 подібних за діагнозом, статтю, віком пацієнтів, у яких хіміотерапія проводилась без використання ЦП і АТФ-лонг. Дослідження показників червоної крові у всіх хворих проводились на гематологічному аналізаторі "Sysmex K-1000" (Японія)

Приклади конкретного використання заявлено-го винаходу

1 Хвора С., 1951р н, IX № 3232

З приводу раку прямої кишки хворий у 2000р виконана операція Кеню. В 2002р встановлена наявність місцевого рецидиву раку прямої кишки, в

зв'язку з чим після променевої терапії (сумарна вогнищева доза 30Гр) проведено 2 курси внутрішньоартеріальної хіміотерапії без застосування препаратів супроводу. До початку 1 курсу хіміотерапії вміст гемоглобіну в крові складав 112г/л, в еритроцити - 27,6пг, рівень еритроцитів - $3,50 \times 10^{12}/л$. По закінченні курсу хіміотерапії ці показники відповідно були 91г/л, 26пг, $2,47 \times 10^{12}/л$. Проведення 2 курсу хіміотерапії було неможливим до покращання показників червоної крові. До початку 2 курсу хіміотерапії вміст гемоглобіну в крові складав 110г/л, в самому еритроциті 27,8пг, рівень еритроцитів - $3,75 \times 10^{12}/л$, а по закінченні курсу відповідно 92г/л, 26,1пг, $2,96 \times 10^{12}/л$

2 Хворий Ш., 1943 р н, IX 7464

В 1999р хворому з приводу раку прямої кишки виконано черевно-анальну резекцію, в 2000р встановлена наявність місцевого рецидиву, в зв'язку з чим проведено курс променевої терапії (до сумарної вогнищевої дози 30Гр), а потім 2 курси внутрішньоартеріальної хіміотерапії із одночасним застосуванням для профілактики анемії препаратів супроводу "Церулоплазміну" і АТФ-лонг. До початку 1 курсу хіміотерапії вміст гемоглобіну в крові складав 123г/л, в еритроцити - 30,2пг, рівень еритроцитів - $4,07 \times 10^{12}/л$, по закінченні 1 курсу ці показники складали відповідно 112г/л, 28,9пг, $3,98 \times 10^{12}/л$. До початку 2 курсу хіміотерапії вміст гемоглобіну в крові складав 121г/л, в самому еритроциті - 31,5пг, рівень еритроцитів - $4,13 \times 10^{12}/л$, а по його закінченні відповідно 114г/л, 29,8пг, $4,01 \times 10^{12}/л$

3 Хворий Н., 1947 р н, IX № 3874

В 1999р з приводу раку прямої кишки виконана операція Кеню. Після проведення курсу променевої терапії в зв'язку з появою місцевого рецидиву раку вміст гемоглобіну у крові до початку хіміотерапії складав 93 г/л, в еритроцити - 28,1пг, кількість еритроцитів не перевищувала $3,31 \times 10^{12}/л$. По закінченні курсу хіміотерапії при одночасному застосуванні "Церулоплазміну" і АТФ-лонг вміст гемоглобіну у крові складав 105г/л, в еритроциті - 28,4пг, кількість еритроцитів - $3,70 \times 10^{12}/л$, тобто запропонована комбінація препаратів не тільки попереджувала розвиток анемії, але й пом'якшувала її прояви, що спостерігались ще до початку лікування, під час застосування цитостатиків

Таким чином, застосування "Церулоплазміну" разом з АТФ-лонг під час проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії з приводу місцевих нерезектабельних рецидивів раку прямої кишки дає змогу ефективно попередити виникнення анемії та пом'якшити її прояви

Література

1 Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Анемии при злокачественных новообразованиях: патогенез и способ коррекции //Гематол. и трансфузиол.-1999.-Т.44, №6.-С.61-63

2 Владимирская Е.Б., Иванова А.А., Дейгин В.И. Влияние тимических пептидов тимодепрессина и неогена на пролиферацию кроветворных клеток предшественников //Гематол. и трансфузиол.-1999.-Т.45, №4.-С.6-9

3 Fox P.I., Mykhopadhyay C., Ehrenwald E. Structure, antioxidant activity and cardiovascular

mechanisms of human ceruloplasmin //Life Sci - 1995 -V 56, N21 -P 1749-1758

4 Harris Z L, Morita H, Citlin J D The biology of human ceruloplasmin //Multi-cooper oxidases /Ed Messershmidt A -Singapoure World Scientific, 1997 -P 285-305

5 Семко Г А Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопозе // Укр біох журн -1998 -Т 70, вип 3 -С 113-118

6 Вальовка Г Й, Назаренко В І, Коробов В М, Великий М М Фізико-хімічна характеристика і функціональні властивості мембрано-зв'язаного гемо-

глобіну //Укр біох журн -1998 -Т 70, вип 6 -С 59-63

7 Крайнова Т А, Ефремова Л М Церулоплазмин биологические свойства и клиническое применение -Н -Новгород НГМА, 2000 -32с (прототип)

8 Мхитарян С, Амосова К М, Береза Н В, Липкан Г Н, Кутняк В П Влияние АТФ-лонг на перебіг вільно-радикальних процесів, структурно-функціональний стан клітинних мембран та показники іонного гомеостазу хворих на початкові форми ішемічної хвороби серця //Укр кардіол журн - 2000 -№ 6 -С 26-28