

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСПЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ ПІД ЧАС ХІМІОТЕРАПІЇ
РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

(21) 99105622

(22) 14.10.1999

(24) 15.03.2001

(46) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р.

(72) Яремчук Олександр Якович, Чешук Валерій
Євгенович, Анікусько Микола Федорович(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ (НМУ)

(57) Спосіб профілактики та лікування диспептичного синдрому під час хіміотерапії раку молочної залози, що включає призначення ентеросорбенту, який відрізняється тим, що у якості ентеросорбенту призначають 5% суспензію "Сілард-ІІ" ентерально через 12–24 години після введення цитостатиків.

Винахід відноситься до медицини, а саме до онкології і може бути використаний в комплексному лікуванні раку молочної залози.

Комплексне лікування раку молочної залози (РМЗ) у всіх його видах, включає застосування хіміотерапії з метою системного впливу на субклінічні метастази (мікрометастази) первинної пухлини для пригнічення та розрушення їх, і в результаті продовження тривалості життя хворих. Механізм цитостатичної терапії ґрунтується на порушенні клітинки існування, поділу, в першу чергу злоякісної, апролазованої клітини. Для попередження виникнення резистентності пухлинних клітин до хіміопрепаратів використовують досить високі дози медикаментів у важкопереносимих хворими режимах (1). Поряд з терапевтичним ефектом для хіміотерапії характерна токсична дія, яка прямопропорційно залежить від разової та сумарної дози препарату (2).

Для профілактики та лікування ускладнень хіміотерапії використовують в основному антиеметики (протигістамінні препарати, кортикостероїди, нейролептики, антагоністи 5НТ₂ – серотонінових рецепторів та ін.), але вони або дорогі, або мають вузький напрямок дії, або також мають побічні ефекти.

Відома профілактика диспептичного синдрому після хіміотерапії шляхом вживання метоклопраміду по 2 табл. (20 мг) 3 рази на добу (3) та новобану (тропісетрону) 5 мг в/в перед введенням хіміопрепаратів, однократно, або зопрану (ондансетрону) 8–32 мг в/в (4). Недоліком способу є низька ефективність перорального прийому метоклопраміду, особливо під час блювоти і тому необхідно застосовувати ін'єкційні форми препарату, а

застосування новобану (тропісетрону) та його аналогів (зофрану, ондансетрону) є суто антиеметичним та високоефективним, але достатньо дорогим. Останнє в умовах економічного становища в Україні робить обмеження його використання. Метоклопрамід при його використанні в 15–30% пацієнтів викликає діарею, а новобан та його аналоги в 8–15% (5).

Відомий існує також патогенетично обґрунтований спосіб, вибраний нами за прототип, дезінтоксикації та профілактики диспептичного синдрому шляхом вживання ентеросорбенту "Полісорбу" (6). Спосіб полягає в тому, що відразу після введення цитостатичних препаратів хворі перорально вживають "Полісорб" який готують ex tempore шляхом змішування "Полісорбу" та води. Спосіб лікування диспептичного синдрому має слідуючі недоліки:

1. Не врахування фармакодинаміки дії цитостатиків призводить до зниження ефективності хіміотерапії, через елімінацію (сорбцію) деякої частини активності форми препаратів;

2. Органолептична якість полісорбу не дозволяє прийом його в період блювоти;

3. Наявність гріту (нерозчинені комочки сорбенту) при налипання в горлі можуть викликати блювоту самостійно.

В основі заявленого винаходу лежить задача усунення диспептичного синдрому шляхом дезінтоксикації при вживленні 5% суспензії ентеросорбенту "Сілард-ІІ" із врахуванням інтервалу часу, необхідного для ефективної дії цитостатиків, тобто сорбент призначили через 12–24 години після введення препаратів. Сама 5% суспензія ентеросорбенту "Сілард-ІІ" представляє собою

високодисперсний кремнезем очищений від домішок гіриту без смаку та запаху 5% концентрація оптимальна для найвищої і ефективної сорбції

Досягаємий технічний результат полягає в зменшенні проявів диспептичного синдрому, що дозволяє проводити хіміотерапію в повному обсязі та скорочує термін перебування хворого в стаціонарі. Спосіб патогенетично обґрунтований, полягає в сорбції токсинів та метаболітів в шлунково-кишковому тракті, які в силу градієнту концентрації попадають туди з крові, механізмом трансмембранного переносу та за законами осмосу. Крім того, явище дизбактеріозу в кишечнику, порушення нормальної мікрофлори (біоценозу) під час хіміотерапії теж коригується під час ентеросорбції. Перевагою даного способу є відсутність будь-якого роду ускладнень та побічних ефектів при високій ефективності (97%) даного способу.

Поставлену задачу досягають тим, що у відомому способі, який передбачає вживання "Полісорбу" після сеансу хіміотерапії, відповідно до винаходу для ентеросорбції використовують 5% суспензію "Сіллард-ІІ" ентерально через 12–24 години після введення цитостатиків, завдяки чому не знижується концентрація та ефективність хіміотерапевтичних препаратів.

На відміну від "Полісорбу", 5% суспензія ентеросорбенту Сіллард-ІІ має наступні переваги:

1. Є готовою лікарською формою
2. Вільна від гіриту
3. Є більш високодисперсною фракцією

4. Завдяки механічній активності має більш високі седиментаційні та сорбційні якості

5. Має адсорбційну стабільність в часі

Спосіб виконується таким чином:

Після оперативного лікування на 6 добу починають курс хіміотерапії за 8-денною схемою ЦМФ (циклофосфан 600 мг/м^2 , метотрексат 40 мг/м^2 , 5-фторурацил – 600 мг/м^2 в 1 та 8 день). Через 12–24 години після в/в інфузії цитостатиків, коли закінчується цитотоксична дія хіміопрепаратів в перший день вживають 5% суспензію 3–6 разів на добу в проміжках між прийомом їжі по 50 мл на один прийом. Препарат вживають протягом 2–3 діб в залежності від тривалості диспептичного синдрому. Аналогічно проводимо лікування після другого введення цитостатиків на 8 день курсу.

Приклади конкретних виконань

Хвора Лалакіна Л.А. поступила у хірургічне відділення Київської міської онкологічної лікарні 25.11.97 р. з приводу раку правої молочної залози 1 стадії T1N0M0. А/карта № 15775/97. На історії хвороби 10895. Виконана операція 28.11.97 – квантентомія правої молочної залози. В післяопераційному періоді на 7 добу після операції призначений 8-денний курс хіміотерапії за схемою ЦМФ у наступних дозах: 600 мг/м^2 циклофосфану, 40 мг/м^2 метотрексату, 600 мг/м^2 5-фторурацилу в 1 та 8 дні. Через 5 годин після введення препаратів у хворої відмічено було нудоту та двократне блювання, слабкість. Призначення сорбенту "Сіллард-ІІ" в дозі 50 мл 3 рази ентерально дозволило зняти диспептичний синдром вже на 2-й добу курсу.

З метою вивчення дезінтоксикаційного та антиеметичного ефектів 5% суспензії ентеросорбен-

ту "Сіллард-ІІ" ми провели дослідження результатів застосування його під час післяопераційної хіміотерапії у хворих на рак молочної залози. Досліджувану групу склали 51 хвора. У всіх пацієнтів діагноз РМЗ був підтверджений гістологічно. За поширеністю процесу вони були розподілені відповідним чином з 1 ст (T1N0M0) – 28 хворих з ІІА ст (T1N1M0) – 20 хворих та ІІБ ст (T2N1M0) – 3 хворі. В їх складі від 30 до 59 років середній вік становив 53,3 роки. Ад'ювантну поліхіміотерапію (АПХТ) починали з 5 доби післяопераційного періоду за схемою ЦМФ. Контрольну групу склали 50 хворих співставимих за віком та стадією. Хворим теж проводили ад'ювантну поліхіміотерапію за схемою ЦМФ, без профілактичного призначення антиеметичних препаратів. В досліджуваній групі хворі отримували ентеросорбент "Сіллард-ІІ" у вигляді 5% суспензії по 50 мл на один прийом, один раз в день, в проміжках між прийомом їжі та ліків з 2 дня курсу (через 12–24 години після введення препаратів) до повного зняття диспептичного синдрому.

Результати проведених досліджень показали ефективність використання ентеросорбента. У 36 (71%) хворих досліджуваної групи нудоти і блювоти не виникало у 14 хворих (27%) нудота знімалась на 2 день. Тільки у 1 хворої (2%) нудота та блювота відмічалась на протязі всієї поліхіміотерапії. В контрольній групі диспептичний синдром відмічався у 36 (72%) хворих. У однієї пацієнтки в контрольній групі виникли нейротоксичні ускладнення у вигляді динамічної кишкової непрохідності. Призначення їй "Сілларду-ІІ" на протязі 2 діб сприяло зняттю ускладнення.

При аналізі імунограм відмітили покращення імунологічних показників в досліджуваній групі в порівнянні з контрольною зменшення загальної кількості імунних комплексів на 23% а також зменшення імуні- та мієлосупресії.

Початковий рівень лейкоцитів в обох групах був в обох групах хворих в межах $4,2-6,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (середня кількість лейкоцитів становила $5,5 \pm 1,3 \cdot 10^9/\text{л}$). Після проведення курсу ЦМФ середня кількість лейкоцитів в групі хворих, які отримували АПХТ терапію без ентеросорбції становила $3,65 \pm 0,85 \cdot 10^9/\text{л}$. З них у 5 пацієнтів (10%) набували 2-ступінь токсичності за шкалою ВОЗ ($2,9-2,8 \cdot 10^9/\text{л}$) яка розвивалась після другого введення хіміопрепаратів, і необхідно було проводити гемокоригуючу терапію. У 24 хворих (48%) спостерігали 1-ступінь токсичності ($3,0-3,9 \cdot 10^9/\text{л}$). У всіх інших хворих спостерігали 0-ступінь токсичності (понад $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитів).

В групі хворих, які отримували АПХТ на фоні ентеросорбції (51 хвора), середня кількість лейкоцитів складала $3,85 \pm 0,75 \cdot 10^9/\text{л}$. Випадків 2-ступеня токсичності за шкалою ВОЗ не спостерігали. У 25 хворих (49,02%) відмічали 1-ступінь токсичності ($3,0-3,9 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитів у периферійній крові). У всіх інших хворих (50,98%) спостерігали 0-ступінь токсичності (понад $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитів). В результаті проведеного дослідження ми можемо зробити висновок, що ентеросорбент виконує дезінтоксикаційну та імуностимулюючу функцію під час хіміотерапевтичного та променевого лікування онкологічних хворих на РМЗ. Ентеросорбцію за допомогою вживання "Сілларду-ІІ" можна ви-

користувати як більш ефективний засіб для профілактики та лікування токсичних ускладнень та хіміотерапії у онкологічних хворих ніж прототип, з врахуванням фармакодинаміки цитостатиків, не погіршуючи при цьому ефективності хіміотерапії.

Література:

1. James H. Goldie. Drug resistance chemotherapy strategy in breast cancer // Breast cancer research and treatment. Vol. 3, N 2, pp. – 129–136. 1983.

2. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая терапия. Справочник. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Медицина, 1993. – 224 с.

3. Шпарик Я.В., Білинський Б.Т., Ад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози. Львів, 1997. – с. 64.

4. Шпарик Я.В. Післяопераційна нудота та блювання: роль ондансетрону в профілактиці та лікуванні // Український медичний часопис. – 3 (5) 1998 – с. 122–126.

5. Шпарик Я.В. Нудота і блювання в онкології. Сучасні підходи до профілактики та лікування. Львів, 1999. – 198 с.

6. Олейник Ю.Ю. Вплив ентеросорбції аеросипом (Полісорб) на токсичні ефекти поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози. Автореф. канд. дисерт. – Львів, 1994. – 22 с.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
