



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38897 (13) A

(51) 7 A61K37/02

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

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ДИСЕМІНАЦІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ПРИ ДІАГНОСТИЧНИХ ТА ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ

(21) 2000116557

(22) 21.11.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Малєєв Олег Володимирович

(73) Малєєв Олег Володимирович

(57) 1. Спосіб профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях шляхом проведення лікувальних заходів безпосередньо перед втручанням, який відрізняється тим, що безпосередньо перед втручанням, а

також щоденно до першого дня основного проти-пухлинного лікування внутрішньовенне вводять в ефективних терапевтичних дозах синтетичний нейропептид даларгін.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що синтетичний нейропептид даларгін вводять переважно за 30-60 хвилин до діагностичного чи хірургічного втручання.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як основне протипухлинне проводять лікування, вибране з ряду: курс променевої терапії, курс хіміотерапії, хірургічне видалення пухлини.

Винахід належить до галузі медицини, а саме: до онкології, і може застосовуватися для профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичному пальпуванні, пунктуванні (біопсії), локальному відсіканні лімфатичного вузла, хірургічному видаленні пухлини.

Дисемінація - це розповсюдження пухлинних клітин з первинного вузла по кровоносній та лімфатичній системах в межах одного органа або всього організму, що сприяє формуванню регіонарних та віддалених метастазів.

Пунктування чи, точніше, травмування пухлини відбувається при біопсії - прижиттєвому заборі матеріалу з підозрюваного на пухлину первинного або метастатичного вогнища для морфологічного дослідження з метою діагностики (Онкологія. Словарь-справочник / Под ред. В.Г. Пинчука. - К.: Наукова думка, 1992. - С. 9).

Доведено (Сопоцинская Е.Б., Лисняк И.А. Усиление процессов диссеминации при пальпировании и пунктировании опухолей // Вопросы онкологии. - 1990. - № 12. - С. 1454-1456), що пальпування, пунктування пухлин та інші подібні діагностичні та хірургічні втручання мають високий ризик щодо посилення дисемінаційних процесів, які встигають проявитися до видалення пухлини протягом декількох днів після проведення маніпуляцій, а також до девіталізації клітин пухлини іонізуючим опроміненням або хіміопрепаратами.

Феномен посилення дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях впродовж останніх десяти років так і не був включений до клініко-діагностичних алгоритмів, що,

безперечно, не сприяло підвищенню ефективності лікування хворих на злоякісні пухлини (Сковорода А.Р., Сарвазян А.П. О допустимой степени скатия мягких биологических тканей при диагностике опухолей // Биофизика. - № 3. - С. 550-554).

Відомий спосіб профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях, який є найближчим до способу, по суті та досягнутому технічному результату і тому вибраний за прототип, який включає передпроцедурне рентгеновське опромінення пухлини 2000 рад. протягом 24 годин перед хірургічним її видаленням, пальпуванням, біопсією чи локальним видаленням лімфатичного вузла (Peters L.J. A study of the syfluence of various diagnostic and therapeutic procedures applied to a murine squamous carcinoma on its metastatic behaviour // Br. J.Cancer. - 1975. - Vol. 32, № 3. - P. 355-365).

Недоліком відомого способу профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях є його недостатня клінічна ефективність, особливо стосовно регіонарних метастазів, а також високе променеве навантаження на організм. Передпроцедурне опромінення пухлини має негативний побічний ефект - локальне запалення здорових тканин довкола пухлини, яке обтяжує стан хворого та утруднює прицільну біопсію пухлини.

В основу винаходу поставлено задачу в способі профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях шляхом застосування нового лікарського засобу та зміни схеми терапії забезпечити регулювання то-

(19) UA (11) 38897 (13) A

нуса крово- та лімфоносних судин, яке перешкоджає дисемінації ракових клітин по судинах. При цьому ефективність профілактики дисемінації порівняно з прототипом підвищується на 20-40%. Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях шляхом проведення лікувальних заходів безпосередньо перед втручанням, а також щоденно до першого дня основного протипухлинного лікування внутрішньовенно вводять в ефективних терапевтичних дозах синтетичний нейропептид даларгін.

Відмінністю способу, є також те, що синтетичний нейропептид даларгін вводять переважно за 30-60 хвилин до діагностичного чи хірургічного втручання.

Іншою відмінністю способу, є те, що в якості основного протипухлинного проводять лікування, вибране з ряду: курс променевої терапії, курс хіміотерапії, хірургічне видалення пухлини.

Між сукупністю ознак винаходу і технічним результатом, якого можна досягти при його реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Даларгін - пептидна сполука з шести амінокислотних фрагментів (гексапептид). За основним призначенням препарат рекомендовано для лікування загострень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993. - Т. 2. - С. 171). Додаткові дослідження показали, що даларгін проявляє також гіпотензивну, протизапальну, антиоксидантну, протішемічну, антигіпоксичну, антистресорну, гепатопротекторну, пульмопротекторну, панкреатопротекторну, лімфогінну, антидепресивну, антиатеросклеротичну, імуномодельуючу, ранозагоюючу, репаративну, антиканцерогенну та антиметастатичну дію; нормалізує активність нейроендокринних систем: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, гіпоталамо-нейрогіпофізарної, симпатико-адреналової (Колотилов М.М., Розенфельд Л.Г. Фармакологічні властивості і клінічне застосування даларгіну / Ліки. - 1995. - № 1. - С. 39-48).

Застосування цього препарату в способі профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях дало неочікуваний і важко пояснюваний з точки зору сучасної науки результат: забезпечення регулювання тону крові- та лімфоносних судин, яке перешкоджає дисемінації ракових клітин по судинах, що призводить до підвищення ефективності профілактики дисемінації порівняно з прототипом на 20-40%.

Можливо, ефекту зменшення ступеня регіонарного та віддаленого метастазування досягають завдяки реалізації в способі профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях всього спектру терапевтичної активності даларгіну.

Суттєвою ознакою способу, є внутрішньовенне введення синтетичного нейропептиду даларгіну для швидкої дії препарату на крово- та лімфоносні судини. Введення здійснюють безпосередньо перед втручанням (пальпуванням, пунктуванням (біопсією), локальним відсіканням лімфатичного вузла) щоб на момент діагностичного чи хірургічного втручання препарат знаходився в кров'яному руслі

в необхідній для перешкодження дисемінації концентрації. Для підтримання профілактичного ефекту, який проявляється в забезпеченні реалізації всього спектра терапевтичної активності даларгіну, а також в регулюванні тону крові- та лімфоносних судин, яке перешкоджає дисемінації ракових клітин по судинах, щоденно до першого дня основного протипухлинного лікування вводять даларгін. Синтетичний нейропептид даларгін вводять в ефективних терапевтичних дозах (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993. - Т. 2. - С. 171), бо, як показали дослідження, тільки за таких умов можна досягти профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях.

Порівняльну ефективність способу, і відомого було вивчено на хворих (53 та 44 хворих відповідно) зі злоякісними пухлинами верхніх дихальних шляхів (таблиця). Як показали дослідження, ефективність способу профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях за способом-прототипом складає 54,5%: метастази з'явилися протягом наступних 2-х років у 10 з 53 хворих, яким проводились профілактичні заходи. Причому в усіх 10 хворих метастазування було тільки регіонарне. Ефективність профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях за способом-прототипом складає 54,5%: метастази з'явилися протягом наступних 2-х років у 20 з 44 хворих, яким проводились профілактичні заходи. Причому у 4 з 20 хворих було віддалене метастазування.

Порівняльна ефективність способу, та відомого способу профілактики, досліджена на хворих на рак верхніх дихальних шляхів.

Спосіб профілактики дисемінації злоякісних пухлин при діагностичних та хірургічних втручаннях, здійснюють наступним чином.

За 30-60 хвилин до проведення діагностичних досліджень, які супроводжуються травмуванням основної пухлини (при пальпуванні, пунктуванні (біопсії), локальному відсіканні лімфатичного вузла), чи хірургічному видаленні пухлини хворому внутрішньовенно вводять 1-2 мг даларгіну, які розводять 1-2 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Потім профілактику дисемінації проводять щоденно до першого дня основного протипухлинного лікування (курс променевої терапії, курс хіміотерапії, хірургічне видалення пухлини) в тих самих ефективних дозах. Загальна доза препарату на весь курс профілактики не повинна перевищувати 30-50 мг. Застосовують синтетичний нейропептид під торговою маркою "Даларгін" вітчизняного виробництва.

Наводимо конкретні приклади реалізації способу.

Приклад 1. Хворий А., 56 років, поступив до онкологічної клініки з діагнозом рак надскладочно-го відділу гортані,  $T_3N_0M_0$  (За міжнародною класифікацією розповсюдження пухлинного процесу: Т - ступінь розповсюдження первинної пухлини, N - ступінь розповсюдження метастазів, M - віддалені метастази (Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. - М.: Медицина, 1971. - С. 13). Хворому А. проведено профілактичні заходи згідно зі способом-прототипом: передпроцедурне рентгенівське опромінення пухлини 2000 рад. протягом 24 годин пе-

ред хірургічним її видаленням. Через тиждень хворому проведено хірургічне видалення пухлини (ларингоектомія). При повторному огляді хворого через 2 місяці було виявлено метастази глотки та легень.

Приклад 2. Хворий М., 50 років, поступив до онкологічної клініки з діагнозом рак надскладочно-го відділу гортані, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Хворому М. призначено хірургічне видалення пухлини (ларингоектомія). Перед операцією йому проведено профілактичні заходи згідно зі способом, який заявляється: щоденно протягом 7 днів до призначеного дня хірургічного втручання, а також за 60 хвилин безпосередньо перед ларингоектомією хворому М. внутрішньовенно вводили по 2 мг синтетичного нейропептиду даларгіну, розведеного 2 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. На восьмий день профілактичного лікування хворому М. проведено ларингоектомію. Операція пройшла успішно. Магніто-резонансний гомографічний моніторинг впродовж 25 місяців поспіль не виявив ознак рецидивування, регіонарного чи віддаленого метастазування.

Приклад 3. Хвора Б., 49 років, поступила до онкологічної клініки з діагнозом рак лівої верхньощелепової пазухи, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Хворій Б. проведено профілактичні заходи згідно зі способом, який заявляється: за 30 хвилин до початку діагностичних досліджень (біопсії) хворій Б. внутрішньовенно ввели 1 мг синтетичного нейропептиду даларгіну, розведеного 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Потім профілактику дисемінації проводили щоденно до першого дня основного протипухлинного лікування в тій самій дозі. Через 10 днів хворій Б. проведено хірургічне видалення пухлини (доступ та операція по Муру). Динамічний нагляд за хворою протягом наступних 23 місяців не виявив ознак рецидивування, регіонарного чи віддаленого метастазування.

Приклад 4. Хвора С., 36 років, поступила до онкологічної клініки з діагнозом рак правої верхньощелепової пазухи, T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Хворій С. проведено профілактичні заходи згідно зі способом, який заявляється: за 45 хвилин до початку діагностичного пальпування хворій С. внутрішньовенно ввели 1 мг синтетичного нейропептиду даларгіну, розведеного 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Потім, профілактику дисемінації проводили щоденно до першого дня основного протипухлинного лікування в тій самій дозі. Через 12 днів хворій С. проведено основне протипухлинне лікування: 2 курси ендолімфатичної хіміотерапії. Клінічні обстеження після основного протипухлинного лікування показали цілковитий регрес пухлини. Магніто-резонансний гомографічний моніторинг впродовж 20 місяців не виявив ознак рецидивування, регіонарного чи віддаленого метастазування.

Приклад 5. Хворий В., 36 років, поступив до онкологічної клініки з діагнозом рак гортанного відділу глотки, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Хворому В. проведено профілактичні заходи згідно зі способом, який заявляється: за 50 хвилин до початку діагностичного пунктування лімфатичного вузла хворому В. внутрішньовенно ввели 1 мг синтетичного нейропептиду даларгіну, розведеного 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Потім профілактику дисемінації проводили щоденно до першого дня основного протипухлинного лікування в тій самій дозі. Через 8 днів хворому В. проведено основне протипухлинне лікування: розщеплений курс променевої терапії до сумарної загальної дози 55 Гр. Клінічні обстеження після основного протипухлинного лікування показали цілковитий регрес пухлини. Магніто-резонансний гомографічний моніторинг впродовж 24 місяців не виявив ознак рецидивування, регіонарного чи віддаленого метастазування.

Таблиця

Алгоритм основного протипухлинного лікування	№ дослідження	Локалізація пухлини	Кількість хворих					
			на яких досліджували спосіб профілактики		у яких з'явилися метастази протягом наступних 2-х років			
					регіонарних		віддалених	
			заявлений	Прототип	заявлений	прототип	заявлений	прототип
Хірургічне видалення пухлини	1 2	Гортань Гортанний відділ глотки	12 9	10 8	1 3	3 4	0 0	1 1
Курс хіміотерапії	3	Верхньощелепова пазуха	6	5	1	1	0	0
Курс променевої терапії	4 5	Гортань Гортанний відділ глотки	14 12	11 10	2 3	4 4	0 0	1 1

---

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

---