



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40247 (13) A

(51) 7 A61K38/08, A61P35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

(21) 2000106132

(22) 31.10.2000

(24) 16.07.2001

(33) UA

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Малєєв Олег Володимирович

(73) Малєєв Олег Володимирович, UA

(57) 1. Спосіб лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів, що включає ендолімфатичне

введення хіміопрепаратів, який **відрізняється** тим, що за 3-5 днів до початку ендолімфатичної хіміотерапії в ефективних терапевтичних дозах протягом 12-15 днів внутрішньовенно вводять синтетичний нейропептид даларгін.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що проводять 1-3 курси терапії.

Винахід належить до галузі медицини, а саме - до онкології, і може застосовуватися для лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів.

Злоякісні пухлини верхніх дихальних шляхів мають високу питому вагу серед усіх онкологічних захворювань, і вона має тенденцію до збільшення.

Лікування хворих на таку патологію являє собою важку проблему ще й через те, що 75-90% уражених осіб звертаються по медичну допомогу на пізніх стадіях (T₃-T₄), коли терапія є мало ефективною.

Найбільш поширеним видом лікування хворих на злоякісні пухлини верхніх дихальних шляхів є хіміотерапія цитостатиками в повній лікувальній дозі. Актуальною є проблема підвищення хіміотерапевтичної активності цитостатиків при одночасному зниженні токсичності і побічних впливів, характерних для даної групи препаратів. Тому виникає необхідність пошуку нових більш ефективних способів лікування.

Відомий спосіб лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів, який включає внутрішньовенне введення цитостатиків 5-фтор-урацилу та цисплатину (див.: Пат. РФ № 2012337, МПК⁵ A61K31/505, 33/24, 1994).

Недоліком відомого способу лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів є його недостатня клінічна ефективність, а також висока токсичність хіміотерапії.

Відомий спосіб лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів, що є найближчим до способу за винаходом по суті та досягнутому технічному результату, і тому вибраний за прототип, який включає ендолімфатичне введення цитостатиків спіроброміну в дозі 300 мг/м²/6 год та цисплатину в дозі 25 мг/м²/6 год (див.: Долженко С.А. Лікування хворих із злоякісними захворюваннями

гортані в стадії T₃-T₄ ендолімфатичним введенням спіроброміну та цисплатину: Автореферат дис. ... к. м. н. - К., 1996. - 22 с.).

Порівняно з іншими способами лікування, ендолімфатичне введення цитостатичних препаратів має перевагу, бо призводить до значного зниження частоти токсичних ускладнень протипухлинної терапії. Але недоліком відомого способу лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів є його недостатня клінічна ефективність, бо він не забезпечує цілковитої регресії новоутворення. Причина низької ефективності відомого способу зумовлена як недостатньою протипухлинною активністю застосовуваних препаратів, так і відсутністю їх терапевтичного впливу на весь спектр порушень, що виникли в організмі під впливом онкозахворювання.

В основу винаходу поставлено задачу в способі лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів за рахунок доповнення хіміотерапевтичного комплексу новим лікарським засобом та зміни схеми терапії забезпечити стимулювання продукування мозком поліпептидів - енкефалінів та ендорфінів та розширення спектра терапевтичної активності хіміотерапевтичного комплексу до його відповідності спектру порушень, що виникли в організмі під впливом онкозахворювання. При цьому ефективність лікування порівняно з прототипом підвищується на 15-20%.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування що включає ендолімфатичне введення хіміопрепаратів, за 3-5 днів до початку ендолімфатичної хіміотерапії в ефективних терапевтичних дозах протягом 12-15 днів внутрішньовенно вводять синтетичний нейропептид даларгін.

(19) UA (11) 40247 (13) A

Відмінністю способу за винаходом є також те, що проводять 1-3 курси терапії.

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

Для досягнення максимальної ефективності способів лікування злоякісних захворювань необхідно застосовувати комбінації протипухлинних засобів, що мають різні механізми дії (див.: Фармакологія / Под ред. Г.Е. Батрака. – К.: Вища шк., 1980. – С. 439). Застосування за прототипом двох антибластоматозних препаратів – спіроброміну та цисплатину не забезпечує цілковитої регресії новоутворення, і, тим більше, не лікує всіх порушень організму, викликаних онкозахворюванням.

Даларгін – пептидна сполука з шести амінокислотних фрагментів (гексапептид). За основним призначенням препарат рекомендовано для лікування загострень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (див.: Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – С. 171). Застосування цього препарату в комплексі з цитостатиками дало неочікуваний і важко пояснювальний з точки зору сучасної науки результат: підвищення ефективності протипухлинної терапії злоякісних захворювань верхніх дихальних шляхів на 15-20%. Наводимо можливі пояснення цього факту.

Додаткові дослідження показали, що даларгін проявляє також гіпотензивну, протизапальну, антиоксидантну, протиішемічну, антигіпоксичну, антистресорну, гепатопротекторну, пульмопротекторну, панкреатопротекторну, лімфогінну, антидепресивну, антиатеросклеротичну, імуномодельюючу, ранозагоюючу, репаративну, антиканцерогенну та антиметастатичну дію; нормалізує активність нейроендокринних систем: гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковикової, гіпоталамо-нейрогіпофізарної, симпатико-адреналової (див.: Колотил М.М., Розенфельд Л.Г. Фармакологічні властивості і клінічне застосування даларгіну // Ліки. – 1995. – № 1. – С. 39-48).

Як видно, застосування даларгіну в комплексному лікуванні раку верхніх дихальних шляхів обумовлено не тільки його протипухлинною активністю, а також і значною мірою відповідністю спектра його терапевтичної активності спектру порушень, викликаних в організмі онкологічними захворюванням. Являючись синтетичним нейропептидом – синтетичним аналогом енкефалінів та ендорфінів, які продуціює мозок (див.: Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – С. 171), даларгін сприяє їх вивільненню в кров'яне русло. Енкефаліни проявляють в організмі знеболюючу дію, бо мають схожість з морфіном (див.: Фармакологія / Под ред. Г.Е. Батрака. – К.: Вища шк., 1980. – С. 133), а ендорфіни потенціюють дію протипухлинних засобів. Суттєвою ознакою способу за винаходом є внутрішньовенне введення синтетичного нейропептиду даларгіну саме за 3-5 днів до початку ендолімфатичної хіміотерапії. Як показали дослідження, достатня для клінічного прояву концентрація ендорфінів накопичується в крові щонайменше за 3 дні. Раніше, ніж за 5 днів починати терапію даларгіном недоцільно, бо надалі концентрація ендорфінів в крові стабілізується. Як показав клінічний досвід, опти-

мальним строком курсу лікування даларгіном в ефективних терапевтичних дозах за способом, що заявляється, є 12-15 днів. За короткий термін не досягають необхідної ефективності лікування, а за термін, довший за 15 днів, може настати передозування. Даларгін, згідно зі способом за винаходом, вводять хворому в загальноприйнятих терапевтичних дозах, узгоджуючи їх з індивідуальним станом пацієнта.

Порівняльну ефективність способу за винаходом і відомого було вивчено на 40 хворих зі злоякісними пухлинами верхніх дихальних шляхів. Для перевірки ефективності способу-прототипу всі хворі контрольної групи № 1 (20 чоловік) з раком переддвер'я гортані в перший день лікування приймали цитостатик цисплатин в дозі 25 мг/м²/год. З другого по сьомий день лікування вводили спіробромін по 300 мг/м²/6 год. Обидва препарати вводили ендолімфатично в лімфатичні судини медіальної поверхні середньої третини стегна. До складу основної групи № 1 входили також 20 хворих на рак переддвер'я гортані. Цю групу лікували, як попередню, але за 3 дні до початку ендолімфатичного введення цитостатиків хворим основної групи № 1 щоденно внутрішньовенно вводили 1 мг даларгіну, розведеного 2 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Терапію даларгіном здійснювали протягом 12 днів. Хворі обох груп одержали 2 курси терапії. Найближчі результати приведені в табл. 1.

Для перевірки ефективності способу за винаходом із застосуванням іншого часто застосовуваного набору хіміопрепаратів було вивчено результати лікування 40 хворих зі злоякісними пухлинами гортані. До складу основної групи № 2 входили 20 хворих на рак гортані. В перший день курсу лікування за 3 дні до початку ендолімфатичного введення цитостатиків хворим основної групи № 2 щоденно внутрішньовенно вводили 1 мг даларгіну, розведеного 2 мл ізотонічного розчину натрію. Терапію даларгіном здійснювали протягом 12 днів. На 4-й день хворі основної групи № 2 приймали цитостатик цисплатин в дозі 80-100 мг/м² на день. Ще один цитостатик – метотрексат в дозі 20-25 мг/кг приймали в 4, 5, 6, 7 та 8-й дні лікування. Обидва препарати вводили ендолімфатично в лімфатичні судини медіальної поверхні середньої третини стегна. Контрольну групу № 2 (20 хворих на рак гортані) для порівняння лікували лише цитостатиками (метотрексом та цисплатином) в тих самих дозах. Хворі обох груп одержали 2 курси терапії. Найближчі результати приведені в табл. 2.

Застосування даларгіну при ендолімфатичному лікуванні цитостатиками (спіроброміном та цисплатином) злоякісних пухлин переддвер'я гортані згідно зі способом, що заявляється, підвищує число хворих з цілковитою регресією пухлини на 15% і число хворих з частковою регресією пухлини – на 20% порівняно зі способом-прототипом (табл. 1). А порівняно з ендолімфатичним лікуванням злоякісних пухлин гортані іншим набором цитостатиків (метотрексом та цисплатином) застосування способу за винаходом підвищує число хворих з цілковитою регресією пухлини на 20% і число хворих з частковою регресією пухлини – також на 20% (табл. 2).

Спосіб лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів за винаходом здійснюють наступним чином.

Для ендолімфатичної хіміотерапії використовують, наприклад, препарати цисплатин, спіробромін, метотрексат, 5-фторурацил, які інфузують хворим через катетер, введений в лімфатичні судини медіальної поверхні середньої третини стегна, за допомогою портативного інфузійного насосу. Цисплатин вводять в дозі 25-30 мг/м²/год або 80-100 мг/м² на день. Спіробромін вводять в дозі 300 мг/м² на день, метотрексат - 20-25 мг/кг на день, 5-фторурацил - 600 мг/м² на день. Причому хіміотерапевтичні препарати вводять хворим за однією з загальноприйнятих в онкологічній практиці схем (див.: Справочник Видаль. - М.: Астра-ФармСервис, 1997. - С. В-190, 51, 104, 173). За 3-5 днів до початку ендолімфатичного введення цитостатиків хворим щоденно внутрішньовенне вводять 1-2 мг даларгіну, розведеного 2 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Терапію даларгіном здійснюють протягом 12-15 днів. Хворим рекомендують в дні інфузії препаратів випивати не менше 3 літрів рідини при постійному контролі діурезу. В разі необхідності курс лікування повторюють 2-3 рази разом з курсами хіміотерапії.

Конкретні приклади реалізації способу за винаходом

Приклад 1. Хворий С., 52 років, поступив до онкологічної клініки з діагнозом: плоскоклітинний з ороговінням рак правої верхньощелепової пазухи, T₁ N₀ M₀. Хворому С. проведено курс ендолімфатичної хіміотерапії спіроброміном та цисплатином за способом-прототипом. Терапія за способом-прототипом позитивних результатів не дала. Через місяць хворому С. провели курс лікування за способом за винаходом: за 3 дні до початку ендолімфатичного введення цитостатиків хворому почали щоденно внутрішньовенне вводити 1 мг даларгіну, розведеного 2 мл ізотонічного розчину

хлориду натрію. Терапію даларгіном продовжували до 12 днів. На 4-й день курсу лікування за способом, що заявляється, хворому ендолімфатично інфузували через катетер, введений в лімфатичні судини медіальної поверхні середньої третини стегна, за допомогою портативного інфузійного насосу цисплатин в дозі 30 мг/м²/год протягом трьох днів. Хворому рекомендували в дні інфузії препаратів випивати не менше 3 літрів рідини при постійному контролі діурезу. Обстеження (ендоскопія, цитологічне дослідження, комп'ютерна томографія) після закінчення курсу лікування показало цілковиту регресію пухлини. В результаті контрольного обстеження через 10 місяців ознак рецидиву не знайдено.

Приклад 2. Хвора М., 42 років, поступила до онкологічної клініки з діагнозом: плоскоклітинний з ороговінням рак грушоподібного конусу (гортанний відділ глотки), T₃ N₁ M₀. Хворій М. проведено курс лікування за способом за винаходом: за 5 днів до початку ендолімфатичного введення цитостатиків їй почали двічі на день внутрішньовенне вводити по 1 мг даларгіну, розведеного 2 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Терапію даларгіном продовжували до 15 днів. За способом, що заявляється, хворій ендолімфатично інфузували через катетер, введений в лімфатичні судини медіальної поверхні середньої третини стегна, за допомогою портативного інфузійного насосу, цисплатин в дозі 80-100 мг/м² в 6-й день курсу лікування день курсу, метотрексат в дозі 20-25 мг/кг - в 6, 7, 8, 9 та 10-й дні. Хворій М. рекомендували в дні інфузії препаратів випивати не менше 3 літрів рідини при постійному контролі діурезу. Проведено всього 3 курси лікування. Обстеження (ендоскопія, цитологічне дослідження, комп'ютерна томографія) після закінчення курсу лікування показало цілковиту регресію пухлини. В результаті контрольного обстеження через 16 місяців ознак рецидивування та метастазування не знайдено.

Таблиця 1

Порівняльна ефективність способу, що заявляється, та відомого способу (контрольна група № 1) лікування хворих на рак переддвер'я гортані

№ дослідження	Результат лікування на різних стадіях хвороби (TNM)*	Кількість хворих			
		контрольна група № 1 (n=20)		основна група № 1 (n=20)	
		абсолютне число	%	абсолютне число	%
1	Цілковита регресія	-	-	3	15
2	T ₃ N ₀ M ₀	-	-	2	10
2	T ₃ N ₁ M ₀	-	-	1	5
3	Часткова регресія	7	35	11	55
4	T ₃ N ₀ M ₀	1	5	2	10
5	T ₃ N ₁ M ₀	2	10	2	10
6	T ₄ N ₁ M ₀	2	10	4	20
6	T ₄ N ₂ M ₀	2	10	3	15
7	Стабілізація росту пухлини	13	65	6	30
8	T ₃ N ₀ M ₀	3	15	1	5
9	T ₃ N ₁ M ₀	3	15	1	5
9	T ₄ N ₁ M ₀	3	15	3	15
10	T ₄ N ₂ M ₀	4	20	1	5

*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).

Результати перевірки ефективності способу за винаходом при лікуванні
хворих на рак гортані

№ дослідження	Результат лікування на різних стадіях хвороби (TNM)	Кількість хворих			
		контрольна група № 2 (n=20)		основна група № 2 (n=20)	
		абсолютне число	%	абсолютне число	%
11	Цілковита регресія	-	-	2	20
	T ₃ N ₁ M ₀	-	-	2	20
12	Часткова регресія	5	50	7	70
13	T ₃ N ₁ M ₀	3	30	2	20
14	T ₄ N ₁ M ₀	1	10	3	30
15	T ₄ N ₂ M ₀	1	10	2	20
16	Стабілізація росту пухлини	5	50	1	10
	T ₃ N ₀ M ₀	2	20	1	10
	T ₃ N ₁ M ₀	2	20	-	-
	T ₄ N ₁ M ₀	1	10	-	-
18	T ₄ N ₂ M ₀				

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 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

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