



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111798** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
A61N 5/10 (2006.01)
A61K 31/00
A61P 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2015 03385</p> <p>(22) Дата подання заявки: 10.04.2015</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.06.2016</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2015, Бюл.№ 15</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2016, Бюл.№ 11</p> <p>(72) Винахідник(и): Голотюк Володимир Володимирович (UA), Юркевич Євген Михайлович (UA), Ткачук Юрій Богданович (UA), Голотюк Володимир Іванович (UA), Семенів Павло Михайлович (UA), Партикевич Юрій Дмитрович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ", вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76000 (UA)</p>	<p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 26877 U, 10.10.2007 Duda D.G., Willett Ch.G. Fluoropyrimidines With Radiation Therapy for Rectal Cancer: What Should Be the Priority? // Oncology . - 2012. - Vol.26(8). - P. 741-743 Carrato A. Adjuvant Treatment of Colorectal Cancer // Gastrointestinal Cancer Research.2008. - Vol. 2. - № 4. - Supp. 2. - P. 42-46 Невольских А.А., Бердов Б.А., Титова Л.Н. Современные тенденции в комбинированном лечении рака прямой кишки // Злокачественные опухоли. - 2013. - № 2(6). - С. 62-70 Барсуков Ю.А., Кныш В.И., Ткачев С.И. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки в условиях полирадиомодификации // Вестник Московского Онкологического Общества. - 2009. - № 26. - С. 3-7 Yasuda H. Solid tumor physiology and hypoxia-induced chemo/radio-resistance: Novel strategy for cancer therapy: Nitric oxide donor as a therapeutic enhancer // Nitric Oxide. - 2008. - Vol. 19. - P. 205-216 Барсуков Ю.А. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием полирадиомодификации и системного цитотоксического компонента в схемах неoadьювантно́й лучевой терапии // Онкологическая колопроктология. - 2011. - № 1. - С. 5-10 Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Фторпиримидины в комплексном лечении операбельного рака прямой кишки // Онкологическая колопроктология. - 2011. - № 3. - С. 45-50</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

(57) Реферат:

Винахід належить до способу лікування хворих на рак прямої кишки, що полягає у здійсненні дистанційного гамма-опромінення на фоні полірадіомодифікації і наступного оперативного втручання, причому передопераційний пролонгований курс середньофракційної дистанційної гамма-терапії проводять на фоні полірадіомодифікації, яка включає щоденний пероральний

UA 111798 C2

прийом антиметаболіту групи фторпіримідинів "Фторафур" у дозі з розрахунку 800 мг на добу за 2 прийоми (зранку і увечері) хворим до 70 кг або 1200 мг за 3 прийоми хворим масою більше 70 кг, а також доведенозні крапельні введення препарату L-аргініну гідрохлориду "Тівортін", які здійснюють в дозі 100 мл за 60 хв. перед кожним сеансом опромінення з початковою швидкістю 10 крапель/хв., яку через 20 хв. інфузії збільшують до 30 крапель/хв., при цьому хірургічне лікування в обсязі радикальної операції проводять через 4-5 тижнів після закінчення променевої терапії.

Винахід належить до галузі медицини, зокрема до клінічної онкології, і може бути використана для лікування хворих на рак прямої кишки (РПК).

На сьогоднішній день найбільш ефективним неoad'ювантним компонентом комбінованого чи комплексного лікування хворих на РПК є променева терапія, яку застосовують як самостійно, так і в поєднанні з хіміотерапією як додатковий чи самостійний метод лікування. Чисельні дослідження і апробації найрізноманітніших методик нехірургічного лікування РПК показали, що променева терапія залишається єдиним методом, який статистично достовірно впливає на ефективність лікування РПК. З її допомогою вдається досягнути так званого "down-staging" - зниження стадії пухлинного процесу, забезпечити абластичність наступного оперативного втручання, перевести первинно-неоперабельні новоутворення в операбельний стан, збільшити відсоток радикальних та органозберігаючих операцій. Проте, в силу різних гістологічних, молекулярно-генетичних характеристик раку прямої кишки, а також залежно від розмірів, рівня кровопостачання та об'єму гіпоксичної паренхіми пухлини реагують на опромінення по-різному, що проявляється різним ступенем лікувального патоморфозу. Окрім того, згідно з даними більшості дослідників, метастази виникають у 20-52 % радикально прооперованих хворих, а частота локального рецидивування після радикальних резекцій з приводу РПК значно коливається між окремими клініками і складає від 6 до 52 %.

Це зумовлює необхідність перегляду стандартних підходів до терапії РПК, доцільність комбінованого та комплексного методів лікування із застосуванням прогресивних режимів передопераційного лікування та методів радіомодифікації, високоефективних і безпечних у застосуванні. На даний час вивчаються можливості застосування додаткових засобів, які здатні забезпечити ефект полірадіомодифікації при сумісному застосуванні з протипухлинними хіміотерапевтичними препаратами. З цією метою апробовані агенти фізичної та хімічної природи: локорегіонарна надвисокочастотна гіпертермія, штучна гіперглікемія, локальна і загальна гіпоксія, гіпербарична оксигенація, синглетно-киснева терапія, введення електрон-акцепторних сполук і перекисів.

В цілому, спільними недоліками відомих способів радіомодифікації є висока вартість обладнання і технічні складнощі при їх застосуванні, виражені побічні ефекти або ж недостатня ефективність.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування хворих на місцевопоширений РПК, що включає застосування гамма-опромінення на фоні полірадіомодифікації, за яким використовують ендолімфатичну інфузію 5-фторурацилу, інгаляцію синглетно-кисневої суміші та сорбційну дезінтоксикацію організму [Спосіб лікування хворих на місцевопоширений рак прямої кишки. Патент № 26877 UA, A61N 5/10, A61B 17/22; Бюл. № 16, 2007].

Спільними суттєвими ознаками прототипу і винаходу, що заявляється, є:

1) призначення хворому неoad'ювантного пролонгованого курсу променевої терапії;

2) застосування з метою підвищення ефективності променевої терапії полірадіомодифікації, до складу якої входять хіміотерапевтичний препарат фторпіримідинового ряду і хімічний агент, дія якого полягає в підвищенні локальної концентрації вільнорадикальних високореактивних молекул.

Проте, цей спосіб є недостатньо ефективним, оскільки сеанси променевої терапії на фоні ректального введення синглетно-кисневої суміші і ендолімфатичне введення 5-фторурацилу проводять не щоденно, а по чергово через день. Окрім того, ефективність дії синглетно-кисневої суміші при її ректальному введенні у хворих на РПК є обмеженою через значні некротичні нашарування на поверхні новоутворення, які утруднюють безпосередній контакт хімічного середника з пухлиною і значною мірою нейтралізують окислювальний потенціал лікувальної суміші. З іншого боку, забезпечення процедури ендолімфатичної хіміотерапії супроводжується хірургічною травмою м'яких тканин стегна, пов'язаною з необхідністю забезпечення доступу до лімфатичної судини для її катетеризації. При ендолімфатичному введенні хіміопрепаратів часто розвиваються місцеві ускладнення у вигляді набряку кінцівки і лімфангіту. Нерідко виникає необхідність повторної катетеризації лімфатичної судини, що пов'язане з додатковою хірургічною травмою.

В основу винаходу "Спосіб лікування хворих на рак прямої кишки", що заявляється, поставлено задачу створення способу ефективного досягнення регресії РПК шляхом застосування передопераційного курсу променевої терапії на фоні полірадіомодифікації хіміопрепаратом фторпіримідинового ряду в поєднанні з введеннями препарату-попередника біосинтезу оксиду азоту щоби у сукупності забезпечити досягнення максимального ступеня лікувального патоморфозу новоутворення і зменшити кількість рецидивів без зростання частоти місцевих та загальних реакцій.

Поставлена задача вирішується тим, що згідно з пропонованим способом лікування хворих на РПК передопераційний пролонгований курс середньофракційної дистанційної гамма-терапії проводять на фоні полірадіомодифікації, яка включає щоденний пероральний прийом антиметаболіту групи фторпіримідинів "Фторафур" у дозі з розрахунку 800 мг на добу за 2
 5 прийоми (зранку і увечері) хворим до 70 кг або 1200 мг за 3 прийоми хворим масою більше 70 кг, а також доведенозні крапельні введення препарату L-аргініну гідрохлориду "Тівортін", які здійснюють в дозі 100 мл за 60 хв. перед кожним сеансом опромінення з початковою швидкістю 10 крапель/хв., яку через 20 хв. інфузії збільшують до 30 крапель/хв., при цьому хірургічне лікування в обсязі радикальної операції проводять через 4-5 тижнів після закінчення променевої
 10 терапії.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає в наступному. Призначення у відповідності до схеми лікування "Фторафуру", який є антиметаболітом фторпіримідинового ряду, під час проведення хворим променевої терапії забезпечує інгібування синтезу ДНК клітинами РПК і викликає утворення
 15 структурно неповноцінної РНК, пригнічуючи при цьому поділ ракових клітин і репаративні процеси в них, які відбуваються на фоні впливу іонізуючої радіації. Фармакокінетичні властивості "Фторафуру" дозволяють підтримувати такі ж концентрації діючого середника у плазмі, як і при внутрішньовенних пролонгованих 24-годинних інфузіях 5-фторурацилу, проведення яких в клініці забезпечити проблематично. Завдяки впливу тимідин- та
 20 уридинфосфорилази утворення активного метаболіту 5-фторурацилу після прийому "Фторафуру" відбувається в значно більших концентраціях саме в пухлинній тканині, що зменшує токсичний вплив на організм в цілому. Аналогічний процес відбувається також за участі мітосомальних ферментів в печінці, яка є найбільш частим органом гематогенного метастазування РПК. Таким чином, фторафур стає активним агентом тільки після ферментного
 25 каскаду перетворень *in vivo* і характеризується селективністю цитотоксичної дії. Це дозволяє підтримувати постійний рівень 5-фторурацилу в пухлині прямої кишки, на відміну від інших тканин, що забезпечує мінімізацію загальних побічних ефектів і сприяє досягненню радіомодифікуючого ефекту шляхом синхронізації клітинного циклу на найбільш радіочутливі фази.

Введення L-аргініну гідрохлориду хворим на РПК як компонента полірадіомодифікації сприяє підвищенню синтезу індукційно синтезованою оксиду азоту пухлинних клітин, активованих макрофагів і нейтрофілів гранулоцитів в зоні новоутворення ендogenous оксиду азоту. Останній сенсibilізує онкоцити до цитотоксичної дії променевої терапії як шляхом
 30 безпосереднього пошкодження макромолекулярних структур пероксинітридом, так і внаслідок індукції процесів апоптозу ракових клітин через активацію транскрипційного фактора p53, S-нітрозилування транскрипційних факторів NFjB, YY1 та білків-регуляторів апоптозу, в тому числі представників родини bcl-2. Ще одним ймовірним механізмом підвищення радіочутливості гіпоксичних ділянок пухлин є вплив на судинне русло - за рахунок вазодилатуючої здатності
 35 оксиду азоту посилюється гемоциркуляція в новоутворенні і, відповідно, покращується оксигенація тканин в зоні опромінення.

Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних впливів дозволить підвищити ефективність лікування хворих на РПК, зокрема ступінь лікувального постпроменевого патоморфозу в пухлині, знизити кількість рецидивів та віддалених метастазів в післяопераційному періоді при відсутності виражених побічних ефектів полірадіомодифікації у
 40 більшості хворих.

Спосіб лікування хворих на РПК здійснюють наступним чином. Після клініко-інструментального обстеження, гістологічної верифікації та топографічної підготовки хворі на РПК отримують неoad'ювантний курс дистанційної гамма-терапії на ділянку пухлини до сумарної вогнищевої дози 36-39 Гр (разова доза - 3 Гр, 13 сеансів упродовж 2,5 тижнів, 5
 50 сеансів на тиждень). Полірадіомодифікацію проводять упродовж усього курсу променевої терапії. Як агенти полірадіомодифікації застосовують пероральний антиметаболіт групи фторпіримідинів "Фторафур" у дозі з розрахунку 800 мг на добу за 2 прийоми щодня *per os* (зранку і увечері) хворим до 70 кг або 1200 мг за 3 прийоми хворим масою більше 70 кг, а також доведенозні крапельні введення препарату L-аргініну гідрохлориду "Тівортін" здійснюють в дозі
 55 100 мл за 60 хв. перед кожним сеансом опромінення з початковою швидкістю 10 крапель/хв., яку через 20 хв. інфузії збільшують до 30 крапель/хв. Хірургічне лікування в обсязі радикальної операції проводять через 4-5 тижнів після закінчення променевої терапії, які необхідні для повної реалізації ефекту антибластомної терапії.

Приклад.

Хвора К. 1943 р.н. (історія хвороби № 2157, аденокарцинома прямої кишки $T_3N_1M_0G_3R_0$, стадія III) була госпіталізована в Івано-Франківський клінічний обласний онкологічний диспансер 17.04.2012. В період з 18.04.2012 по 08.05.2012 отримала неоад'ювантний курс дистанційної гама-терапії на ділянку пухлини до сумарної дози 39 Гр (разова доза - 3 Гр, 13 сеансів) на фоні полірадіомодифікації згідно з запропонованим способом із застосуванням "Фторафуру" по 0,4 г 2 рази на добу і "Тівортину" по 100 мл доведенозно крапельно за 1 год. перед кожним сеансом променевої терапії. Доопераційний курс лікування перенесла задовільно, побічних ефектів не відмічено. 06.05.2012 - оперативне втручання, черевно-анальна резекція прямої кишки. ПГЗ (операційний матеріал) № 12482-9/12 від 13.05.12 - низькодиференційована аденокарцинома із слизоутворенням, виразкуванням і некрозом. Інвазія всіх шарів стінки кишки. Лікувальний променево-індукований патоморфоз III ст. Краї резекції без особливостей. У 3-х лімфовузлах з ділянки верхньої прямокишкової артерії - метастатичне ураження. Протяжність новоутворення зменшилась з 7 до 2,5 см. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Хвора перебуває під динамічним спостереженням упродовж 34 місяців. Даних за рецидиви та віддалені метастази раку прямої кишки немає.

Клінічну апробацію способу проведено на базі курсу онкології ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" при лікуванні 26 хворих на РПК. Продемонстровано, що спосіб лікування ефективний і безпечний для пацієнтів.

Використання пропонованого способу забезпечує досягнення регресії РПК шляхом застосування передопераційного курсу променевої терапії на фоні полірадіомодифікації хіміопрепаратом фторпіримідинового ряду у поєднанні з введеннями препарату-попередника біосинтезу оксиду азоту. Таким чином у сукупності досягають максимального ступеня лікувального патоморфозу новоутворення і зменшують кількість рецидивів без зростання частоти місцевих та загальних реакцій.

За складністю виконання пропонований спосіб лікування є простим в освоєнні медичним персоналом, не вимагає значних додаткових матеріальних затрат і є доступним для використання в будь-якому спеціалізованому онкологічному закладі країни, що свідчить про можливість широкого використання його в клінічній практиці.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб лікування хворих на рак прямої кишки, що полягає у здійсненні дистанційного гамма-опромінення на фоні полірадіомодифікації і наступного оперативного втручання, який **відрізняється** тим, що передопераційний пролонгований курс середньофракційної дистанційної гамма-терапії проводять на фоні полірадіомодифікації, яка включає щоденний пероральний прийом антиметаболіту групи фторпіримідинів "Фторафур" у дозі з розрахунку 800 мг на добу за 2 прийоми (зранку і увечері) хворим до 70 кг або 1200 мг за 3 прийоми хворим масою більше 70 кг, а також доведенозно крапельні введення препарату L-аргініну гідрохлориду "Тівортін", які здійснюють в дозі 100 мл за 60 хв. перед кожним сеансом опромінення з початковою швидкістю 10 крапель/хв., яку через 20 хв. інфузії збільшують до 30 крапель/хв., при цьому хірургічне лікування в обсязі радикальної операції проводять через 4-5 тижнів після закінчення променевої терапії.

Комп'ютерна верстка І. Сковцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601