



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **14580** (13) **U**
(51) **МПК**
A61K 31/195 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З РАННІМИ ФОРМАМИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

1

2

(21) u200511592

(22) 06.12.2005

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Калінін Євгеній Володимирович, Антипова Світлана Володимирівна, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Калінін Євгеній Володимирович, Антипова Світлана Володимирівна, Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1. Спосіб корекції метаболічних порушень при лікуванні хворих із ранніми формами раку прямої кишки, що включає проведення ентеросорбції, який **відрізняється** тим, що додатково хворим вводять глутаргін.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що глутаргін вводять, починаючи з передопераційного періоду у вигляді 4% розчину внутрішньовенно

інфузійно по 30-40мл двічі на добу протягом 7-10 днів поспіль, до суттєвого покращання метаболічних показників, у подальшому по 0,5г усередину 3 рази на день протягом усього періоду проведення променевої терапії та хіміотерапії.

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що ентеросорбцію здійснюють у вигляді повторних курсів тривалістю 5-7 днів з інтервалом 2-3 тижні між курсами ентеросорбції, усього проводять 5-7 курсів введення ентеросорбентів, залежно від вмісту у крові хворих продуктів пероксидації ліпідів.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2, 3, який **відрізняється** тим, що для проведення ентеросорбції використовують сучасні кремнеземні ентеросорбенти (ентеросгель, сілард П, полісорб) у вигляді 1-2% водної суспензії, яку вводять усередину по 150-200мл тричі на добу між вживанням їжі.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до онкології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням за останні роки захворюваності на колоректальний рак, а саме раку прямої кишки РПК та недостатньою ефективністю існуючих способів його лікування. При проведенні попередніх досліджень було встановлено, що при проведенні комбінованого лікування, а саме хірургічного (оперативного) видалення пухлини та подальшої променевої терапії в комбінації з локальною хіміотерапією суттєво порушуються показники метаболічного гомеостазу, поперед усього у хворих підвищується активність процесів пероксидації ліпідів та зменшуються спроможності системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що в патогенетичному плані несприятливе і може сприяти розвитку рецидивів РПК. Тому розробка патогенетично обґрунтованих способів корекції метаболічних порушень при проведенні комбінованого лікування хворих з ранніми формами (T₁-T₂) РПК важлива для клінічної практики. Ці способи можуть

використовуватися в якості допоміжного методу лікування хворих на ранні форми (T₁-T₂) РПК, що забезпечить в патогенетичному плані відновлення показників метаболічного гомеостазу, а в клінічному плані буде сприяти зменшенню ймовірності розвитку рецидивів РПК.

Існує спосіб корекції метаболічних порушень при комбінованому лікуванні хворих з ранніми формами РПК (T₁-T₂) шляхом забезпечення хворих повноцінною дієтою, що містить підвищену кількість вітамінів та інших біологічно активних речовин протягом усього періоду проведення променевої терапії після хірургічного (оперативного) видалення злоякісної пухлини у прямої кишки [Комплексное лечение рака прямой кишки /В.И. Кныш, Г.В. Бондарь, Б.М. Алиев, Ю.А. Барсуков. - М.: Медицина, 1990. -158с.].

Однак цей спосіб недостатньо ефективний, не забезпечує у значної частини хворих (біля 40-45%) нормалізації порушень біохімічних показників та відновлення метаболічного гомеостазу.

Відомий також спосіб корекції метаболічних

(13) **U**

(11) **14580**

(19) **UA**

порушень при комбінованому лікуванні хворих з ранніми формами РПК (Т₁-Т₂) шляхом введення протягом проведення променевої терапії препаратів антиоксидантної дії - аскорбінової кислоти або аскорутину, токоферолу ацетату або аевіту [Цебржинский О.И. Терапевтические влияния через антиоксидантный статус на иммунные процессы у больных со злокачественными опухолями // Актуальні питання екогенетики та клінічної імунології: Матер. наук.-практ. конф. -Київ; Полтава, 1996. -Т.ІІ. -С.111-118].

Однак клінічний досвід свідчить, що цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки у частини хворих він не забезпечує повну нормалізацію біохімічних показників, тому в них зберігається підвищення активності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та зниження функціональної спроможності системи АОЗ.

Існує також спосіб корекції метаболічних порушень при комбінованому лікуванні хворих з ранніми формами РПК (Т₁-Т₂) шляхом проведення повторних курсів ентеросорбції в період здійснення променевої терапії, що сприяє зниженню вмісту у крові продуктів ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК), що свідчить про зменшення процесів пероксидації ліпідів [Калінін Є.В. Вплив ентеросорбції на активність пероксидації ліпідів у хворих на ранні форми (Т₁-Т₂) раку прямої кишки при проведенні комбінованого лікування // Проблеми...1997].

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості найближчого аналога.

До недоліків найближчого аналога відноситься те, що при використанні даного способу не відмічається суттєвого покращення функціональної активності ферментів системи АОЗ при їхньому вихідному суттєвому зниженні, або дисбалансі. Тому існуючий спосіб-найближчий аналог потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу корекції метаболічних порушень при комбінованому лікуванні хворих з ранніми формами РПК (Т₁-Т₂), поперед усього нормалізація функціональної активності ферментів системи АОЗ, що має патогенетичне значення при проведенні комбінованого лікування даної патології в якості методу допоміжної терапії.

Вказана задача досягається шляхом додаткового введення поряд з повторними курсами ентеросорбції хворим з ранніми формами РПК (Т₁-Т₂) при проведенні комбінованого лікування нового вітчизняного препарату з детоксуючою та антиоксидантною активністю глутаргіну, який також володіє гепато - захисним ефектом і сприяє нормалізації перекисних процесів в організмі. Наша пропозиція щодо включення глутаргіну в лікувальний комплекс при проведенні комбінованого лікування хворих з ранніми формами РПК (Т₁-Т₂) базується на вперше встановленій авторами корисній моделі в експериментальних умовах закономірності, потім підтвердженій в клініці, що при одночасному введенні сучасні кремнеземні ентеросорбенти та глутаргін здійснюють взаємно потенціюючу дію в плані зниження вмісту в крові продуктів ПОЛ та відновлення активності ферментів системи АОЗ, вірогідно більшу, ніж при простій сумачії

ефектів цих препаратів. Тому використання комбінації сучасних кремнеземних ентеросорбентів та глутаргіну у патогенетичному плані доцільне та перспективне для включення до складу комбінованої терапії хворих з ранніми формами РПК (Т₁-Т₂) з метою корекції метаболічних порушень в якості засобу допоміжного лікування.

Заявлена нами корисна модель здійснюється таким чином.

При підготовці хворого для проведення хірургічного (оперативного) видалення злоякісної пухлини у прямій кишці здійснюють біохімічне обстеження, спрямоване на вивчення вмісту продуктів ПОЛ (МДА та ДК) у крові, а також активності ферментів системи АОЗ - каталази (КТ) та супероксиддисмутази (СОД). Якщо відмічається суттєве (в 2 рази та більше) підвищення вмісту продуктів ПОЛ у крові та зниження або дисбаланс активності системи АОЗ, до комплексу передопераційної підготовки включають введення сучасних кремнеземних ентеросорбентів (ентеросгель, сілард П, полісорб та інш.) у вигляді 1-2% водної суспензії по 150-200мл тричі на добу між прийомами їжі та додатково - глутаргін у вигляді 4% розчину по 30-40мл двічі на добу внутрішньовенно інфузійно. Ентеросорбцію проводять в подальшому після проведення хірургічного видалення злоякісної пухлини в період проведення променевої терапії та хіміотерапії повторними курсами тривалістю 5-7 днів з інтервалом 2-3 тижні між курсами ентеросорбції, усього 5-7 курсів, залежно від показників ПОЛ і системи АОЗ. Глутаргін вводять внутрішньовенно протягом перших 7-10 діб, до суттєвого покращення метаболічних показників, що характеризують ПОЛ і стан системи АОЗ. У подальшому здійснюють пероральне введення глутаргіну по 0,5 (2 таблетки) 3 рази на день протягом усього періоду проведення променевої терапії і хіміотерапії. Клінічний досвід показує, що саме ця схема проведення корекції метаболічних порушень при комбінованому лікуванні хворих з ранніми формами РПК (Т₁-Т₂) забезпечує оптимальний ефект, сприяє відновленню біохімічних показників та попереджає погіршення функціонального стану печінки. Тому розроблена нами схема здійснення ентеросорбції та одночасного введення глутаргіну також є предметом корисної моделі.

При розробці заявленого способу було обстежено 2 групи хворих з ранніми формами РПК (Т₁-Т₂), що підлягали проведенню комбінованого лікування. Основна група (56 осіб) отримувала корекцію метаболічних порушень за допомогою заявленого способу (ентеросорбція+глутаргін), група зіставлення (42 особи) - за допомогою способу найближчого аналога (лише з використанням ентеросорбції). Обидві групи обстежених хворих з ранніми формами РПК були рандомізовані за статтю, віком, характером захворювання та обсягом проведеного комбінованого лікування раку (оперативне втручання, дози та схеми проведення променевої терапії та хіміотерапії).

При проведенні біохімічного обстеження було встановлено, що у хворих ранніми формами РПК при комбінованому лікуванні хворих з ранніми формами РПК вже до початку проведення комбінованого лікування відмічається збільшення вмісту

ПОЛ-МДА та ДК у крові при одночасному зниженні активності ферментів системи АОЗ-КТ і СОД, а також пригніченні інтегрального показника Ф, що

характеризує співвідношення між ПОЛ та системою АОЗ (таблиця).

Таблиця

Вплив заявленого та відомого способу-найближчого аналога на біохімічні показники в обстежених хворих

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		Р
		основна (n=56)	зіставлення (n=42)	
МДА мкмоль/л	3,6±0,2	$\frac{6,8 \pm 0,18^{**}}{3,6 \pm 0,22}$	$\frac{6,6 \pm 0,22^{**}}{5,9 \pm 0,15^{**}}$	>0,1 <0,01
ДК мкмоль/л	9,2±0,3	$\frac{18,3 \pm 0,3^{***}}{9,6 \pm 0,25}$	$\frac{18,1 \pm 0,35^{***}}{15,2 \pm 0,3^{**}}$	>0,1 <0,01
КТ МО/мг, Нб	352±8	$\frac{302 \pm 9^*}{341 \pm 8,6}$	$\frac{308 \pm 8^*}{319 \pm 8^*}$	>0,1 <0,05
СОД МО/мг, Нб	28,2±0,5	$\frac{18,1 \pm 0,4^{***}}{26,9 \pm 0,5}$	$\frac{18,6 \pm 0,3^{***}}{20,1 \pm 0,4^{**}}$	>0,1 <0,05
Ф	2757±12	$\frac{804 \pm 9^{***}}{2548 \pm 16}$	$\frac{868 \pm 10^{***}}{1087 \pm 12^{***}}$	>0,05 <0,001

Примітки: вірогідність розбіжностей відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$

та *** - $P < 0,001$; у чисельнику - показники до початку проведення корекції, у знаменнику - після її завершення; стовпчик Р - вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.

Зсуви вивчених біохімічних показників до початку проведення корекції метаболічних порушень в основній групі та групі зіставлення були практично однакові ($P > 0,1$). У цілому у крові обстежених хворих концентрація МДА була підвищена в 1,9 рази ($P < 0,01$), ДК - в 2 рази ($P < 0,01$), активність КТ - знижена в 1,2 рази ($P < 0,05$), СОД - в 1,5 рази ($P < 0,001$), інтегральний показник Ф був пригнічений в основній групі в 3,4 рази ($P < 0,01$), у групі зіставлення - в 3,2 рази ($P < 0,01$). Отже, до початку проведення корекції в обстежених хворих відмічено наявність суттєвих зсувів метаболічних показників, а саме підвищення вмісту у крові продуктів ПОЛ (МДА та ДК), зниження активності ферментів системи АОЗ та пригнічення інтегрального показника, що відображає співвідношення між ПОЛ та системою АОЗ (дивись таблицю).

Можливо, виявлені зсуви пов'язані як з характером патологічного процесу в організмі, так і з дією екологічно несприятливих факторів, що залежить від забруднення довкілля ксенобіотиками і радіонуклідами в сучасних умовах реального життя. У патогенетичному плані виявлені метаболічні порушення несприятливі, оскільки активація процесів ПОЛ та пригнічення системи АОЗ сприяють подальшому прогресуванню та рецидивуванню злоякісних пухлин в організмі.

Проведення корекції метаболічних порушень у хворих основної групи за допомогою заявленого способу (ентеросорбція+глутаргін) сприяє зменшенню, а потім і ліквідації виявлених зсувів біохімічних показників, незважаючи на проведення комбінованого лікування раку, в тому числі проведення променевої терапії і хіміотерапії. Тому після завершення корекції метаболічних показників згідно із заявленим способом, у хворих основної групи відмічено зниження вмісту продуктів ПОЛ-МДА та ДК у крові до норми, підвищення активності фер-

ментів системи АОЗ-КТ і СОД нижньої межі норми, та покращення інтегрального показника Ф, що свідчить про ліквідацію дисбалансу між рівнем ПОЛ та активністю системи АОЗ (дивись таблицю).

У хворих із групи зіставлення, яка отримувала корекцію за допомогою відомого способу-найближчого аналога, позитивна динаміка вивчених біохімічних показників була менше виражена, тому у цій групі зберігалися чітко виражені зсуви з боку метаболічного гомеостазу, і тому має місце підвищення концентрації продуктів ПОЛ-МДА і ДА у крові, зниження активності ферментів системи АОЗ - Т і СОД та пригнічення інтегрального показника Ф, як відносно норми, так і відносно основної групи хворих (дивись таблицю). Дійсно, на момент завершення проведення корекції метаболічних показників, у групі зіставлення концентрація МДА в крові хворих була в середньому в 1,6 рази вище норми та відповідного показника в основній групі ($P < 0,01$), вміст ДК - в 1,7 рази вище норми та в 1,6 рази вище аналогічного показника в основній групі обстежених ($P < 0,01$), активність КТ була в групі зіставлення вірогідно нижче як показника норми, так і активності КТ в основній групі ($P < 0,05$), активність СОД перевищувала аналогічний показник основної групи в 1,3 рази ($P < 0,05$) та показник норми - в 1,4 рази ($P < 0,01$). Інтегральний показник Ф у групі зіставлення після проведення корекції метаболічних порушень за допомогою відомого способу-найближчого аналога був у 2,3 рази нижче аналогічного показника в основній групі ($P < 0,001$) та в 2,5 рази нижче норми ($P < 0,001$).

Отже, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу корекції метаболічних порушень при комбінованому лікуванні хворих з ранніми формами РПК (T_1 - T_2) та перспективності його використання в клінічній практиці в якості допоміжного засобу при проведенні лікування хворих на

РПК. Спосіб добре переноситься хворими, не потребує коштовних або дефіцитних ліків, доступний за ціною. Як глутаргін, так і кремнеземні ентеросорбенти є в достатній кількості в аптечній мережі України. Оскільки порушення метаболічного гомеостазу, які відмічаються у хворих із РПК, посилюються при проведенні променевої терапії та хіміотерапії, здійснення корекції метаболічних порушень при комбінованому лікуванні хворих із ранніми формами РПК можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним. Ними не було встановлено яких-небудь небажаних побічних реакцій на введення глутаргіну, у тому числі алергічних. Здійснення заявленого способу корекції метаболічних порушень при комбінованому лікуванні хворих із ранніми формами РПК сприяє зменшенню негативного впливу на організм променевої терапії та хіміотерапії, які входять до комбінованого лікування, покращує функціональний стан печінки та в цілому сприяє відновленню у хворих метаболічного гомеостазу. Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора П., 63 років, страждає на рак прямої кишки (Т₁), з приводу чого заплановане оперативне втручання - ендоскопічне видалення пухлини з подальшою комбінованою променевою та хіміотерапією. Патогістологічне заключення: високо диференційована аденокарцинома з пророщенням у підслизовий шар. Променева терапія проводилася на апараті "АГАТ-Р". У поля опромінення включали пухлину, параректальну клітковину з лімфатичними вузлами. Поля опромінення - з 4-х полів 6-8 × 15-20см з кутом нахил сагітальної вісі - 40-50°. Разова доза 2Гр до сумарної дози 40Гр. Одночасово з початком променевої терапії паратуморально вводили 5-фторурацил у разовій дозі 1,0г через день до сумарної дози 7,0г. Метронідазол 0,5% 100мл через день №5.

Через 2 тижня після закінчення променевої та хіміотерапії проводили внутрішньопорожнинне опромінення на "АГАТ-ЗВ" з джерелом опромінення $Co^{60}/A=1,33 \cdot 10^{10}$ БК у режимі afterloading / послідовне введення у пряму кишку неактивної системи з наступним підведенням радіоактивних джерел. Разова доза складає 5Гр, 2 рази на тиждень, до сумарної дози 20Гр.

Одночасово з початком внутрішньопорожнинного лікування проводилася локальна СВЧ-гіпертермія на апараті "Яхта-3". Локальна гіпертермія утворюється за допомогою внутрішньопорожнинної антени опромінювача, який працює на частоті 915МГц. Час перегріву складає 60 хвилин. Температура на поверхні 42,5-43°C.

При підготовці хворої для проведення хірургічного (оперативного) видалення злоякісної пухлини у прямій кишці здійснили біохімічне обстеження, спрямоване на вивчення вмісту продуктів ПОЛ (МДА та ДК) у крові, а також активності ферментів системи АОЗ - каталази (КТ) та супероксиддисмутази (СОД). При лабораторному обстеженні встановлені такі показники: МДА - 6,9мкмоль/л, ДК - 18,3мкмоль/л, активність КТ - 223МО мг/Нб, СОД - 14,8МО мг/Нб, Ф - 488, що свідчило про суттєву активацію процесів ПОЛ та пригнічення активності ферментів системи АОЗ. У зв'язку з цим хворій

запропоновано проведення корекції порушень перекисних процесів організму відповідно до заявленого способу, а саме до комплексу передопераційної підготовки включали введення сучасних кремнеземних ентеросорбентів (ентеросгель, сілард П, полісорб та інш.) у вигляді 1% водної суспензії по 150мл тричі на добу між прийомами їжі та додатково - глутаргін у вигляді 4% розчину по 30мл двічі на добу внутрішньовенно інфузійно. Ентеросорбцію проводили і в подальшому після хірургічного видалення злоякісної пухлини в період проведення променевої терапії та хіміотерапії повторними курсами тривалістю 5 днів з інтервалом 2 тижні між курсами ентеросорбції, усього 5 курсів, залежно від показників ПОЛ і системи АОЗ. Глутаргін вводили внутрішньовенно протягом перших 7 діб, до суттєвого покращення метаболічних показників, що характеризують ПОЛ і стан системи АОЗ. У подальшому здійснюють пероральне введення глутаргіну по 0,5 (2 таблетки) 3 рази на день протягом усього періоду проведення променевої терапії і хіміотерапії.

При повторному вивченні вказаних біохімічних показників відмічено зниження концентрації МДА до 3,6мкмоль/л, ДК - 9,5мкмоль/л, підвищення активності КТ - 369МО мг/Нб та СОД до 28,8МО мг/Нб, коефіцієнту Ф до 2945. За час спостереження протягом 5 років ознак рецидивування та метастазування процесу не відмічено.

Отже, отримані дані свідчать, що проведення корекції метаболічних порушень відповідно до заявленого способу (із використанням ентеросорбентів та глутаргіну) забезпечує суттєве покращення біохімічних показників - зменшення вмісту у крові продуктів ПОЛ та підвищення активності ферментів системи АОЗ, що свідчить про корекцію порушень перекисних процесів організму хворої П.

Приклад 2

Хворий Ч., 53 років, страждає на рак прямої кишки (Т₂), з приводу чого заплановане оперативне втручання - черевно-анальна резекція прямої кишки по Петрову-Холдіну. Патогістологічне заключення: високодиференційована аденокарцинома з пророщенням у м'язовий шар. Діагноз - рак середнього ампулярного відділу прямої кишки Т₂№М₀ І стадія. Внаслідок радикальної операції проведення терморадіохімітерапії не доцільно.

При підготовці хворого для проведення хірургічного (оперативного) видалення злоякісної пухлини у прямій кишці здійснили біохімічне обстеження, спрямоване на вивчення вмісту продуктів ПОЛ (МДА та ДК) у крові, а також активності ферментів системи АОЗ - каталази (КТ) та супероксиддисмутази (СОД). При здійсненні лабораторного обстеження встановлені такі показники: МДА - 7,2мкмоль/л, ДК - 18,5мкмоль/л, активність КТ - 224МО мг/Нб, СОД - 14,9МО мг/Нб, Ф - 489, що свідчило про суттєву активацію процесів ПОЛ та пригнічення активності ферментів системи АОЗ. У зв'язку з цим хворому запропоновано проведення корекції порушень перекисних процесів організму відповідно до заявленого способу, а саме призначали введення сучасних кремнеземних ентеросорбентів (ентеросгель, сілард П, полісорб та інш.) у вигляді 2% водної суспензії по 200мл тричі на добу між прийомами їжі та додатково - глутаргін у ви-

гляді 4% розчину по 40мл двічі на добу внутрішньовенно інфузійно. Ентеросорбцію проводили в подальшому після проведення хірургічного видалення злоякісної пухлини в період проведення променевої терапії та хіміотерапії повторними курсами тривалістю 7 днів з інтервалом 3 тижні між курсами ентеросорбції, усього 7 курсів, залежно від показників ПОЛ і системи АОЗ. Глутаргін вводять внутрішньовенно протягом перших 10 діб, до суттєвого покращення метаболічних показників, що характеризують ПОЛ і стан системи АОЗ. У подальшому здійснювали пероральне введення глутаргину по 0,5 (2 таблетки) 3 рази на день протягом усього періоду проведення променевої терапії і хіміотерапії.

При повторному вивченні вказаних біохімічних показників відмічено зниження концентрації МДА до 3,7мкмоль/л, ДК - 9,6мкмоль/л, підвищення активності КТ - 368МО мг/Нб та СОД до 28,6МО мг/Нб, коефіцієнту Ф до 2944. При диспансерному

обстеженні протягом 8 років ознак рецидивування та метастазування не виявлено.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність та перспективність використання заявленого способу корекції метаболічних порушень при комбінованому лікуванні хворих з ранніми формами раку прямої кишки. Спосіб доступний для застосування, не потребує коштовних або дефіцитних ліків. Умовний економічний ефект при використанні заявленого способу складає біля 192грн. на 1 хворого. Спосіб добре переноситься пацієнтами, не викликає ніяких побічних ефектів, в тому числі алергічних реакцій. Ліки, які використовуються при реалізації заявленого способу є в аптечній мережі України, доступні за ціною, не мають протипоказань для введення.

Отже, заявлений спосіб корисний для практичної медицини та може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.