



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38003 (13) A

(51) 7 A61K31/19, A61K35/78

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(21) 2000052768

(22) 15.05.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Каверін Петро Іванович, Білоненко Генадій
Анатолійович

(73) Каверін Петро Іванович, Білоненко Генадій

Анатолійович

(57) Спосіб лікування онкологічних захворювань, що включає внутрішньом'язове введення екстракту елеутерококу і пероральний прийом 2% розчину "крижаної" оцтової кислоти, який відрізняється тим, що додатково внутрішньом'язово вводять ксантинолу нікотинат і призначають пероральний прийом метазиду.

Винахід відноситься до медицини, а саме до онкології і стосується консервативного лікування злоякісних новоутворень.

Існує спосіб лікування ракових пухлин за допомогою хіміотерапії [1]. Але цей спосіб відрізняється недостатньою ефективністю при деяких гістологічних категоріях пухлин, наприклад, плоскоклітинному раці і супроводжується небажаними токсичними реакціями - нудотою, блювотою, проносом, запаленням слизових оболонок, випадінням волосся, пригнічуванням гемопоезу та ін.

Вищевказаних недоліків частково позбавлений спосіб лікування злоякісних пухлин у людей, що обраний нами за прототип [2]. Лікування злоякісних процесів за прототипом передбачає внутрішньом'язове введення екстракту елеутерококу у відповідних дозах на тлі перорального прийому розчину "крижаної" оцтової кислоти певної концентрації. Однак лікування відповідно прототипу також не завжди ефективне, особливо в тих випадках, коли хворі вже приймали такі препарати, що впливають на біосинтез білка, наприклад, чистотіл звичайний (*Chelidonium majus*).

В основу винаходу покладено задачу удосконалення способу лікування онкологічних захворювань, підвищення його ефективності.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування онкологічних захворювань, який включає внутрішньом'язове введення екстракту елеутерококу та пероральний прийом 2% розчину "крижаної" оцтової кислоти, відповідно винаходу додатково хворим вводять ксантинолу нікотинат і призначають пероральний прийом метазиду.

Розробка даного технічного рішення стала можливою завдяки запропонованій авторами цього винаходу робочій гіпотезі відносно біології онкологічного процесу, на базі якої було опрацьовано теоретичну модель ракової хвороби і показано,

що її головними патогенетичними ланками є порушення хромосомного набору соматичних клітин та хімічної структури генів.

Для доказу цієї гіпотези з урахуванням теоретичних уявлень щодо біології ракової клітини було розроблено біологічну суміш, яка на практиці в експерименті після культивування у термостаті та переміщення до передньої камери ока білого пацюка трансформувалась у експериментальну злоякісну пухлину, що за своїми гістологічними ознаками відповідала аденокарциномі, верифікованій морфологічно.

Пухлину, яку було отримано в експерименті, представлено на Фіг. 1 та Фіг. 2. Фіг. 1 демонструє експериментальну злоякісну пухлину, що розташована у передній камері ока білого пацюка. Фіг. 2 відображає клітинну будову експериментальної злоякісної пухлини, що її демонструє фіг. 1, і яка відповідає гістологічним ознакам аденокарциноми.

Експериментальними дослідженнями та клінічними спостереженнями доведено можливість ефективного патогенетичне обґрунтованого лікувального втручання у окремі ланки злоякісного процесу. Ці лікувальні підходи стали можливими завдяки використанню за новим призначенням відомих фармацевтичних препаратів, що можуть усувати патологічні мутації, корегувати хромосомний набір та хімічну структуру генів, поновлювати синтез білка, стимулювати імунологічні реакції і, таким чином, розривати патогенетичний ланцюг.

Лікування хворих цим способом здійснюють таким чином.

Встановлюють діагноз ракової хвороби шляхом клінічних, променевих, лабораторно-біохімічних, імунологічних, імунно-ферментних та морфологічних досліджень.

(19) UA (11) 38003 (13) A

Протягом 10 днів 2 рази на добу хворому внутрішньом'язово вводять 15° о розчин ксантинола нікотинату по 1-2 мл в залежності від маси тіла.

З 11-ї доби починають лікування екстрактом елеутерококу: протягом 30 діб також внутрішньом'язово один раз на день в залежності від маси тіла вводять 1,5 - 2 мл офіційного препарату.

Паралельно з екстрактом елеутерококу також протягом 30 днів хворий 1 раз на добу отримує перорально таблетки метазиду у дозі 0,9-1,5 г в залежності від маси тіла, віку та індивідуальної реакції на препарат.

2% розчин "крижаної" оцтової кислоти хворі приймають у дозі 0,3 мл на 1 кг маси тіла 2 рази на добу протягом всього курсу лікування.

Обґрунтування обраних препаратів.

Елеутерокок колючий (*Eleutherococcus senticosus*) - відносять до рослин стимуляторів. Застосування цієї рослини для терапії хворих на рак обумовлено її адаптогенними та імуностимулюючими властивостями. Розглядаючи злоскісний процес з точки зору "імунологічного провалу", слід вважати, що екстракт елеутерококу сприяє потужній стимуляції імунної системи, зокрема, її Т-ланки. Здатність елеутерококу усувати мутації у генах соматичних клітин, котрі сприяють молекулярно-біологічному перетворенню нормальної клітини у ракову, цілком виправдовує його застосування при лікуванні хворих на онкологічні процеси. Дуже важливим фактором є здатність елеутерококу стимулювати гемопоез, бо одним з неблагочинних синдромів ракової хвороби є пригнічення кровотворення.

"Крижана" оцтова кислота - активний метаболіт, що бере участь у обміні речовин, метаболізмі кальцію (Ca^{++}), утворенні коензіму А (КоА), синтезі ацетилхоліну та деяких стероїдних гормонів, в т. с. і статевих, тобто сполук, які можуть безпосередньо впливати на виникнення і підтримку ракового процесу.

Метазид - відомий фармацевтичний протитуберкульозний препарат, що діє більш ефективно при ураженні лімфатичних вузлів. За аналогією з певними властивостями мікобактерій туберкульозу (наявність стійкої клітинної оболонки) автори звертають увагу на здатність метазиду стимулювати виробку додаткового розчинного білку шляхом впливу на кодони клітинних генів лімфатичних вузлів. Якщо гіпотеза стосовно утворення онкобілка з участю канцерогену і термо- та кислототривкого білка є дійсною, то застосування метазиду цілком виправдане.

Включення ксантинола нікотинату до лікувального комплексу обумовлено здатністю цього відомого ангіотропного препарату нейтралізувати фермент - зворотну транскриптазу - ревертазу, що дозволяє зруйнувати канцероген і уникнути рецидиву новоутворення.

Переваги способу, що пропонується, полягають у помітній ефективності порівняно з відомими хіміотерапевтичними речовинами, відсутності неблагочинного впливу на гемопоетичну, серцево-судинну та інші системи організму, використанні відомих нешкідливих і відносно дешевих фармакологічних препаратів.

Наводимо конкретні приклади застосування способу.

Приклад 1. Хвора К-ва Л.М. 1954 року народження звернулася 26 липня 1999 року зі скаргами на присутність пухлини у правій молочній залозі, слабкість, відсутність апетиту, втрату маси тіла на 6 кг протягом останніх 3-х місяців. Захворіла у січні 1999 року. Анамнез життя без особливостей. Під час огляду загальний стан задовільний. В правій молочній залозі по краю ореоли на межі верхніх квадрантів пальпаторно виявляється бугристе, рухоме, не зв'язане зі шкірою і оточуючими тканинами новоутворення 4х4 см. Периферичні лімфоузли не збільшені. Сонографічно на межі верхніх квадрантів правої молочної залози поблизу ореоли візуалізується гіпоехогенне неоднорідне утворення 3,6х1,4 см з нерівними краями без чіткої межі. Проведено тонкогільчасту пункційно-аспіраційну біопсію під контролем ехоскопії. Цитологічний аналіз № 10703 від 26.07.99 - цитограма солідного помірно диференційованого раку. Загальний аналіз крові: еритроцити - 3,4 г/л, гемоглобін 98 г/л, лейкоцити - 5,4 г/л, ШЗЕ - 18 мм/год. Вміст муцинасоційованого ракового антигену у сироватці крові - 4,638 U/ml (норма 0-11 U/ml). Лімфоцитограма: T(CD3+) - 1,688 x 10⁹/л або 67° о (норма 1,35-2,41 x 10⁹/л або 69-85%); Th(CD4+) - 0,454 x 10⁹/л або 18% (норма 0,63-1,27 x 10⁹/л або 23-47%); Ts(CD8+) - 0,378 x 10⁹/л або 15% (норма 0,43-0,87 x 10⁹/л або 16-32%); B(CD22+) - 0,302 x 10⁹/л або 12% (норма 0,20-0,50 x 10⁹/л або 10-17%); NK(CD16+) - 0,328 x 10⁹/л або 13% (норма 0,20-0,48 x 10⁹/л або 10-19%); CD4+/CD - 1,2 (норма 0,9-2,5). Після обстеження хворій запропоновано традиційну терапію в онкологічній клініці, від якої вона відмовилась і дала згоду на лікування за способом, що складає предмет цієї заявки. У серпні - вересні 1999 року послідовно отримувала:

10 днів 15% розчин ксантинолу нікотинату по 1 мл внутрішньом'язово 2 рази на добу; 30 днів екстракту елеутерококу по 1,5 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу; паралельно з екстрактом елеутерококу 30 днів перорально таблетки метазиду по 0,9 г 1 раз на добу; протягом всього курсу лікування приймала 2% розчин "крижаної" оцтової кислоти по 16 мл 2 рази на добу.

Після лікування поліпшився загальний стан хворої, зменшилась вага тіла на 3 кг. Загальний аналіз крові: еритроцити - 4,1 г/л, гемоглобін 114 г/л, лейкоцити - 6,4 г/л, ШЗЕ - 10 мм/год. Вміст муцинасоційованого ракового антигену у сироватці крові - 1,875 U/ml (норма 0-11 U/ml). Лімфоцитограма: T(CD3+) - 1,318 x 10⁹/л або 61% (норма 1,35-2,41 x 10⁹/л або 69-85%); Th(CD4+) - 0,518 x 10⁹/л або 24% (норма 0,63-1,27 x 10⁹/л або 23-47%); Ts(CD8+) - 0,367 x 10⁹/л або 17% (норма 0,43-0,87 x 10⁹/л або 16-32%); B(CD22+) - 0,194 x 10⁹/л або 9° о (норма 0,20-0,50 x 10⁹/л або 10-17%); NK(CD16+) - 0,216 x 10⁹/л або 10% (норма 0,20-0,48 x 10⁹/л або 10-19%); CD4+/CD - 1,4 (норма 0,9-2,5).

Після курсу лікування хвору госпіталізовано і проведено оперативне втручання - модифіковану мастектомію. Гістологічне дослідження препарату № 1194-1203:

Протоковий рак з перевагою вугреподібних та кріброзних структур, інвазією за типом шкіри, різко неравноміною лімфо-плазмодитарною інфільтрацією навколо пухлинних комплексів, вогнищами

вираженого набряку і міксоматозу строми аж до дрібновогнищого глибокого распаду. В навколишній жировій клітковині розповсюджені вогнища некрозу і крововиливів. В епітеліальному компоненті пухлини: мітози малочисленні виражені дистрофічні зміни пухлинних клітин, зустрічаються поодинокі апоптотичні тільця. В окремих пухлинних комплексах спостерігається субтотальна, а в поодиноких - тотальна загибель (некроз) пухлинних клітин; епітеліальні клітини, що збереглися по периферії, строкаті, з явищами атрофії. Післяопераційний період без ускладнень, хвору виписано для амбулаторного лікування. Безпосередній результат прослідковано до травня 2000 року. Відчуває себе задовільно. Гематологічні показники без патологічних відхилень.

Приклад 2. Хвора К-ва Г.І. 1946 року народження звернулася 30 серпня 1999 року зі скаргами на збільшення та набряк лівої молочної залози та присутність пухлини у ній, слабкість, втрату апетиту, зниження ваги тіла на 8 кг. Захворіла у серпні 1999 року, коли самостійно помітила вищевказані зміни. Анамнез життя без особливостей. Під час огляду загальний стан задовільний. Молочні залози правильної форми, відповідних розмірів, розташовані звичайно. Лівий сосок декілька фіксований, з інверсією. Шкіра в області зовнішніх квадрантів має вигляд "лимонної кірки". Пальпаторно на рівні нижньо-зовнішнього квадранту прощупується вузол 2х3 см, що сполучений з оточуючими тканинами. У лівій підпахвовій ямці виявляється лімфатичний вузол 1,5х2 см. Клінічний діагноз - рак лівої молочної залози. Ехографія: структура лівої молочної залози відсутня, шкіра потовщена до 0,4 см. В області нижньо-зовнішнього квадранту локується гіпоехогенне неоднорідне утворення 1,5х2,6 см з нерівними контурами без чіткої межі. Рентгеномамографія: в нижніх квадрантах лівої молочної залози виявляється потовщення шкіри, а також локальне зниження прозорості підшкірно-жирової клітковини - рентгенологічні ознаки дифузної форми раку молочної залози. Проведено тонкогільчасту пункційно-аспіраційну біопсію під контролем ехоскопії. Цитологічний аналіз № 12347 від 27.09.99 - в матеріалі з лівої молочної залози елементи помірnodиференційованого раку Загальний аналіз крові: еритроцити - 4,2 г/л, гемоглобін 128 г/л, лейкоцити - 6,8 г/л, ШЗЕ - 8 мм/год. Вміст муцинасоційованого ракового антигену у сироватці крові - 4,761 U/ml (норма 0-11 U/ml). Лімфоцитограма: T(CD3+) - 1,688 x 10⁹/л або 51 ° о (норма 1,35-2,41 x 10⁹/л або 69-85%); Th(CD4+) - 0,454 x 10⁹/л або 19% (норма 0,63-1,27 x 10⁹/л або 23-47%); Ts(CD8+) - 0,378 x 10⁹/л або 15% (норма 0,43-0,87 x 10⁹/л або 16-32%); B(CD22+) - 0,302 x 10⁹/л або 21% (норма 0,20-0,50 x 10⁹/л або 10-17%); NK(CD16+) - 0,328 x 10⁹/л або 13% (норма 0,20-0,48 x 10⁹/л або 10-19%); CD4+/CD - 1,3 (норма 0,9-2,5). Після обстеження хворій запропоновано традиційну терапію в онкологічній клініці, від якої вона відмовилася і дала згоду на лікування за способом, що складає предмет цієї заявki. У вересні - жовтні 1999 року послідовно отримувала:

10 днів 15% розчин ксантінолу нікотинату по 2 мл внутрішньом'язово 2 рази на добу; 30 днів екстракт елеутерококу по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, паралельно з екстрактом елеутероко-

ку 30 днів перорально таблетки метазіду по 1,2 г 1 раз на добу; протягом всього курсу лікування приймала 2% розчин "крижаної" оцтової кислоти по 18 мл 2 рази на добу.

Після лікування поліпшився загальний стан хворої, щезла слабкість, покращав апетит, збільшилась вага тіла на 4 кг. Загальний аналіз крові: еритроцити - 4,3 г/л, гемоглобін 130 г/л, лейкоцити - 7,5 г/л, ШЗЕ - 7 мм/год. Вміст муцинасоційованого ракового антигену у сироватці крові - 1,048 U/ml (норма 0-11 U/ml). Лімфоцитограма:

T(CD3+) - 0,8635 x 10⁹/л або 54% (норма 1,35-2,41 x 10⁹/л або 69-85%); Th(CD4+) - 0,2878 x 10⁹/л або 18% (норма 0,63-1,27 x 10⁹/л або 23-47%); Ts(CD8+) - 0,3198 x 10⁹/л або 20% (норма 0,43-0,87 x 10⁹/л або 16-32%); B(CD22+) - 0,1159 x 10⁹/л або 11% (норма 0,20-0,50 x 10⁹/л або 10-17%); NK(CD16+) - 0,1599 x 10⁹/л або 10% (норма 0,20-0,48 x 10⁹/л або 10-19%); CD4+/CD - 0,9 (норма 0,9-2,5).

Після курсу лікування хвору госпіталізовано і проведено оперативне втручання - модифіковану мастектомію. Гістологічне дослідження препарату № 1235-1242/00:

пухлина молочної залози має будову протокового інфільтруючого раку з перевагою солідно-залозистих та вугреподібних структур з вираженою анаплазією пухлинних клітин. Некрози пухлинних клітин коливаються за розповсюдженістю від поодиноких до субтотальних в пухлинному комплексі. Дуже інтенсивна лімфо-плазмодитарна інфільтрація аж до формування лімфоїдних фолікулів, як на периферії, так і всередині пухлинних комплексів. Набряк, вогнищевий міксоматоз строми. Післяопераційний період без ускладнень, виписана для амбулаторного лікування. Безпосередній результат прослідковано до травня 2000 року. Відчуває себе задовільно, повернулася до попередньої роботи. Гематологічні показники без патологічних відхилень.

Приклад 3. Хвора Ку-й О.М. 1954 року народження звернулася 21 вересня 1999 року зі скаргами на біль та присутність пухлини у лівій молочній залозі. Захворіла у лютому 1999 року, коли самостійно помітила вищевказані зміни. За медичною допомогою не зверталася. У матері та рідної сестри вже було встановлено діагноз раку молочної залози. Під час огляду загальний стан задовільний. Молочні залози правильної форми, відповідних розмірів, розташовані звичайно. Візуальні ознаки раку молочної залози відсутні. Пальпаторно на рівні верхньо-зовнішнього квадранту прощупується вузол 2,5х3 см, що сполучений з оточуючими тканинами. У лівій підпахвовій ямці знайдено лімфатичний вузол 2х2 см. Клінічний діагноз - рак лівої молочної залози. Ехографія: в проекції верхньо-зовнішнього квадранту лівої молочної залози виявляється гіпоехогенне неоднорідне утворення 1,7х1,9 см з нерівними контурами без чіткої межі. Проведено тонкогільчасту пункційно-аспіраційну біопсію під контролем ехоскопії. Цитологічний аналіз № 13741 від 21.09.99 - цитограма високodиференційованого раку Загальний аналіз крові: еритроцити - 4,34г/л, гемоглобін 132 г/л, лейкоцити - 6,0 г/л, ШЗЕ - 7 мм/год. Вміст муцинасоційованого ракового антигену у сироватці крові - 2,482 U/ml (норма 0-11 U/ml). Лімфоцитограма:

T(CD3+) - $0,5962 \times 10^9/\text{л}$ або 69% (норма $1,35-2,41 \times 10^9/\text{л}$ або 69-85%); Th(CD4+) - $0,2074 \times 10^9/\text{л}$ або 24% (норма $0,63-1,27 \times 10^9/\text{л}$ або 23-47%); Ts(CD8+) - $0,095 \times 10^9/\text{л}$ або 11% (норма $0,43-0,87 \times 10^9/\text{л}$ або 16-32%); B(CD22+) - $0,1555 \times 10^9/\text{л}$ або 18% (норма $0,20-0,50 \times 10^9/\text{л}$ або 10-17%); NK(CD16+) - $0,1459 \times 10^9/\text{л}$ або 17% (норма $0,20-0,48 \times 10^9/\text{л}$ або 10-19%); CD4+/CD - 2,1 (норма 0,9-2,5). Після обстеження хворій запропоновано традиційну терапію в онкологічній клініці, від якої вона відмовилась і дала згоду на лікування за способом, що складає предмет цієї заявки. У жовтні - листопаді 1999 року послідовно отримувала:

10 днів 15% розчин ксантинолу нікотинату по 2 мл внутрішньом'язово 2 рази на добу; 30 днів екстракт елеутерококу по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, паралельно з екстрактом елеутерококу 30 днів перорально таблетки метазіду по 1,5 г 1 раз на добу; протягом всього курсу лікування приймала 2% розчин "крижаної" оцтової кислоти по 20 мл 2 рази на добу.

Після лікування проведено повторне обстеження. Загальний аналіз крові: еритроцити - 4,05 г/л, гемоглобін 136 г/л, лейкоцити - 6,7 г/л, ШЗЕ - 7 мм/год. Вміст муцинасоційованого ракового антигену у сироватці крові - 2,482 U/ml (норма 0-11 U/ml). Лімфоцитограма: T(CD3+) - $0,7595 \times 10^9/\text{л}$ або 50% (норма $1,35-2,41 \times 10^9/\text{л}$ або 69-85%); Th(CD4+) - $0,4405 \times 10^9/\text{л}$ або 29% (норма $0,63-1,27 \times 10^9/\text{л}$ або 23-47%); Ts(CD8+) - $0,2582 \times 10^9/\text{л}$ або 17% (норма $0,43-0,87 \times 10^9/\text{л}$ або 16-32%); B(CD22+) - $0,1975 \times 10^9/\text{л}$ або 13% (норма $0,20-0,50 \times 10^9/\text{л}$ або 10-17%); NK(CD16+) - $0,1975 \times 10^9/\text{л}$

або 13% (норма $0,20-0,48 \times 10^9/\text{л}$ або 10-19%); CD4+/CD - 1,7 (норма 0,9-2,5).

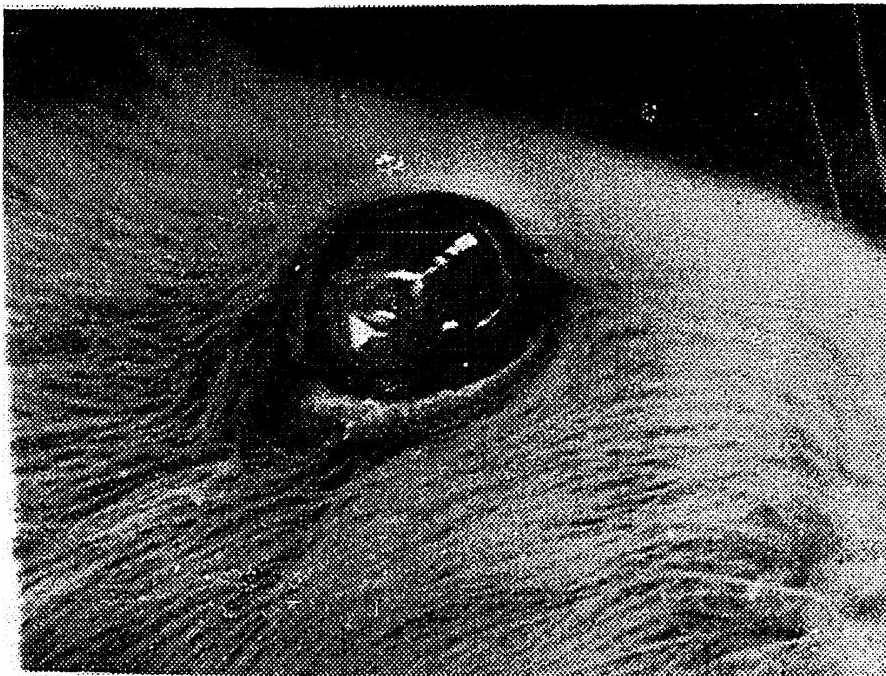
03.12.99 хвору госпіталізовано і проведено оперативне втручання - модифіковану мастектомію. Гістологічне дослідження препарату № 1215-1223/00: пухлина молочної залози має будову протокового інфільтруючого раку з перевагою солідних та кріброзних структур з різко вираженою анаплазією пухлинних клітин, Звертають на себе увагу масивніші поля некрозу пухлинної тканини. Крім того, некроз і десквамція пухлинних клітин спостерігаються всередині частини дрібних пухлинних комплексів. Лімфо-плазмоцитарна інфільтрація має переважно вогнищевий характер, виявляється не тільки зовні, але й всередині пухлинних комплексів. В стромі виражений набряк і вогнищевий міксоматоз. Післяопераційний період без ускладнень. Виписана для амбулаторного лікування. Безпосередній результат прослідковано до травня 2000 року. Почуває себе задовільно. Гематологічні показники в межах норми.

Таким чином отримано об'єктивні докази ефективності методу, що підтверджується значною стимуляцією Т-ланки імунітету та наявними морфологічними змінами пухлинної тканини.

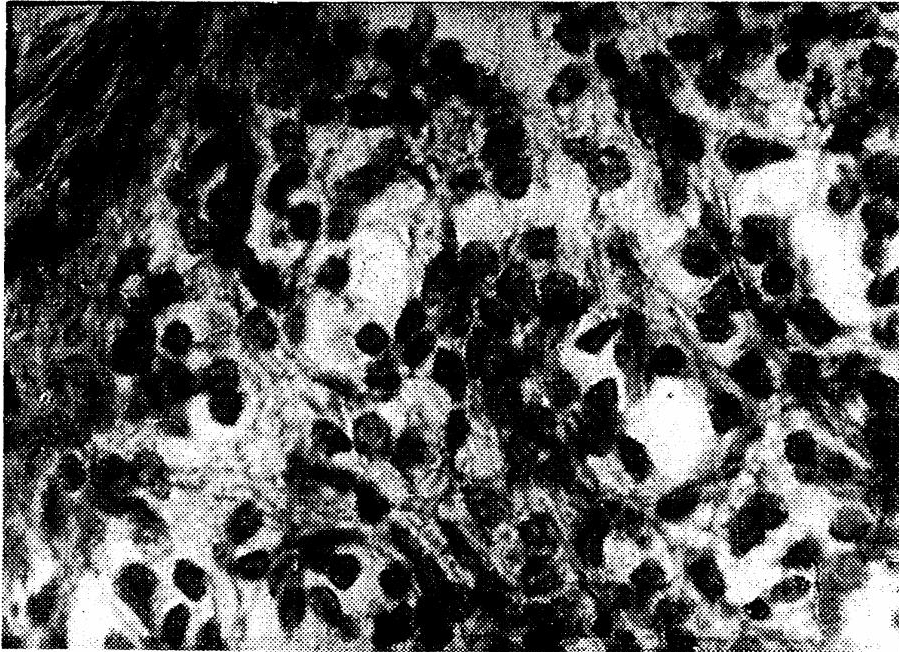
Джерела інформації:

1. Основные лекарственные средства для противоопухолевой терапии: выводы и рекомендации совещания ВОЗ//Бюл.ВОЗ.-1985.-Т.63,№6.- С.20-24.

2. Патент України № 15070, А61 К 31/185.35/78. Бюл. № 3. Опубл. 30.06.97



Фіг.1



Фіг.2

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
