



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55032 (13) A

(51) 7 A61N5/10, A61K31/00

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

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) 2002064971

(22) 17 08 2002

(24) 17 03 2003

(46) 17 03 2003, Бюл. №3, 2003 р

(72) Мужичук Олексій Володимирович, Старіков
Володимир Іванович, Афанасьєва Наталія Іванів-
на

(73) Мужичук Олексій Володимирович

(57) 1 Спосіб комбінованого лікування хворих на
рак грудної залози, що включає проведення пере-
доопераційної променевої терапії протягом 5дб з
виконанням через 1-3 дні радикальної мастектоміїгрудної залози та післяопераційної променевої
терапії, який відрізняється тим, що додатково в
післяопераційний період та на тлі післяопераційної
променевої терапії проводять антиоксидантну те-
рапію2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що анти-
оксидантну терапію здійснюють між 14-ю та 17-ю
годинами доби3 Спосіб за п. 1, 2, який відрізняється тим, що як
препарат антиоксидантної терапії використовують
"Амніокор" у сумарній дозі 350 мг

Винахід відноситься до медицини, а саме до онкології, і може бути використаний для лікування хворих на рак грудної залози II стадії

В останні роки у світі спостерігається неухильне зростання кількості хворих на рак грудної залози (РГЗ), дана патологія займає перше місце серед усіх злоякісних новоутворень у жінок, при цьому смертність від цієї хвороби складає 50%. В Україні захворюваність на РГЗ складає 25 випадків на 100000 населення, а смертність більш ніж 50%.

У теперішній час незважаючи на те, що запропоновано більш ніж 6000 варіантів лікування РГЗ, які включають увесь арсенал існуючих протипухлинних методів лікування: хірургічний, променевий, медикаментозний і комбіноване та комплексне лікування застосовується в 70% випадків при лікуванні РГЗ, інвалідизація та смертність залишається високими. Тому пошук нових більш ефективних методів лікування РГЗ є актуальною для спеціалістів - онкологів. Основним і найбільш значущим компонентом комбінованого лікування РГЗ є хірургічний метод, тому що тільки хірургічне лікування дозволяє остаточно верифікувати процес, одержати вичерпну характеристику пухлини, видалити первинний осередок та регіональні метастази.

Відомий класичний варіант радикальної мастектомії за Холстедом, який передбачає моноблочне видалення грудної залози великого та малого

м'язів з клітковиною і лімфовузлами підключичної, пахової, та підлопаткової областей (КІ Кульчицький та співавт. Оперативна хірургія і топографічна анатомія - К. Вища школа, 1994, - С. 238-242). Недоліками цього способу є ускладнення: лімфостаз (60-70%), контрактура плечового суглобу (30%). Відомий комбінований спосіб лікування РГЗ, який включає радикальну мастектомію та післяопераційну променеву та хіміотерапію (пат. № 23288 U A, МІЖ^С А61В17/00 Спосіб радикальної мастектомії - заявник Національний медичний університет ім. Акад. О.О. Богомольця). Спосіб передбачає моноблочне видалення грудної залози із власною фасцією, малий грудний м'яз і клітковину підключичної, міжм'язової пахової і підлопаткової ділянок, післяопераційний курс променевої терапії та хіміотерапії (ЦМФ). Використання відомого способу дозволило зменшити частоту лімфостазів до 2%, ускладнень у вигляді сером у ранньому післяопераційному періоді до 10%. Однак, відомому способу притаманні недоліки, які обмежують обсяг його використання у практиці. Це перш за все, виражені ознаки променевої реакції, які проявляються втратою апетиту, порушенням сну, слабкістю, підвищеною втомлюваністю, що обумовлено пригніченням імунітету, авітамінозом. Для ліквідування променевих реакцій припиняють променеву терапію та призначають препарати для їх ліквідації, що призводить до збільшення термінів

(13) A
(11) 55032
(19) UA

лікування, знижує його ефективність. А результати лікування не задовольняють клініцистів.

Відомий спосіб комбінованого лікування РГЗ I-II стадії шляхом проведення передопераційної променевої терапії протягом 5 днів з виконанням через 1-3 дні радикальної мастектомії грудної залози (В.С. Даценко. Лучевая терапия, ее место и роль в комплексном лечении больных раком молочной железы - Автореф. дисс. д-ра мед. наук - М. -1981 -25с.) Спосіб забезпечує 2-х річне виживання у 88% випадків, зниження кількості ускладнень. Але такий ступінь 2-х річного виживання та наявність післяопераційних ускладнень не задовольняє онкологів. Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю та досягаемому ефекту є спосіб комбінованого лікування хворих на рак грудної залози, що включає проведення передопераційної променевої терапії протягом 5 днів з виконанням через 1-3 дні радикальної мастектомії грудної залози та післяопераційної променевої терапії (пат. № 21694 UK, МКЖ⁸ А6Ш5/10, Спосіб лікування хворих на рак молочної залози I - II стадій - заявник Харківський НДІ медичної радіології, - заявка № 95114773, заявлено 02.11.95, опубліковано 30.04.98).

Впровадження відомого способу дозволило декілька зменшити променеве навантаження, забезпечити 100% 2-річне виживання, виключити післяопераційні функціональні порушення.

До недоліків відомого способу слід віднести той факт, що під час проведення лікувальних заходів хворі почували себе незадовільно, відмічалася наявність виражених променевих реакцій: втрата апетиту, порушення сну, слабкість, втомированість. Це призводило до припинення курсу лікування для подолання променевих реакцій, після чого лікування продовжувалось згідно до обраного алгоритму. Але термін лікування подовжувався, кількість необхідних для лікування медикаментозних заходів збільшувалася, що негативно сказувалося на вартості лікування. Крім того, після закінчення лікування хворі не завжди могли повернутися до активного життя. Ці недоліки спонукають на пошук нових підходів до лікування. Дослідження останніх років показали, що важливу роль в життєдіяльності організму має стан окислотно-антиоксидантної системи. Продукти вільнорадикального окислення, які у нормі підтримуються в незначній кількості, приймають участь в регуляції проникливості клітинних мембран. Низький рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у тканинах нормально функціонуючого організму підтримується інгібіторами вільнорадикального окислення - антиокислювачами, для яких направлена на видалення потенційно небезпечних сполук, які мають великий деструктивний потенціал. У хворих на РГЗ спостерігаються зміни в інтенсивності ПОЛ. В процесі комбінованого лікування РГЗ відбуваються додаткові зміни в інтенсивності ПОЛ, які пов'язані, як з видаленням самої пухлини, так і з впливом променевої терапії. Такі зміни призводять до активізації стрес-реалізуючих систем, погіршенню результатів лікування хворих на РГЗ.

В основу винаходу поставлено завдання розробити спосіб комбінованого лікування хворих на рак грудної залози, в якому нормалізація системи

регуляції ПОЛ, яка представлена антиоксидантами, що гальмують накопичення перекисів, гідроперекисів, дозволить припинити додатковий негативний вплив протипухлинного лікування на організм хворого. Це надасть змогу покращити результати лікування, скоротити його терміни, знизити вартість, повернути жінку до активного життя.

Поставлене завдання вирішується таким чином у відомому способі комбінованого лікування хворих на рак грудної залози, що включає проведення передопераційної променевої терапії протягом 5 днів з виконанням через 1-3 дні радикальної мастектомії грудної залози та післяопераційної променевої терапії, додатково проводять антиоксидантну терапію в післяопераційний період та на тлі післяопераційної променевої терапії, при цьому антиоксидантну терапію здійснюють між 14-ю та 17-ю годинами доби, а як препарат антиоксидантної терапії використовують "Амніокор", який призначають у сумарній дозі 350мг. Додаткове введення в комплекс лікувальних заходів антиоксидантної терапії забезпечує послаблення активізації стрес-реалізуючих систем. Проведення антиоксидантної терапії після радикальної мастектомії та на тлі післяпроменевої терапії обумовлено тим, що саме ці елементи комплексного лікування РГЗ активізують стрес-реалізуючі системи.

Вибір "Амніокора", як препарату антиоксидантної терапії обумовлений тим, що в його склад входить комплекс фізіологічно активних речовин, виділених з амніону людини, який сприяє нормалізації концентрацій глутатіоната гаптоглобіна, активності антиоксидантних ферментів - каталази, глутатіонпероксидази, церуплазміна, пероксидази, та забезпечує зниження концентрації дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду (див. дані табл. 1). Сумарна доза препарату 350мг, необхідна і достатня для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту. Вибір часу введення препарату обумовлений тим, що в саме цей період відбувається зниження рівня глюкокортикоїдів до мінімуму і організм хворого найбільш сприятливий до ліків, які вводяться. Реалізація усього комплексу суттєвих ознак, які заявляються у винаході, дозволить:

- забезпечити нормалізацію активності антиоксидантних ферментів - каталази, глутатіонпероксидази, церуплазміна, пероксидази, знизити концентрацію дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, нормалізувати вміст глутатіона та гаптоглобіна,

- забезпечити виконання алгоритму лікування без перерв та усунення ускладнень,
- скоротити термін лікування хворого,
- скоротити вартість лікування,
- забезпечити 100% 2-х річне виживання,
- уникнути післяопераційних ускладнень та рецидивів,
- повернути хворих до активного життя.

Спосіб комбінованого лікування хворих на РГЗ, що заявляється, виконували таким чином: лікування починали з передопераційної променевої терапії на апараті Рокус - М, опромінювали грудну залозу фракціями по 5 Гр на протязі 5 днів, щоденно, сумарна осередкова доза складала 25 Гр. Разова осередкова доза на підпихові лімфовузли складала по 4 Гр на протязі 5 днів, щоденно.

во, сумарна осередкова доза складала 20 Гр, через 1-3 дні по закінченню променевої терапії проводили хірургічне лікування в об'ємі радикальної мастектомії за Пейті - Диссоном. По за живленню післяопераційної рани (через 2-2,5 тижня), проводили курс дистанційного опромінення на шляхи регіонального лімфовідтоку фракціями по 2 Гр 5разів на тиждень, щоденно (сумарна осередкова доза складала 40 Гр на кожний лімфокоректор). Починаючи з 3 дня після операції хворі одержували 5 ін'єкцій препарату "Амніокор" у дозі 25мг три рази на тиждень, через день. Під час післяопераційної променевої терапії хворі одержували 9 ін'єкцій. Сумарна доза препарату складала 350мг. Препарат "Амніокор" - комплекс фізіологічне активних речовин з молекулярною масою 1000 - 15000 Д, який випускається у вигляді ліофілізованого порошка в ампулах по 25мг (розроблений Державним науковим центром лікарських засобів та Київським НДІ фармакології та токсикології АМН України). "Амніокор" вводили внутрішньом'язово в період між 14-ю та 17-ю годинами доби. Під час лікування проводили моніторинг стану перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної активності ферментів.

Нижче наведено приклади практичної реалізації способу лікування, що заявляється.

Приклад 1. Хвора Деменкова Т.В., 1958 р.н. Історія хвороби №25915. Надійшла до онкохірургічного відділення ІМП АМН України 15.11.1999р з діагнозом рак правої грудної залози - T₂N₁M₀ (ПГЗ № 11016-27).

Показники оксидантного та антиоксидантного статусу хворої до лікування:

- дієнові кон'югати - 26,12мМ/л,
- малоновий діальдегід - 4,04мкМ/л,
- глутатіон - 18,83мг%,
- гаптоглобін - 2,32г/л,
- церуплазмін - 88,14 ед екстинції,
- пероксидаза - 26,14 ум од, с,
- глутатіонпероксидаза - 18,81ммоль глутатіон/мл ер,
- каталаза - 35,14мккат/л.

Проведено лікування згідно до способу, що заявляється. Передопераційну променеву терапію проводили з 10.11.1999 по 16.11.1999р, операцію - 16.11.1999р. Після передопераційної променевої терапії та радикальної мастектомії скаржилася на болі у зоні післяопераційної рани, загальну слабкість. Показники оксидантного та антиоксидантного статусу хворої на 3-4 добу після проведеного хірургічного лікування:

- дієнові кон'югати - 23,29мМ/л,
- малоновий діальдегід - 3,49мкМ/л,
- глутатіон - 16,24мг%,
- гаптоглобін - 1,99г/л,
- церуплазмін - 78,23 ед екстинції,
- пероксидаза - 33,76 ум од, с,
- глутатіонпероксидаза - 17,16 ммоль глутатіон/мл ер,
- каталаза - 22,75мккат/л.

Антиоксидантну терапію проводили з 19.11.1999р.

Операційна рана загоїлась на 13 добу, після операційну променеву терапію почали через 13 днів (з 29.11.1999р до 25.12.1999р) після опера-

ції, стан хворої - задовільний, скарг не пред'являла. Променева терапія була проведена в повному обсязі без перерв, променевих реакцій не спостерігалось. Показники оксидантного та антиоксидантного статусу хворої після променевої терапії:

- дієнові кон'югати - 15,36мМ/л,
- малоновий діальдегід - 3,03мкМ/л,
- глутатіон - 12,66мг%,
- гаптоглобін - 1,76г/л,
- церуплазмін - 70,61 ед екстинції,
- пероксидаза - 42,05 ум од, с,
- глутатіонпероксидаза - 11,81ммоль глутатіон/мл ер,
- каталаза - 25,30мккат/л.

Наприкінці променевої терапії почуття хворої задовільне, скарг на самопочуття не пред'являла, порушень загального стану хворої не виявлено. Контрольне обстеження - 02.07.2001р, скарг не пред'являла. Працює, веде активний образ життя. Приклад 2. Хвора Ясенева Т.І., 1939р.н. Історія хвороби №25975. Надійшла до онкохірургічного відділення ІМП АМН України 23.11.1999р з діагнозом рак правої грудної залози - T₂N₁M₀ (ПГЗ № 11452-62). Показники оксидантного та антиоксидантного статусу хворої до лікування:

- дієнові кон'югати - 25,96мМ/л,
- малоновий діальдегід - 4,02мкМ/л,
- глутатіон - 19,36мг%,
- гаптоглобін - 1,48г/л,
- церуплазмін - 93,81 ед екстинції,
- пероксидаза - 28,48 ум од, с,
- глутатіонпероксидаза - 21,81ммоль глутатіон/мл ер,
- каталаза - 38,08мккат/л.

Проведено лікування згідно до способу, що заявляється. Передопераційну променеву терапію проводили амбулаторно з 18.11.1999 по 24.11.1999р, операцію - 25.11.1999р. Після передопераційної променевої терапії та радикальної мастектомії скаржилася на болі у зоні післяопераційної рани, загальну слабкість. Показники оксидантного та антиоксидантного статусу хворої на 3-4 добу після проведеного хірургічного лікування:

- дієнові кон'югати - 23,15мМ/л,
- малоновий діальдегід - 3,47мкМ/л,
- глутатіон - 16,70мг%,
- гаптоглобін - 1,86г/л,
- церуплазмін - 83,26 ед екстинції,
- пероксидаза - 35,69 ум од, с,
- глутатіонпероксидаза - 19,90ммоль глутатіон/мл ер,
- каталаза - 32,24мккат/л.

Антиоксидантну терапію проводили з 28.11.1999р.

Операційна рана загоїлась на 16 добу, після операційну променеву терапію почали через 18 днів після операції (14.12.1999 - 13.01.2000р), стан хворої - задовільний, скарг не пред'являла.

Променева терапія була проведена в повному обсязі без перерв, променевих реакцій не спостерігалось. Показники оксидантного та антиоксидантного статусу хворої після променевої терапії:

- дієнові кон'югати - 15,26мМ/л,
- малоновий діальдегід - 3,01мкМ/л,
- глутатіон - 13,02мг%,
- гаптоглобін - 1,5г/л,

- церуплазмін - 75,15 ед екстинції,
- пероксидаза - 45,82 ум од , с,
- глутатіонпероксидаза - 13,70 ммоль глут-SH/мл ер,
- каталаза - 27,42 мккат/л

Наприкінці променевої терапії почуття хворої задовільне, скарг на самопочуття не пред'являла, порушень загального стану хворої не виявлено. Для доказу переваг способу комбінованого ліку-

вання РМЗ, що заявляється, перед відомими способами лікування цієї хвороби було проаналізовано результати лікування 156 хворих на РГЗ. Група хворих, яку лікували згідно до способу, що заявляється, складала 109 жінок віком від 35 до 65 років. Група хворих, яку лікували відомим способом (за прототипом) складала 47 жінок за таким же віком. Дані порівняльного аналізу результатів лікування на РГЗ наведено у таблицях 2,3.

Таблиця 1

Характеристика показників оксидантної та антиоксидантної системи при лікуванні хворих на рак грудної залози

Найменування показників	Донори n = 50 M±m p	Група хворих на рак грудної залози n = 109	
		до лікування M±m p	після лікування M±m p
Концентрація у крові ПОЛ			
- дискові кон'югати, мМ/л,	13,61 ± 1,15	28,42 ± 2,30 p<0,001	16,71 ± 1,20 p<0,001
- малоновий діальдегід, мкМ/л	2,64 ± 0,18	4,40 ± 0,21 p<0,001	3,20 ± 0,17 p<0,001
Активність антиоксидантних ферментів			
- церуплазмін, од екстинції,	60,9 ± 3,72	90,51 ± 3,80 p<0,001	72,51 ± 4,61 p<0,001
- пероксидаза, умов од , с,	49,73 ± 2,30	27,61 ± 1,20 p<0,001	44,42 ± 1,51 p<0,001
глутатіонпероксидаза, ммоль Глут-SH/мл ер ,	10,41 ± 0,72	19,63 ± 0,72 p<0,001	12,33 ± 0,65 p<0,001
- каталаза, мккат/л	23,40 ± 1,21	36,40 ± 1,51 p<0,001	26,21 ± 1,35 p<0,001
Концентрація			
- глутатону, мг%,	8,16 ± 0,08	19,50 ± 1,21 p<0,001	13,11 ± 0,75 p<0,001
- гаптоглобіну, г/л	1,22 ± 0,08	2,31 ± 0,26 p<0,001	1,75 ± 0,48 p<0,001

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників оксидантної та антиоксидантної системи при лікуванні хворих на рак грудної залози різними способами

Найменування показників	Спосіб комбінованого лікування раку грудної залози			
	за прототипом n = 47		згідно до способу, що заявляється n = 109	
	до лікування	результат лікування	до лікування	результат лікування
Концентрація у крові ПОЛ				
- дискові кон'югати, мМ/л,	27,32 ± 2,16 p<0,001	19,63 ± 1,83 p<0,001	28,42 ± 2,30 p<0,001	16,71 ± 1,20 p<0,001
- малоновий діальдегід, мкМ/л	4,30 ± 0,21 p<0,001	3,75 ± 0,36 p<0,001	4,40 ± 0,21 p<0,001	3,20 ± 0,17 p<0,001
Активність антиоксидантних ферментів				
- церуплазмін, од екстинції,	88,40 ± 5,63 p<0,001	86,23 ± 3,90 p<0,001	90,51 ± 3,80 p<0,001	72,51 ± 4,61 p<0,001
- пероксидаза, умов од , с,	24,51 ± 1,40 p<0,001	31,61 ± 1,70 p<0,001	27,61 ± 1,20 p<0,001	44,42 ± 1,51 p<0,001
глутатіонпероксидаза, ммоль Глут-SH/мл ер ,	18,30 ± 1,21 p<0,001	17,80 ± 1,45 p<0,001	19,63 ± 0,72 p<0,001	12,33 ± 0,65 p<0,001
- каталаза, мккат/л	32,5 ± 2,62 p<0,001	31,90 ± 2,41 p<0,001	36,40 ± 1,51 p<0,001	26,21 ± 1,35 p<0,001
Концентрація				
- глутатону, мг%,	22,60 ± 1,21 p<0,001	15,49 ± 0,90 p<0,001	19,50 ± 1,21 p<0,001	13,11 ± 0,75 p<0,001
- гаптоглобіну, г/л	2,8 ± 0,07 p<0,001	2,85 ± 0,25 p<0,001	2,31 ± 0,26 p<0,001	1,75 ± 0,48 p<0,001

Таблиця 3

Порівняльний аналіз результатів комбінованого лікування хворих на рак грудної залози

Найменування показників	Спосіб комбінованого лікування хворих на рак грудної залози	
	за прототипом n = 47	що заявляється n = 109
Терміни лікування, дні	60-75	50-55
Вартість лікування, %	100	80
Дворічне виживання, %	100	100
Післяопераційні ускладнення, %	12	7
Початок післяопераційного опромінювання, доби	18-30	13-18
Характеристика загального стану хворого за шкалою ВООЗ		
0 - активний образ життя (як і до хвороби), %	19,15 ± 5,74	35,78 ± 4,59
1 - може займатися лише легкою працею, %	63,83 ± 7,01	60,55 ± 4,68
2 - працювати не може, %	17,02 ± 5,48	3,67 ± 1,80

Як свідчать наведені у таблицях дані, застосування способу комбінованого лікування РМЗ, що заявляється дозволить

- забезпечити нормалізацію активності антиоксидантних ферментів - каталази, глутатіонпероксидази, церуплазміна, пероксидази, знизити концентрацію дієнових кон'югатів, малонового діальдегіда, нормалізувати вміст глутатіона та гаптоглобіна,

- забезпечити виконання алгоритму лікування

без перерв на усунення ускладнень,

- скоротити термін лікування хворого,
- скоротити вартість лікування,
- забезпечити 100% 2-х річне виживання,
- уникнути післяопераційних ускладнень та рецидивів,
- скоротити термін між операцією та початком післяопераційної променевої терапії,
- повернути хворих до активного життя