



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75858** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61M 5/14**  
**A61K 35/12**  
**A61K 45/06 (2006.01)**  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОЇ РЕГІОНАРНОЇ ХРОНОМЕТРОВАНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН**

1

(21) а200512622  
(22) 27.12.2005  
(24) 15.05.2006  
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.  
(72) Гладкий Олександр Володимирович, Гладка Любов Юр'ївна, Ніколаєнко Олександр Миколайович, Пасічний Сергій Віталійович  
(73) Гладкий Олександр Володимирович  
(56) RU, C1, 2 195 183, 27.12.2002  
RU, C1, 2 139 113, 10.10.1999  
RU, C1, 2 201 260, 27.03.2003  
Черный В.А. и др. : "Регионарная химиотерапия в лечении больных раком поджелудочной железы", ОНКОЛОГИЯ, 2002, Т. 4, № 4  
(57) Спосіб комплексної регіонарної хронометрованої хіміотерапії злоякісних пухлин, який **відрізняється** тим, що:

2

а) за 1-3 дні до початку хіміотерапії пацієнта переводять на харчування збалансованою сумішшю, вибраною з "Pentamen" та "Cimutren", яке продовжується протягом всього курсу хіміотерапії та припиняється на 2-3 день після її закінчення;  
б) внутрішньоартеріально вводять цитостатик та через 20-40 хв. від початку інфузії цитостатику синхронно з ним внутрішньовенно вводять Ербісол, подачу якого припиняють одночасно з подачею цитостатику або на 45-60 хв. пізніше, якщо цитостатик має ефект післядії;  
с) за потреби здійснюється контрольоване пацієнтом введення препаратів комфорту - анагезуючих та/або протиблювотних засобів.

Винахід відноситься до медицини, а саме до хіміотерапії злоякісних пухлин і може бути застосований в онкологічних та терапевтичних закладах для лікування хворих на рак різної локалізації.

Відомі різні способи введення протипухлинних препаратів, такі як пероральний, внутрішньом'язевий, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньопухлинний, ендолімфатичний або через артеріо-артеріальний шунт [Переводчикова І.І. Клиническая химиотерапия опухолевых заболеваний. М.: 1976].

Відомі технічні та методичні рішення лікування злоякісних пухлин не забезпечують корекцію процесів метаболізму та імунологічного статусу для адекватної та коректної переносимості високих доз протипухлинних препаратів, не виключають їх токсичність, не відповідають поняттю реабілітації після закінчення лікування.

Відомий спосіб зниження токсичності хіміопрепаратів шляхом отримання гепаринизованої аутоплазми, з якої після замороження вилучають кріопреципитат та реінфузують

хворому, що знижує, за даними авторів, частоту і виразність токсичних реакцій [патент Росії №2201260, кл. А61М 1/38, опубл. 27.03.2003]. Однак цей спосіб не вирішує питання порушень обмінних процесів та імунітету, а також подальшої реабілітації пацієнтів в найближчий період після хіміотерапії.

Відомий спосіб хіміотерапії злоякісних пухлин, який здійснюється шляхом пролонгованої внутрішньовенної інфузії протипухлинних хіміопрепаратів за допомогою дозатора лікарських речовин [патент Росії №2012337, кл. А61К 31/505, А61К 33/24, опубл. 15.05.1994]. Дозатор з програмним керуванням забезпечує введення дози препарату в різний час доби з перемінною швидкістю. Спосіб дозволяє знизити токсичність препарату, але не передбачає синхронне введення препаратів супроводу для підсилення основної дії та корекцію можливих побічних дій. Крім того, не здійснюється адресна доставка хіміопрепаратів до мішені,

Найбільш близьким є спосіб регіональної

(13) **C2**

(11) **75858**

(19) **UA**

хіміотерапії шляхом внутрішньосудинного введення лікарських препаратів, що передбачає встановлення артеріо-артеріального шунта, в який шляхом періодичних пункцій здійснюють введення лікарських засобів [патент Росії №2195183, кл. А61В 17/00, А61К 45/00, опубл. 27.12.2002]. Але при застосуванні способу не проводиться урахування та відновлення метаболічних процесів та імунного статусу, не використовуються гепатопротектори, які знижують токсичну дію хіміопрепаратів на здорові тканини. А головне, препарати вводяться без урахування їх фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей та відповідно не синхронізовані відносно введення препаратів супроводу.

Метою винаходу є науково обґрунтоване удосконалення хіміотерапії хворих на рак в залежності від стану шлунково-кишкового стану, втрати ваги, порушень метаболізму та проявів атеросклерозу судин, що дозволяє уникнути проявів токсичної дії цитостатиків на організм, зменшити курсову дозу препаратів супроводу, досягнути відновлення метаболічних процесів і покращення імунного статусу у хворих в найближчий термін після хіміотерапії.

Важливим компонентом інтенсивної терапії онкологічних хворих є відновлення і підтримка білково-енергетичного балансу, порушення якого обумовлене раковою пухлиною, стресовою ситуацією операційно-анестезіологічної допомоги і впливом як на організм, так і безпосередньо на пухлину хіміопрепаратів в найближчому періоді лікування.

Крім того прогресуюча втрата маси тіла у онкологічних хворих є однією з найактуальніших проблем, бо зниження маси тіла на 10% призводить до збільшення кількості післяопераційних ускладнень і смертності хворих в декілька разів.

Атеросклероз - системне захворювання з ураженням артерій середнього і великого діаметру. В місці атеросклеротичного ураження у вигляді жирових полосок спостерігається стоншення артеріальної стінки обумовлене дією прозапальних агентів, яке протікає безсимптомно. Трансформація жирових полосок в атеросклеротичну бляшку залежить від інтенсивності запальних процесів, міграції із медії гладком'язевих клітин, які беруть участь у формуванні захисної фіброзної покривки атеросклеротичної бляшки. Ремодельовання бляшки і стан геодинаміки в судинах контролюється методом ультразвукової діагностики з доплерівським дослідженням. Процес ре модулювання бляшки можливий під час хіміотерапії. Таким чином при внутрішньоартеріальній хіміотерапії необхідно проводити корекцію спрямовану на проєктивну дію, на стан судин та стабільність проявів атеросклерозу.

Дослідження останніх років показали, що кишечник відіграє центральну роль в патогенезі метаболічних зсувів при критичних станах, а внутрішньоартеріальну хіміотерапію необхідно розглядати як саме такий стан. Якщо епітеліоцити позбавлені притоку харчових речовин, то знижується активність репродукції і міграції клітин, а також синтез ДНК і бар'єрна функція кишечника.

Для того, щоб при хіміотерапії не виникали диспептичні розлади, не виникала потреба в додатковій електролітичній корекції і для забезпечення відповідної калорійності необхідним є застосування придатного харчування.

Тому одним із аспектів даного винаходу є застосування хіміопрепаратів на тлі збалансованого харчування для підвищення ефективності протипухлинної терапії. Саме такий підхід до проведення регіональної хіміотерапії є більш фізіологічно та патогенетично обґрунтованим. Придатними для цього є живильні суміші "Pentamen" та "Clinutren". Вони містять гідролізовані олігопептиди, середньо ланцюгові тригліцериди, жирні кислоти, мальтодекстрин, збалансований вітамінно-мінеральний комплекс і не потребують додаткового застосування ферментних препаратів. Застосування цих сумішей призводить до поліпшення засвоєння нутрієнтів, підвищення функціональної активності кишки та імунотерапії, і в решті решт, до зменшення ускладнень і швидкого відновлення гомеостазу після проведеної хіміотерапії.

Згідно з винаходом за 1-3 дні до проведення регіональної хіміотерапії хворого переводять на харчування вказаними сумішами, яке продовжується під час всього курсу хіміотерапії та припиняється на 2-3 день після її закінчення, після чого до раціону пацієнта поступово вводять звичайну їжу.

Іншим аспектом даного винаходу є застосування Ербісолу (патенти України №№ 2163, 2164) як препарату супроводу та реабілітації при хронометрованій хіміотерапії злоякісних пухлин. Він сприяє нормалізації імунного статусу за рахунок активізації Т-лімфоцитів, причому і Т-хелперів, і Т-кілерів, і Т-супресорів, що сприяє відновленню специфічного клітинного імунітету. Крім того, Ербісол суттєво активізує макрофаги та природні N-кілери неспецифічного імунітету, індукуює синтез інтерферону і фактора некрозу пухлин, що призводить до пригнічення росту і метастазування злоякісних пухлин. Ербісол активізує внутрішні системи організму в цілому і системи, що контролюють внутрішню сталість організму, зокрема імунну систему. Він впливає лише на хворий орган і залишається практично інертним для здорових, тобто не викликає лікарських отруєнь у разі передозування або тривалого використання, а тому може застосовуватись як профілактичний засіб. Вводять Ербісол синхронно з цитостатиками.

Ще одним аспектом винаходу є активна участь пацієнта в проведенні терапії - це кероване знеболення під час проведення лікування (Patient-Controlled Analgesia - PCA): при потребі пацієнт через інфузомат самостійно подає протиблювотний (осітрон, новобан) або знеболюючий засіб (опіюїди, кеторолак) і припиняє його подачу після усунення симптомів. Це дозволяє скоротити об'єм знеболюючих препаратів на 35-50%, а протиблювотних - на 40-65%.

Отже, поставлена мета досягається шляхом підготовки до хіміотерапії за допомогою збалансованих харчових сумішей; синхронного введення цитостатиків та препаратів супроводу з урахуванням їх властивостей за допомогою цифрових пе-

ристальтичних помп та шприцевих інфузоматів; контрольованого пацієнтом введення препаратів комфорту (аналгезуючих, протиблювотних препаратів).

Згідно з винаходом спосіб хронометрованої регіональної хіміотерапії злоякісних пухлин проводиться таким чином:

а) за 1-3 дні до початку хіміотерапії пацієнта переводять на харчування збалансованою сумішшю, вибраною з "Pentamen" та "Clinutren", яке продовжується протягом всього курсу хіміотерапії та припиняється на 2-3 день після її закінчення;

б) внутрішньоартеріально вводять цитостатик та через 20-40 хв. синхронно з ним внутрішньовенно вводять Ербісол, подачу якого припиняють одночасно з цитостатиком або на 45-60 хв. пізніше, якщо цитостатик має ефект післядії;

с) за потреби здійснюється контрольоване пацієнтом введення препаратів комфорту - аналгезуючих та/або протиблювотних засобів.

Придатними цитостатиками є препарати платини, доксорубіцину, бласолем, адриобластин, мітоміцин тощо.

Придатними пристроями для внутрішньосудинного введення хіміопрепаратів є перистальтична цифрова помпа "INFUTEK 520", до якої через потрібний кран підключаються цифровий шприцевий інфузомат "MICROPUMP PM-200" для введення Ербісолу та венозний катетер "SEP-14S", через який подаються аналгезуючі та протиблювотні засоби. Останній має конструкцію, яка дозволяє пацієнту самостійно починати та припиняти їх подання. Ці пристрої забезпечують адресну доставку препаратів, дозволяють підтримувати постійну дозу їх введення з досягненням високих концентрацій в мішені.

Винахід може бути проілюстрований такими прикладами.

Приклад 1. Профіль хронометрованого введення препаратів платини.

Профіль введення препаратів платини починається з внутрішньоартеріального введення розчину зазначеного препарату в концентрації 50-70 мг на 500 мл фізіологічного розчину з подальшим введенням через 30-45 хв. внутрішньовенно розчину Ербісолу (6-8 мл Ербісолу доведені до об'єму 20 мл фізіологічним розчином). Вказаний розчин препарату платини вводиться протягом 5-6 годин. Розчин Ербісолу продовжує вводитись самостійно ще 45-60 хв. після закінчення введення платини, що обумовлено наявністю симптомів післядії препаратів платини.

Одну ампулу протиблювотного препарату (осітрон, новобан) доводять фізіологічним розчином до об'єму 20 мл. Він вводиться за потребою самим пацієнтом.

Приклад 2. Профіль хронометрованого введення доксорубіцину.

50-60 мг доксорубіцину розчиняють в 500 мл фізіологічного розчину і цей розчин вводять внутрішньоартеріально протягом 5-6 годин. Через 20-30 хв. внутрішньовенно вводиться Ербісол у фізіологічному розчині (6 мл Ербісолу і 14 мл фізіологічного розчину). Інфузія обох препаратів припиняється одночасно, оскільки у доксорубіцину

відсутній ефект післядії.

Розчин протиблювотних препаратів застосовувався за бажанням пацієнта як і в Прикладі 1.

Приклад 3. Клінічне застосування способу хіміотерапії злоякісних пухлин за винаходом.

Здійснювалось лікування 68 онкологічних хворих із застосуванням способу комплексної регіональної хронометрованої хіміотерапії за винаходом в перед - та післяопераційному періодах.

Контрольна група складала 40 пацієнтів з відповідними до основної групи локалізаціями ураження пухлинним процесом, що приймали терапію тим самим цитостатиком (архівні дані).

В дослідній групі за 1-3 дні пацієнтів переводили на харчові збалансовані суміші "Pentamen" або "Clinutren" залежно від стану шлунково-кишкового тракту. Таке харчування продовжувалось під час всього курсу хіміотерапії та припинялося на 2-3 день після її закінчення, після чого до раціону пацієнта поступово вводилась звичайна їжа.

Хронометроване введення доксорубіцину та препаратів супроводу проводилось як в Прикладі 2.

Використання в дослідній групі збалансованої харчової суміші на етапах підготовки, проведення регіональної хіміотерапії та в найближчі дні реабілітації дозволило уникнути негативних наслідків після проведення контрастної рентгеноангіографії незалежно від дози та виду контрастної речовини, всі пацієнти без диспепсичних ускладнень та додаткової електролітної корекції перейшли на звичайне харчування.

В контрольній групі побічні наслідки рентгеноконтрастного дослідження спостерігалися у 3-7% пацієнтів, 10-12% пацієнтів скаржилися на функціональні розлади кишково-шлункового тракту та у 5% необхідно було проводити медикаментозну терапію, а у 7% проводилась корекція сечовиділення.

Використання Ербісолу як препарату супроводу дало змогу в контрольній групі уникнути проявів токсичної дії доксорубіцину на організм, а поодинокі прояви у вигляді важкості в правому підбер'ї, помірних больових відчуттів в епігастрії, як наслідків подразнення підшлункової залози, медикаментозного гастродуоденіту, не потребували суттєвої медикаментозної корекції.

В контрольній групі прояви токсичної дії цитостатика встановлено у 12-15% пацієнтів.

Використання цифрових інфузоматів дало змогу коректно і динамічно стабільно вводити цитостатики та вчасно і дозовано - препарати супроводу та корекції, а також уможливити активну участь самого пацієнта в проведенні терапії, що мало наслідком значне зниження застосування знеболюючих та протиблювотних препаратів.

Запропонований тут спосіб комплексної регіональної хронометрованої хіміотерапії злоякісних пухлин піднімає сучасне лікування онкологічних хворих на вищій щабель якості і комфортності, дозволяє провести його з урахуванням властивостей хіміопрепаратів, своєчасно досягти максимального терапевтичного ефекту від препаратів супроводу, обґрунтовано і своєчасно уникнути побічних дій, уможливорює заміну деяких

курсів хіміотерапії на курси імунотерапії та корекції.

