(19) UA (11) 60 192 (13) A

(51)МПК 7 A 61B 5/00

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ДЕКЛАРАЦИОННОМУ ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2003021751, 27.02.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.09.2003

(46) Дата публикации: 15.09.2003

(72) Изобретатель:
Мечев Дмитрий Сергеевич, UA,
Крушинский Николай Витальевич, UA,
Полякова Нина Ивановна, UA,
Щербина Олег Владимирович, UA

(73) Патентовладелец:
КИЕВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМ. П. ШУПИКА, UA

(54) СПОСОБ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В СКЕЛЕТ

(57) Реферат:

Способ сочетанной терапии больных раком предстательной железы с множественными метастазами в скелет включает в себя назначение медикаментозной терапии. Дополнительно назначают радионуклидную терапию в два этапа. На первом этапе применяют радиофармпрепарат ^{32}P в форме двухзамещенного фосфата натрия ($Na_2H^{32}PO_4$), сначала активностью 200-225 МБк перорально, через 7 дней повторно 200-225 МБк, а затем на втором этапе лечения через 4,5 месяца назначают ^{89}Sr-хлорид внутривенно активностью 150 МБк. Причем на обоих этапах лечения за 15 минут до приема каждой лечебной активности радиофармпрепарата больному вводят внутривенно 500 мг этиола.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 9, 15.09.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 60192 A

UA 60192 A

(19) **UA** (11) **60 192** (13) **A**

(51) Int. Cl.[7] **A 61B 5/00**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF DECLARATIVE PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: **2003021751, 27.02.2003**

(24) Effective date for property rights: **15.09.2003**

(46) Publication date: **15.09.2003**

(72) Inventor:
Mechev Dmytro Serhiiovych, UA,
Krushynskyi Mykola Vitaliovych, UA,
Poliakova Nina Ivanivna, UA,
Scherbina Oleh Volodymyrovych, UA

(73) Proprietor:
KYIV P. SHUPYK MEDICAL ACADEMY OF ADVANCED TRAINING, UA

(54) METHOD FOR COMBINED THERAPY FOR TREATING PROSTATE CANCER WITH MULTIPLE BONE METASTASES

(57) Abstract:

The method for the combined therapy for treating the prostate cancer with the multiple bone metastases provides the drug therapy including the radionuclide therapy. At the first stage of the treatment the patients are given ^{32}P in the form of dibasic sodium phosphate ($Na_2H^{32}PO_4$), starting from 200-225 MBq per os with the same activity given once again in 7 days. At the second stage, after 4,5 months of treatment, ^{89}Sr in the form of chloride is given intravenously (150 MBq). Throughout all the radionuclide treatment the intravenous injection of 500 mg Ethyol precedes each dose of radioactive preparation. The radionuclide is given in 15 minutes after Ethyol injection.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 9, 15.09.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 60192 A

UA 60192 A

(19) UA (11) 60 192 (13) A

(51)МПК [7] A 61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2003021751, 27.02.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2003

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.09.2003

(72) Винахідник(и):
Мечев Дмитро Сергійович, UA,
Крушинський Микола Віталійович, UA,
Полякова Ніна Іванівна, UA,
Щербіна Олег Володимирович, UA

(73) Власник(и):
КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.ШУПИКА, UA

(54) СПОСІБ ПОЄДНАНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ З МНОЖИННИМИ МЕТАСТАЗАМИ В СКЕЛЕТ

(57) Реферат:

Спосіб поєднаної терапії хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет включає призначення медикаментозної терапії. Додатково призначають радіонуклідну терапію в два етапи, причому на першому етапі використовують радіофармпрепарат ^{32}P у формі двозаміщеного фосфату натрію ($Na_2H^{32}PO_4$), спочатку активністю 200-225 МБк перорально, через 7 днів повторно 200-225 МБк, а потім, на другому етапі лікування через 4,5 місяці призначають ^{89}Sr-хлорид внутрішньовенно активністю 150 МБк, причому на обох етапах лікування за 15 хвилин до прийому кожної лікувальної активності радіофармпрепарату хворому вводять внутрішньовенно 500 мг етіолу.

UA 60192 A

UA 60192 A

Опис винаходу

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до онкології з застосуванням радіонуклідної терапії.

Відомий спосіб лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет, який включає: ендокринну терапію (стероїдні (андрокур) та нестероїдні (касодекс) антиандрогени, агоністи рилізинг-гормону лютеінізуючого гормону (золадекс)). Андрокур (ципротерона ацетат) призначають по 50мг (1 таблетці) 2 рази на день на протязі 3,5 місяців хворим, яким попередньо виконана двобічна орхіектомія або призначено лікування агоністами рилізинг-гормону лютеінізуючого гормону; в самостійному варіанті лікування здійснюється шляхом призначення по 100мг (2 таблетки) 2 рази на день на протязі 3,5 місяців. Касодекс (бікалутамід) призначають по 50 мг (1 таблетка) 1 раз на день на протязі 6 місяців (при лікуванні хворих, яким попередньо виконана двобічна орхіектомія або призначено лікування агоністами рилізинг-гормону лютеінізуючого гормону; в самостійному варіанті лікування здійснюється шляхом призначення по 150мг препарату один раз на день). Золадекс вводять підшкірне в передню черевну стінку в дозі 3,6 мг один раз в 4 тижні або в дозі 10,8мг один раз в 12 тижнів (Возианов А.Ф., Резников А.Г., Клименко И.А. Эндокринная терапия рака предстательной железы. - К.: Наукова думка, 1999. -280с.).

Недоліком даного способу є те, що ендокринна терапія неефективна при розвитку у хворих гормонорезистентності. Крім того, вищевказані препарати не призводять до загибелі пухлинних клітин в метастатичних осередках, тому в недостатній мірі уповільнюють прогресування кісткових метастазів.

Відомий спосіб лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет, який включає призначення препарату з групи бісфосфонатів бонефосу (клодронату). Бонефос (клодронат натрію) призначають по 5,0мл 6% розчину внутрішньовенне капельно в 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози - 5 днів; потім по 800мг (2 капсули) 2 рази на день (сумарно в день 1600мг) - 100 днів (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2000. -Т.2. -С.449).

Недоліком даного способу є те, що препарат не призводить до загибелі пухлинних клітин в метастатичних осередках, тому в недостатній мірі уповільнює прогресування кісткових метастазів.

Відомий спосіб лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет, який включає призначення препарату з групи бісфосфонатів зомети (золендронової кислоти). Зомету (золендронову кислоту) призначають по 4мг внутрішньовенне капельно в 50мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз в місяць; на курс лікування - 6 введень препарату (Энциклопедия лекарств (10-й выпуск). - М.: Рациональная фармакотерапия, 2003. -С.322).

Недоліком даного способу є те, що препарат не призводять до загибелі пухлинних клітин в метастатичних осередках, тому в недостатній мірі уповільнює прогресування кісткових метастазів.

Задачею заявляємого винаходу є підвищення ефективності лікування на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет за рахунок ефективної комбінації радіофармпрепаратів з тропністю до кісткових метастазів, ендокринної терапії та бісфосфонатів.

Задача досягається тим, що хворим додатково призначають радіонуклідну терапію в два етапи, причому на першому етапі використовують радіофармпрепарат ^{32}P у формі двозаміщеного фосфату натрію ($Na_2H^{32}PO_4$), спочатку активністю 200-225 МБк перорально, через 7 днів повторно 200-225МБк, а потім, на другому етапі лікування через 4,5 місяці призначають ^{89}Sr-хлорид внутрішньовенно активністю 150МБк, причому на обох етапах лікування за 15 хвилин до прийому кожної лікувальної активності радіофармпрепарату хворому вводять внутрішньовенне 500мг етіолу (аміфостину), а при наявності вираженого локального больового синдрому на locus minoris resistentia у кістках проводять додатково до радіонуклідного впливу курс телегамматерапії в сумарній дозі 30-35Гр (15-20 сеансів, лікувальними фракціями по 2-3Гр).

Заявляємий спосіб виконується наступним чином. Спосіб включає в себе 2 етапи поєднаного радіонуклідно-медикаментозного впливу на хворого загальною тривалістю близько 11 місяців. На I етапі проводять радіонуклідно-медикаментозну терапію з використанням радіофармпрепарата ^{32}P у формі двозаміщеного фосфату натрію ($Na_2H^{32}PO_4$). Сумарна активність радіофармпрепарату складає 400-450 МБк, його вводять перорально у два прийоми з інтервалом у 7 днів, разова активність становить 200-225 МБк. За 15 хвилин до прийому кожної лікувальної активності ^{32}P, з метою селективного захисту здорових тканин від цитотоксичної дії іонізуючого випромінювання, хворому вводять внутрішньовенне 500 мг етіолу (аміфостину). При наявності вираженого локального больового синдрому, на locus minoris resistentia у кістках проводять додатково до радіонуклідного впливу курс телегамматерапії в сумарній дозі 30-35Гр (15-20 сеансів, лікувальними фракціями по 2-3Гр). Медикаментозна терапія: андрокур (ципротерона ацетат) - по 50мг (1 таблетці) 2 рази на день - 3,5 місяця; бонефос (клодронат натрію) - по 5,0мл 6% розчину внутрішньовенно капельно в 500мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози - 5 днів; потім по 800мг (2 капсули) 2 рази на день (сумарно в день 1600 мг) - 100 днів. Тривалість I етапу лікування складає близько 4,5 місяців. На II етапі проводять радіонуклідно-медикаментозну терапію з використанням радіофармпрепарата ^{89}Sr у формі стронцію хлориду. Сумарна активність радіофармпрепарата складає 150МБк. Всю активність ^{89}Sr (150МБк) хворому вводять внутрішньовенне одномоментно. За 15 хвилин до прийому лікувальної активності ^{89}Sr, з метою селективного захисту здорових тканин від цитотоксичної дії іонізуючого випромінювання, хворому вводять внутрішньовенне 500 мг етіолу (аміфостину). При наявності вираженого локального больового синдрому, на locus mmons resistentia у кістках проводять додатково до радіонуклідного впливу курс телегамматерапії в сумарній дозі 30-35Гр (15-20 сеансів, лікувальними фракціями по 2-3Гр).

UA 60192 A

Медикаментозна терапія: касодекс (бікалутамід) - по 50мг (1 таблетка) 1 раз на день - 6 місяців (при лікуванні хворих, яким попередньо виконана двобічна орхіектомія); кальцемін - по 1 таблетці 2 рази на день - 6 місяців; зомета (золендронова кислота) - по 4мг внутрішньовенне капельно в 50мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз в місяць; на курс лікування - 6 введень препарату. Тривалість II етапу лікування складає близько 6,5 місяців. Перед кожним етапом радіонуклідно-медикаментозної терапії хворим проводять комплекс обов'язкових лабораторних і спеціальних діагностичних досліджень, що включають в себе: аналіз крові (загальний+визначення рівня кальцію), остеосцинтиграфію, рентгенографію органів грудної порожнини, ультразвукову діагностику органів черевної порожнини.

Прикладом конкретного застосування способу можуть служити історії хвороб №3166 та 8292. Хворий С., (історія хвороби №3166), 1946р.н., був госпіталізований у відділення відкритих ізотопів Київської міської онкологічної лікарні 7.03.2002 р. Діагноз: рак передміхурової залози, стан після двобічної орхіектомії (24.01.2002), множинні метастази в сідничні та лобкові кістки, а також в хребці грудного та поперекового відділів хребта, стадія IV, клінічна група II ($T_2N_0M_1$). Патопстолопчний висновок №21671-72 від 19.10. 2000 р. -аденокарцинома. За час перебування у відділенні хворий С. Одержав 438,8 МБк ^{32}P, а також курс телегамматерапії на 8-12 грудні хребці і на праву половину кісток тазу (30Гр). Кожному прийому ^{32}P передувало введення внутрішньовенне за 15 хвилин 500 мг етіолу. Аналізи крові (в динаміці): 6.03.2002 - гемоглобін - 101г/л, лейкоцити - $6,4x10^9$/л, швидкість осідання еритроцитів - 54мм/год; 13.03.2002 - гемоглобін - 101г/л, лейкоцити - $4,5x10^9$/л, швидкість осідання еритроцитів - 36мм/год; 20.03 2002 - гемоглобін - 101 г/л, лейкоцити - $4,3x10^9$/л, швидкість осідання еритроцитів - 29мм/год; 26.03.2002 - гемоглобін - 108г/л, лейкоцити - $5,1x10^9$/л, швидкість осідання еритроцитів - 25мм/год. Хворого було виписано додому у задовільному стані для продовження медикаментозної терапії (андрокур, бонефос) амбулаторно. Вдруге хворого С. було госпіталізовано у відділення відкритих ізотопів 25.06.2002р. (історія хвороби №8292). Діагноз: рак передміхурової залози, стан після двобічної орхіектомії (24.01.2002), множинні метастази в кістки, стадія IV, клінічна група II ($T_2N_0M_1$). За час перебування у відділенні хворий С. одержав 150МБк ^{89}Sr, а також курс телегамматерапії на праву та ліву сідничні кістки (30Гр). Прийому ^{89}Sr передувало введення внутрішньовенне за 15 хвилин 500мг етіолу. Аналізи крові (в динаміці): 25.06.2002 - гемоглобін - 119г/л, лейкоцити - $4,6x10^9$/л, швидкість осідання еритроцитів - 28мм/год; 3.07.2002 - гемоглобін - 114г/л, лейкоцити - $5,2x10^9$/л, швидкість осідання еритроцитів - 25мм/год; 10.07.2002 - гемоглобін - 103г/л, лейкоцити - $4,8x10^9$/л, швидкість осідання еритроцитів - 20мм/год; 20.07.2002 - гемоглобін - 112г/л, лейкоцити - $4,2x10^9$/л, швидкість осідання еритроцитів - 18мм/год. Хворого було виписано додому 18.07.2002 у задовільному стані, біль у кістках було повністю куповано, нормалізовано сон та апетит. Амбулаторне хворий продовжив медикаментозну терапію (зомета, касодекс, кальцемін).

Клінічне застосування способу було проведене у радіологічному відділенні відкритих ізотопів Київської міської онкологічної лікарні, яке є базою кафедри радіології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика у 27 хворих.

Таким чином, поєднана радіонуклідно-медикаментозна терапія - найефективніший спосіб системного лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет. Завдяки безпосередньому впливу β - випромінювання на пухлинні клітини, відбувається їх загибель, зниження мітотичної активності, завдяки чому уповільнюється прогресування кісткових метастазів, наступає стабілізація наявних змін, в ряді випадків спостерігається регресія метастазів, що виявляється при проведенні остеосцинтиграфії та магнітно-резонансної томографії. Завдяки ендокринній терапії досягається депривація андрогенної стимуляції пухлинних клітин. Бісфосфонати гальмують активність остеокластів, завдяки чому різко знижується резорбція кісткової тканини. Комлексне застосування цих препаратів призводить до вираженого клінічного ефекту. Результатом лікування є підвищення тривалості та якості життя пацієнтів. У 90% пролікованих хворих спостерігається добрий ефект лікування: відмова від наркотичних і зменшення доз ненаркотичних аналгетиків, підвищення рухової активності, відновлення працездатності. Якість життя за шкалою Карновського зростає з 30-40% до 70-90%.

Формула винаходу

Спосіб поєднаної терапії хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет, який включає призначення медикаментозної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають радіонуклідну терапію в два етапи, причому на першому етапі використовують радіофармпрепарат ^{32}P у формі двозаміщеного фосфату натрію ($Na_2H^{32}PO_4$), спочатку активністю 200-225 МБк перорально, через 7 днів повторно 200-225 МБк, а потім, на другому етапі лікування через 4,5 місяці призначають ^{89}Sr-хлорид внутрішньовенно активністю 150 МБк, причому на обох етапах лікування за 15 хвилин до прийому кожної лікувальної активності радіофармпрепарату хворому вводять внутрішньовенно 500 мг етіолу.

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 9, 15.09.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 60192 A