



(51) МПК
A61K 31/13 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013125929/15, 05.06.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 05.06.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.06.2013

(45) Опубликовано: 27.07.2014 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2143893 C1, 10.01.2000. US 0006299873 B1, 09.10.2001 . ЧИССОВ В.И. и др. "Онкология. Национальное руководство"// М., "Гэотар-Медиа", 2008, с.1013-1035. LIMENTANI SA et al. A phase I trial of surgery, Gliadel wafer implantation, and immediate postoperative carboplatin in combination with radiation therapy for primary anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme//JNeurooncol.2005May;72(3):241-4

Адрес для переписки:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8, ГБУЗ МО МОНИКИ, патентная группа

(72) Автор(ы):

Балканов Андрей Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского) (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения злокачественных опухолей головного мозга в послеоперационном периоде. Для этого за 5-7 дней до начала лучевой терапии назначают мемантин по 10 мг ежедневно, во время лучевой терапии - по 20 мг за 4-6 часов до сеанса облучения. После окончания курса лучевой терапии пациентам в возрасте до 60 лет

назначают прием мемантина по 10 мг в течение 2-3 месяцев ежедневно, пациентам в возрасте 60 и более лет - по 20 мг в течение 5-6 месяцев ежедневно. Способ позволяет повысить качество жизни пациентов в связи с отказом от введения глюкокортикоидов, а также повысить эффективность лечения за счет увеличения толерантности вещества мозга к облучению. 2 пр.

RU 2 524 648 C1

RU 2 524 648 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/13 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013125929/15, 05.06.2013**(24) Effective date for property rights:
05.06.2013

Priority:

(22) Date of filing: **05.06.2013**(45) Date of publication: **27.07.2014** Bull. № 21

Mail address:

**129110, Moskva, ul. Shchepkina, 61/2, korp. 8,
GBUZ MO MONIKI, patentnaja gruppa**

(72) Inventor(s):

Balkanov Andrej Sergeevich (RU)

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe bjudzhetnoe uchrezhdenie
zdravookhraneniya Moskovskoj oblasti
"Moskovskij oblastnoj nauchno-issledovatel'skij
klinicheskij institut im. M.F. Vladimirovskogo"
(GBUZ MO MONIKI im. M.F. Vladimirovskogo)
(RU)**(54) **METHOD OF POST-SURGICAL TREATMENT OF CEREBRAL TUMOUR**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: for the purpose of post-surgical treatment of cerebral tumours, memantine is prescribed in a dose of 10 mg daily for 5-7 days before radiation therapy, and in a dose of 20 mg during radiation therapy 4-6 hours before the radiation session. On completing the course of radiation therapy, memantine is prescribed in patients aged up to 60 years old in a dose of 10 mg

for 2-3 months daily, in patients aged 60 and older in a dose of 20 mg for 5-6 months daily.

EFFECT: method enables providing the higher patients' quality of life with a view to cancellation of glucocorticoids, ensuring higher clinical effectiveness ensured by an increase of the medullary substance to radiation.

2 ex

C 1
8 4 6 4 8
2 5 2 4 2 5
R U

R U
2 5 2 4 6 4 8
C 1

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано при лечении пациентов с опухолью головного мозга.

Злокачественные опухоли головного мозга являются наиболее часто диагностируемой онкопатологией центральной нервной системы. Стандартом лечения таких опухолей является выполнение хирургического удаления опухоли с последующим проведением адьювантной лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования дозы облучения до суммарной дозы не более 60 Гр. Локальный рецидив после такого лечения возникает, как правило, через 12-14 месяцев. Считается, что причиной столь раннего рецидива является отсутствие технической возможности тотального удаления опухоли по причине того, что у нее нет четкой границы с прилегающим интактным веществом мозга или ее локализация в зоне расположения жизненно-важных центров нервной системы, ограничивающая хирургическую активность. Не менее важной причиной рецидива является высокая радиорезистентность резидуальной опухоли, облучение которой в дозе 60 Гр приводит к возникновению только сублетального повреждения формирующих ее клеток. Повышение числа летальных повреждений возможно лишь за счет увеличения суммарной дозы облучения более 60 Гр или разовой дозы облучения. Но применение такого агрессивного режима облучения неизбежно приведет к повреждению вещества мозга, попадающего в мишень облучения, что само по себе может стать причиной гибели пациента. С целью уменьшения негативного влияния облучения на вещество мозга применяются глюкокортикоиды, однако, вызывая целый ряд серьезных побочных эффектов, такое лечение может усугубить и без того тяжелое состояние пациента. В ряде случаев, например у пациентов с сахарным диабетом, применение глюкокортикоидов вообще невозможно, что ставит под сомнение целесообразность проведения адьювантного курса лучевой терапии у таких пациентов и обрекает их на преждевременную кончину.

Известен способ лечения злокачественной опухоли головного мозга, когда во время проведения адьювантной лучевой терапии пациенту назначают введение глюкокортикоидов для уменьшения отека головного мозга, возникающего в результате радиационного повреждения элементов микроциркуляторного русла вещества головного мозга (Cancer Treat Res. -2006. - V.128. - P.7-22. Shaw EG, Robbins M.E.).

Недостатком способа являются глубокие нарушения обмена веществ в организме пациента в ответ на введение глюкокортикоидов, что заметно ухудшает физическое состояние пациентов, вызывает бессонницу, депрессию и в ряде случаев является причиной прерывания курса облучения. Все это крайне негативно сказывается на комфортности и продолжительности жизни таких пациентов. Данный способ лечения невозможно применять у пациентов с сахарным диабетом, так как введение глюкокортикоидов приводило к декомпенсации сахарного диабета, и вместо снижения степени повреждающего действия облучения на головной мозг вызывало обратный эффект - степень радиационного повреждения сосудов у пациентов с сахарным диабетом на фоне введения глюкокортикоидов возрастала, что обуславливало развитие лучевого некроза и гибель пациентов.

Наиболее близким к заявленному является способ лечения злокачественных опухолей головного мозга (Патент РФ №2143893, МПК А61К 31/17, публ. 2000), включающий курс лучевой и лекарственной терапии, предполагающий до и во время проведения адьювантной лучевой терапии пациентам со злокачественной опухолью головного мозга назначать блокатор кальциевых рецепторов. Химиотерапия проводится препаратами нитрозомочевины.

Недостатками способа является то, что использование блокатора кальциевых

рецепторов ограничено у пожилых пациентов с сопутствующей сердечной патологией, а, как наглядно показывает статистика, пожилых пациентов среди тех, кто нуждается в адьювантной лучевой терапии в связи с опухолью головного мозга большинство.

Блокатор кальциевых рецепторов действует в основном на уровне сосудистой стенки головного мозга, в то время как радиационные повреждения возникают как в стенке сосудов, так и в клеточных элементах и стромах вещества мозга. Ограничена возможность применения данного препарата при нарушении мозгового кровообращения, а таковых среди пациентов, которым выполнено хирургическое удаление опухоли, достаточно. Прием препарата прекращается с окончанием лучевой терапии, что неоправданно с точки зрения продолжительности лучевого патоморфоза, возникающего в опухоли и веществе мозга в ответ на облучение.

Задачей предлагаемого способа является устранение вышеуказанных недостатков, повышение эффективности лечения, снижение радиорезистентности резидуальной опухоли за счет повышения ее оксигенации, уменьшение повреждающего воздействия радиации на интактное вещество мозга путем инактивации процессов перекисного окисления, приводящих к оксидантному стрессу, нормализации коагуляционного гомеостаза в сосудах головного мозга, повышение эффективности адьювантной лучевой терапии за счет увеличения разовой и суммарной доз облучения, сокращение сроков проведения лучевой терапии.

Для решения поставленной задачи при проведении курса лучевой и лекарственной терапии предложено в качестве лекарственной терапии назначать пероральный прием мемантина. За 5-7 дней до начала лучевой терапии назначают прием мемантина по 10 мг ежедневно, во время проведения лучевой терапии назначают по 20 мг за 4-6 часов до сеанса облучения. После окончания курса лучевой терапии пациентам в возрасте до 60 лет назначают прием мемантина по 10 мг в течение 2-3 месяцев ежедневно, пациентам в возрасте 60 и более лет, назначают прием мемантина по 20 мг в течение 5-6 месяцев ежедневно.

Возникновение радиационных повреждений микроциркуляторного русла и клеточных элементов мозга приводят к усилению степени отека и гипоксии в зоне облучения, активизации процессов анаэробного гликолиза с последующим избыточным выбросом глутамата и нарушению его обратного захвата. Являясь медиатором возбуждения, глутамат вызывает длительное возбуждение клетки, приводящее к избыточному поступлению в нее ионов кальция с последующим высвобождением протеаз, что приводит к накоплению в клетке гидроперекисей, развитию оксидантного стресса и ее гибели.

Указанные выше процессы приводят также к спазму мозговых сосудов, агрегации тромбоцитов и появлению коагуляционных сдвигов гемостаза, что приводит к повышению гипоксии также и в опухоли и снижает эффективность проводимого лечения.

Назначение мемантина пациентам, у которых планируется проведение адьювантной лучевой терапии, приводит к нормализации проницаемости гематоэнцефалического барьера за счет подавления активности p21, p38/MARK и снижению степени гипоксии мозга, оказывает антиоксидантный эффект, что приводит к отказу от использования глюкокортикоидов, более быстрому восстановлению функций мозга, утраченных в процессе выполнения хирургического вмешательства, дает возможность в более короткие сроки начать облучение. С учетом выраженных радиопротекторных свойств этого препарата в отношении вещества мозга появляется возможность использовать более агрессивные способы лучевой терапии, предусматривающие увеличение как разовой дозы, так и суммарной дозы облучения. С учетом того, что процессы, вызванные

облучением и приводящие к возникновению оксидативного стресса, продолжают действовать и после прекращения адъювантной лучевой терапии, оправдан прием мемантина на этапе наблюдения пациентов после завершения лечения. Причем существенным является то, что следует учитывать степень и глубину радиационных повреждений, а эти показатели более выражены у пожилых пациентов. В этой связи появляется возможность индивидуально определять дозировку и сроки приема мемантина.

Осуществление способа показано на конкретных клинических примерах.

Пример 1.

У пациента Б., 50 лет, выполнено хирургическое удаление опухоли головного мозга. Гистологическое исследование показало, что опухоль является глиобластомой (злокачественная глиома 4 ст. зл.). В послеоперационном периоде пациент продолжал жаловаться на общую слабость, правосторонний гемипарез, у него отмечались когнитивные расстройства, деменция.

Через 2 недели после операции назначен мемантин в дозе 10 мг в сутки и отменен дексаметазон. Состояние пациента значительно улучшилось, через 7 дней после начала лечения мемантином была назначена лучевая терапия в режиме гипофракционирования дозы облучения, которая продолжалась без перерыва до СОД=68 Гр.

В течение всего курса лучевой терапии пациент получал мемантин в суточной дозе 20 мг, его состояние сохранялось стабильным, практически регрессировали симптомы гемипареза и деменции, восстановилась память.

После завершения лучевой терапии пациент продолжил прием мемантина по 10 мг в сутки. Его самочувствие оставалось стабильно удовлетворительным.

Через 6 месяцев после завершения лучевой терапии по данным МРТ у пациента не обнаружено очагов повреждения вещества мозга и рецидива.

Пример 2.

Пациенту К., 63 года, произведено удаление анапластической астроцитомы (злокачественная глиома 3 ст. зл.) головного мозга.

После назначения мемантина в суточной дозе 10 мг в течение 5 дней пациенту назначена адъювантная лучевая терапия, которая проводилась в режиме классического фракционирования дозы облучения до 64 Гр. В течение всего курса облучения пациент получал ежедневно 20 мг мемантина. После завершения адъювантной лучевой терапии прием мемантина в дозе 20 мг ежедневно был продолжен и прекращен только через 6 месяцев.

В течение всего курса лучевой терапии и 6-месячного периода наблюдения за пациентами он не нуждался в дополнительном введении глюкокортикоидов, его состояние оставалось стабильно удовлетворительным.

Предлагаемый способ лечения был применен у 25 пациентов с разными морфологическими формами злокачественной опухоли головного мозга. Ежедневный прием мемантина в рекомендуемой дозе до, во время и после адъювантной лучевой терапии позволил во всех наблюдениях добиться существенного повышения качества жизни пациентов за счет отказа от введения глюкокортикоидов и, как следствие, отсутствия у пациентов возникновения глубоких метаболических расстройств. В процессе проведения адъювантного курса лучевой терапии не возникло оснований для прерывания облучения. Прием мемантина привел к улучшению когнитивной функции мозга, памяти, позволил пациентам обслуживать себя без посторонней помощи.

Проведение адъювантного курса лучевой терапии на фоне приема антагониста экстрасинаптических глутаматных рецепторов мемантина по предложенной схеме

позволяет существенно увеличить толерантность элементов вещества мозга к облучению за счет снижения степени оксидантного стресса, повысить разовую и суммарную дозы облучения, что положительно скажется на эффективности проводимого лечения у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга разных возрастных групп.

5

Формула изобретения

Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга в послеоперационном периоде, включающий курс лучевой и лекарственной терапии, отличающийся тем, что в качестве лекарственной терапии назначают пероральный прием мемантина по 10 мг ежедневно за 5-7 дней до начала лучевой терапии, во время проведения лучевой терапии назначают прием мемантина по 20 мг за 4-6 часов до сеанса облучения, после окончания курса лучевой терапии пациентам в возрасте до 60 лет назначают прием мемантина по 10 мг в течение 2-3 месяцев ежедневно, пациентам в возрасте 60 и более лет назначают прием мемантина по 20 мг в течение 5-6 месяцев ежедневно.

15

20

25

30

35

40

45