



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 49562

(13) A

(51) B 6 A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЛІМФОГЕННИХ МЕТАСТАЗІВ

1

2

(21) 2001129140

(22) 27 12 2001

(24) 16 09 2002

(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р.

(72) Коровін Сергій Ігоревич, Палівець Андрій Юрійович, Дедков Анатолій Григорович, Толстоїятов Борислав Оксентійович, Мединець Юрій Рафаїлович

(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ

НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб профілактики лімфогенних метастазів, що включає поєднання хіміотерапії з магнітотермією як модифікатором, який відрізняється тим, що магнітотермію проводять локально на скомпromетований лімфоколектор, стосовно певної пухлини, одночасно з ендолімфатичним введенням хімпрепарату

Заявка стосується медицини, зокрема - онкології, хіміотерапії злоякісних пухлин.

Відомо, що метастатичне поширення злоякісного процесу відбувається гематогенним та лімфогенним шляхом. Для деяких захворювань - наприклад, меланоми шкіри - лімфогенний шлях є переважним. (1) Тому профілактика лімфогенних метастазів з метою знищення мігруючих пухлинних клітин - є необхідною.

Системна хіміотерапія являється не ефективною з двох причин: розповсюдження препарату в організмі і недостатнє поширення ліків у лімфатичній системі. Низький тиск лімфи і перепади тиску між зовнішнім і внутрішнім середовищем, наприклад, метастатичного лімфовузла перешкоджає транспорту хімпрепарату. (2)

Відомо, що саме у лімфовузлах збирається переважна більшість мігруючих та новоутворених пухлинних клітин. (3) Саме тому транспорт ліків у лімфовузли становить центральною проблемою ад'ювантної терапії.

Для поліпшення транспорту хімпрепарату у лімфовузли проводять ендолімфатичне введення ліків. Однак і цей спосіб не вирішує проблему остаточно.

Є відомий метод магнітотермії - вплив на тканини височастотним магнітним полем з метою модифікації хіміотерапії. (4) Відомо також, що магнітотермія вирівнює тиск фізіологічної рідини, розсмоктує набряки і посилює кровотік, зокрема мікроциркуляцію. Щодо лімфатичних вузлів, то вони під впливом магнітотермії пом'якшуються, тобто тиск у них зрівнюється із зовнішнім. Ефект можна пояснити тим, що утворення набряку та перепадів тиску є результатом електролітного дисбалансу і

утворення іонних ланцюжків ("ворг", "запорів"), утримуючих цей дисбаланс. Але у сильному електромагнітному полі високої частоти має місце осциляція іонів (коливання в такт полю), тобто запираючі ланцюжки рвуться і електролітний баланс відновлюється.

За прототип винаходу може вважатися спосіб термохімії терапії раку легень (Патент № 31026 А, Україна 7 МПК А 61 В 5/00 Спосіб термохімії терапії раку легень /Смолянко ІІ з співавторами (UA) - № 98073460 Заявл. 02.07.98 Опубл. 15.12.2000 Бюл. № 7-II) Суть способу в тому, що хіміотерапію раку легень проводять через вену на фоні магнітотермії.

Позитивним в прототипі є те, що використання магнітотермії суттєво покращує можливості хіміотерапії пухлин.

Недоліком прототипу є системне введення препаратів, що не дає змоги досягти високої концентрації ліків в регіонарних лімфовузлах. Внутрішньовенне введення передбачає використання високих доз хімпрепаратів, що веде до цілого ряду ускладнень. Недоліком прототипу можна також вважати специфічність до раку легень і неможливість (неоптимальність) використання на інших локалізаціях, оскільки внутрішньовенне введення хімпрепарату має системний характер.

В основу винаходу поставлено задачу розробити спосіб профілактики лімфогенних метастазів, зокрема меланоми шкіри, шляхом використання ендолімфатичного введення протипухлинних препаратів в поєднанні з локальною магнітотермією регіонарного лімфоколектора та розробка оптимальних режимів їх запровадження, що дозволить

(13) A

(11) 49562

(19) UA

поліпшити безпосередні та віддалені результати лікування

Поставлена задача вирішується розробкою комбінованого застосування ендолімфатичної терапії з локальною магнітотермією

Під загальною анестезією хворим виконувалась радикальна операція - широке видалення пухлини

На 8 - 10 добу після операції катетеризувався периферійна лімфатична судина стопи або кисті в залежності від локалізації пухлини

В подальшому, в катетер перистальтичним насосом в перший та третій день вводиться 200мг *dasarbazine* в об'ємі 20,0мл зі швидкістю 0,2мл за хвилину. На п'ятий та сьомий день вводиться по 3 мільйони міжнародних одиниць длі рекомбінантного α -2b інтерферону в об'ємі 10,0мл зі швидкістю 0,2мл/хв

На протязі кожного введення паралельно з інфузією цитостатика проводилася магнітотермія зони регіонарного лімфоколектору терміном 30 хвилин. Для здобуття ефекту локальної магнітотермії нами була використана оригінальна установка "Магнітерм". Потужність названого двотактного генератора 200ват з частотою 40МГц дозволила здобути напругу магнітного поля 50 ампер/метр, що відповідає питомій потужності 100мВт/мл

Після останнього, четвертого, введення катетер вилучається і в подальшому хворим рекомендувалися курси лімфотропного введення лаферону. Через місяць після закінчення ендолімфатичної терапії хворим чотири рази вводився лаферон дозою 3млн одиниць з інтервалом між кожним введенням - 4 тижня

За розробленою методикою було проведено лікування 69 хворих

Критеріями оцінки ефективності були показники безрецидивного та загального трирічного виживання

Контрольну групу склали 901 пацієнт, яким виконувалося лише хірургічне видалення пухлини

Результат дослідження

Три річна безрецидивна виживаність становила в першій групі $-44,3 \pm 13,5\%$, в контрольній групі $-38,2 \pm 1,6\%$. Різниця між показниками першої групи і контролем статистично не достовірна ($p > 0,05$). Показники одно- і дво річної виживаності другої дослідженої групи достовірно перевершили контрольні цифри, однак ця перевага була втрачена до три річного терміну. Показники загальної трьохрічної виживаності склали: 1 група - $91,7 \pm 5,7\%$,

контрольна група - $67,7 \pm 1,5\%$. Тобто показник загальної трьохрічної виживаності хворих, пролікованих за запропонованим методом, перебільшив стандартне лікування на 20 %

Прикладом реалізації заявленого винаходу можуть вважатись наведені витяги з історій хвороб двох хворих

Хворий Г., 34 роки (історія хвороби 264). В травні 1997 року знаходився у відділенні пухлин опорно-рухового апарату Інституту онкології Академії медичних наук України (ІОАМНУ). Прооперований 5.05.97р з приводу пухлини шкіри спини. Патогістологічне заключення № 6853-54/97 від 12.05.01р меланома V рівень інвазії в шкіру. Був виконаний курс ендолімфатичної терапії в поєднанні з локальною магнітотермією. Лікування не супроводжувалося суттєвими ускладненнями і добре переносилося хворим. На теперішній час (12.01р) хворий живий без ознак рецидиву захворювання.

Хвора П., 56 років (історія хвороби 389). В січні 1998 року знаходилася у відділенні пухлин опорно-рухового апарату ІОАМНУ. Прооперована 27.01.98р з приводу пухлини шкіри спини. Патогістологічне заключення № 1081/97 від 13.02.98р меланома IV рівень інвазії в шкіру. Був виконаний курс ендолімфатичної терапії в поєднанні з локальною магнітотермією. Лікування також не супроводжувалося суттєвими ускладненнями і задовільно переносилося хворою. На теперішній час (12.01р) хвора жива без ознак рецидиву захворювання.

Джерела інформації

1. Общая онкология. Под редакцией Н. П. Напалкова //Изд. "Медицина", Ленинградское отд. 1989г. С. 491.

2. Rakesh K.Jain. Transport of Molecules, Particles, and Cells in Solid Tumours //Annual Review of Biomedical Engineering 1999. 241-263. Harvard Medical School, Boston, Mass, 02144, USA.

3. С. И. Коровин и др. Опыт применения локальной магнитотермии при лечении больных с первично-ограниченной меланомой кожи // "Врачебное дело" 2001г.

4. Ю. Р. Мединец. Магнитотермия //Актуальные проблемы медицины и биологии. Нац. мед. ун-в им. А. А. Богомольца. Киев, 2001г.

5. Патент № 31026 А. Україна. 7 МПК А 61 В 5/00. Спосіб термохіміотерапії раку легень /Смопанка І. І. з співавт. (UA) -№ 98073460. Заявл. 02.07.98. Опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7-П (прототип).

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71