



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18726 (13) U
(51) МПК
A61K 31/727 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ МЕТАСТАЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА РАК ТОВСТОЇ КИШКИ

1

(21) u200605924
(22) 29.05.2006
(24) 15.11.2006
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.
(72) Яценко Сергій Миколайович, Лещенко Юрій Миколайович, Євтушенко Олег Іванович
(73) КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ.П.Л.ШУПИКА

2

(57) Спосіб профілактики метастазування у хворих на рак товстої кишки при радикальному лікуванні, що передбачає радикальне хірургічне втручання, який **відрізняється** тим, що хворим призначають надропарин кальцію у дозі 0,3-0,4мл підшкірно за 2 год. до операції та один раз на день упродовж 6 днів після операції.

Запропоноване рішення відноситься до області медицини, до її розділу - онкології.

В процесі хірургічного лікування хворих на рак товстої кишки, під час маніпуляцій з ураженим органом відбувається викид ракових клітин у кровоносне русло і дисемінація їх по операційному полю, черевній порожнині та у віддалені органи. Запобігти це явище хірургічними методами не можливо. В результаті чого у післяопераційному періоді можлива поява місцевого рецидиву захворювання та розвиток віддалених метастазів.

Відомим являється прийнятий нами як прототип спосіб профілактики метастазування у хворих на рак товстої кишки шляхом передопераційного опромінення злоякісної пухлини [1]. В результаті чого значна частина злоякісних клітин гине або втрачає репродуктивну активність (тобто поділ клітин припиняється і клітина гине через деякий час, не залишивши після себе дочірню, повноцінну, репродуктивну активну клітину). При попаданні таких клітин в кровоносне русло під час операції подальша імплантація їх у віддалених органах або в операційній рані та ріст у вигляді метастазів і їх розмноження стають неможливими. Такі клітини на протязі короткого проміжку часу елімінуються відповідними клітинами імунної системи (Т-лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли та ін.) з організму. В результаті такого профілактичного заходу створюються умови, які зводять практично нанівець процес метастазування під час хірургічного втручання у хворих на рак товстої кишки. Тим самим створюють умови для покращання результатів радикального лікування цього контингенту хворих.

Спосіб виконують наступним чином: в передопераційному періоді проводять опромінення пух-

лини разовою вогнищевою дозою 5Гр до сумарної дози 30Гр на протязі 6 днів. Потім, через 24-48 годин виконують заключається у радикальному видаленні ураженої пухлиною прямої кишки з регіонарними лімфатичними вузлами [1]. Приведену методику ми взяли за прототип.

Недоліком даного способу є те, що хворі зазнають опромінення, яке окрім пухлини має негативну дію на весь організм хворого, а також на здорові тканини і органи, які попали у зону опромінення. Загальна стороння реакція може проявлятися у вигляді нудоти, блювоти, втрати апетиту, запамороченням, головокружіннями, втратою свідомості, падінням тиску, значним підвищенням температури та іншими. Побічні реакції можуть привести до призупинення опромінення і їх лікування або до повної відмови від подальшого опромінення. Слід зазначити те, що опромінення є вкрай небажаним методом лікування пацієнтів, які зазнали впливу Чорнобильської катастрофи. З боку опромінених нормальних тканин та органів (шкіра, підшкірна клітковина, м'язи, статеві органи, тонкий кишечник та інші) може виникнути постпроменева реакція, лікування якої пов'язане зі значними труднощами і доволі складне. Опромінення також має виражену імунодепресивну дію як місцевого, так і загального характеру. В результаті чого в ранньому післяопераційному періоді розвиваються різного роду гнійно-запальні ускладнення, перебіг яких тривалий і потребує потужної антибіотикотерапії на фоні імуностимуляції та загальнозміцнюючої терапії.

Задачею корисної моделі є підвищення ефективності способів профілактики метастазування при радикальному лікуванні хворих на рак товстої кишки.

(19) UA (11) 18726 (13) U

Вирішення поставленої задачі досягали тим, що у відомому Способі профілактика метастазування у хворих на рак товстої кишки, що передбачає радикальне хірургічне втручання, згідно з запропонованим рішенням хворим призначали надрипарин кальцію у дозі 0,3-0,4мл підшкірно за 2 години до операції та один і аз на день упродовж 6 діб після операції.

У хворих на рак товстої кишки має місце активація коагулятивних процесів, які значно підсилюються в процесі оперативного втручання. Виникнення і ступінь коагулятивних змін залежить від стану хворого, виду знеболювання і тривалості операції, об'єму хірургічного втручання, що супроводжується утворенням значної раньової поверхні. Остання зумовлює надходження у кров факторів коагуляції та активації тромбоцитів. Індукована операційною травмою активація коагуляції спричиняє надлишкове утворення фібрину у просвіті судин. У подальшому на фібриновій матриці затримуються циркулюючі клітинні включення. Крім того, активація системи гемостазу при раку відбувається переважно шляхом виділення пухлинними клітинами тканинного фактора та ракових прокоагулянтів, які здатні активувати У II та X фактори згортання крові. Водночас пухлина вивільнює тромбоцитарні проагреганти [2].

Виходячи з наведеного вище вважаємо, що зниження активності первинного і вторинного гемостазу призводить не тільки до інгібіції згустковувальної функції системи регуляції агрегатного стану крові, а й сприяє гальмуванню процесу розвитку метастазів. Відомо, що особливо низькомолекулярні гепарини можуть досить ефективно запобігати тромбоутворенню. Водночас вважають, що введення низькомолекулярних гепаринів, до яких відносять надрипарин кальцію, зумовлює блокування УII та X факторів згортання крові та викиду у кров інгібітору зовнішнього шляху протромбіноутворення, що при онкопатології має особливе значення [2].

Спосіб виконують наступним чином: усім хворим на рак товстої кишки (19 осіб), яким виконано радикальні хірургічні втручання, вводять надрипарин кальцію у дозі 0,3-0,4мл підшкірно за 2 год. до операції та один раз на день упродовж 6 діб після операції. Зразки крові (9мл) для коагуляційних тестів брали з ліктьової вени пацієнта вранці з додаванням цитрату натрію (співвідношення кров/стабілізатор 9:1) до операції на 1-шу, 3-тю, 7-му та 14-ту добу після операції.

Для вивчення динаміки змін активності компонентів системи гемостазу та фібринолізу використовували методи дослідження активованого парціального тромбoplastичного часу, протромбінового часу за Квіком, кількості фібриногену за Рутберг, активності антитромбіну, часу еуглобулінового лізису.

Застосування надрипарину кальцію по наведеній схемі дало можливість запобігти зростанню показників згортальної системи крові і тим самим уникнути явищ гіперкоагуляції, на відміну від хворих контрольної групи, у яких цей препарат не застосовували. Таким чином створено передумови для унеможливлення імплантації ракових клітин,

які попали у кровеносне русло під час виконання операції, по місцю операційної рани та у віддалених органах, оскільки зняті передумови для утворення необхідної гіперкоагуляційної фібринової матриці, у якій затримуються циркулюючі клітинні включення, в тому числі і злоякісні клітини.

При такому способі запобігання метастазування в процесі радикального лікування хворих на рак товстої кишки є можливість уникнути променевого навантаження на організм хворих, запобігти виникненню постпроменевих реакцій місцевого та загального характеру, ускладнень гнійно-запального характеру. Метод безпечний у порівнянні з передопераційною променевою терапією і не потребує для виконання складної апаратури, спеціально підготовленого персоналу та додаткових матеріальних затрат.

Прикладом конкретного виконання може бути наступний:

Хвора О-ва, історія хвороби №5457, поступила у відділення 21.06.04р., зі скаргами на патологічні виділення під час акту дефекації, періодичні закрепи та больові відчуття під час акту дефекації. Хворіє на протязі 1 року. Тривалий час лікували з приводу анальної тріщини. Місяць тому назад виконано пальцеве дослідження та ректороманоскопію. Виявлена пухлина на 22 сантиметрі, що циркулярне звужую просвіт кишки. Патогістологічне заключення: аденокарцинома. В анамнезі гіпертонічна хвороба та стенокардія. Перед операцією та на протязі 6 діб після неї, хворій введено надрипарин кальцію за схемою. Під час введення препарату ускладнень, побічних реакцій з боку післяопераційної рани та організму у цілому відмічено не було. 27.06.04 хворій виконано радикальне хірургічне втручання. Операція проходила у звичайних умовах, підвищеної кровоточивості з боку тканин у операційній рані не спостерігали. Лапаротомна рана ушита пошарове з підведенням у малий таз гумового випускника. Післяопераційний період - без особливостей. На 12 добу хвора виписана із стаціонару. Пережила 1-річний період спостереження. При останньому огляді даних за рецидив захворювання та віддалені метастази не виявлено.

Клінічну апробацію методу запобігання метастазування при радикальному лікуванні хворих на рак товстої кишки проведено у 19 хворих, на базі кафедри онкології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, відділенні абдомінальної онкології Київської міської онкологічної лікарні. В усіх випадках продемонстровано його ефективність, безпечність, простоту, доступність і можливість широкого використання у даного контингенту хворих.

Отриманий досвід застосування надрипарину кальцію у рекомендованій схемі, дає можливість стверджувати, що він може бути рекомендований у всіх випадках хірургічного лікування хворих на рак прямої кишки.

Джерела інформації

1. Блохин Н.Н. Диагностика и лечение рака прямой и ободочной кишки. М."Медицина." 198с.
2. Балуда В.П. Рак и тромбоз. Москва-Обнинск .2001.153с.

