

Спосіб належить до медицини, а саме до онкології і може бути використаний для попередження і лікування ускладнень, які виникають при застосуванні регіонарної поліхіміотерапії, проведеної в басейні внутрішньої грудної артерії (ВГА) при захворюванні на рак молочної залози (РМЗ).

Найбільш широко застосовуючи на сьогодні методи системної поліхіміотерапії (ПХТ), що мають безсумнівну ефективність як у плані впливу на первинну пухлину молочної залози, так і на можливі віддалені метастази, часто супроводжуються ускладненнями загальнотоксичного характеру, що потребує додаткової терапевтичної корекції, іноді редукції курсу поліхіміотерапії у гіршому випадку - взагалі відмови від проведення поліхіміотерапії.

Методика проведення внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ВАПХТ), нівелюючи багато недоліків системної поліхіміотерапії, дозволяє домогтися більш значущих результатів під час впливу на первинну пухлину і шляхи лімфовідтоку за рахунок того, що в органах-мішенях контролюється до 70% введених препаратів. При цьому, курсові дози можуть залишатися максимальними.

Так, відомий спосіб ВАПХТ [Гаспарян С.А., Остоверхов Г.Е., Трапезников Н.Н. Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. - М: Медицина, 1970. - С.117-124], який включає введення катетера у підключичну артерію на боці ураження через: внутрішню грудну артерію на рівні 2-3 міжреберного проміжку грудноакромеальну артерію і латеральну артерію груді, шляхом виділення кожної з них, за показаннями, з окремого доступу, перев'язки дистального кінця і введення катетера через проксимальний кінець з подальшим проведенням у підключичну артерію до її початку від плечоголового ствола, введення через катетер окремих цитостатиків та їх сполук фракціями або крапельними тривалими курсами. Вказаний спосіб при усіх безсумнівних перевагах перед системою ПХТ, тим не менш, здатний викликати специфічні ускладнення, від 10 до 25% за даними різних авторів, причому до 4,6% (за даними Гаспаряна С.А. і співавт.) призводять до летального завершення, у 27% хворих результати лікування виявляються незадовільними [Гаспарян С.А., Остоверхов Г.Е., Трапезников Н.Н. Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. - М: Медицина, 1970. - С. 162, 178]. Селективна катетеризація гілок плечової і підключичної артерій для проведення ВАПХТ при РМЗ небезпечно високим ризиком розвитку тромбозів і некрозів регіонарних тканин, що не дозволяє проводити тривалу інфузію лікарських препаратів.

Відомий також спосіб проведення ВАПХТ з катетеризацією судин за Сельдингером [Оперативная хирургия. Под ред. И. Литтмана. Будапешт. Венгрия. - 1986. - С. 224, 682]. Основним недоліком даного аналога є висока частота розвитку тромбозів магістральних судин і некрозів тканин, що потребує посиленої терапії й іноді додаткових хірургічних втручань і, таким чином, подовжує строки перебування хворих у стаціонарі. Ці обставини диктують необхідність скорочення часу перебування катетера в судині і зменшення доз ХП, що значно знижує ефективність лікування.

Відомий спосіб ВАПХТ, обраний за прототип [Патент RU № 2169014, 7 МПК А 61 М 31/00], який полягає у тому, що катетеризацію внутрішньої грудної артерії здійснюють через епігастральну артерію, попередньо перев'язавши її дистальний кінець. Даний спосіб малотравматичний, у порівнянні з іншими аналогами внутрішньоартеріальної ПХТ які використовують інші доступи для підведення хімічного агента в басейн ВГА. Спосіб-прототип також значно тромбонебезпечніший, що дозволяє зберігати катетер у судині від 3 до 6 місяців і проводити тривалі (до 7) курси поліхіміотерапії як у неoad'ювантному, так і в ад'ювантному режимах. Однак, навіть при використанні цього способу (найбільш оптимальнішого способу внутрішньоартеріальної ПХТ, що використовується при захворюванні на рак молочної залози) спостерігається ряд ускладнень, які, зрештою, не впливають на якість життя пацієнтів. Найчастіше це дерматити різного ступеня вираженості, іноді хімічні опіки, виникнення яких визначило необхідність пошуку "препаратів супроводження" ВАПХТ, які ліквідують або зменшують показані ускладнення.

Винахід розв'язує задачу як попередження ускладнень при ВАПХТ, так і лікування при їх виникненні шляхом забезпечення нормалізації реологічних властивостей крові, що виникли внаслідок інвазії в процесі ВАПХТ, і покращання трофіки тканин у перфузійній зоні з одного боку, а також шляхом підбору сукупності препаратів-протекторів для одночасного внутрішньосудинного введення.

Поставлена задача розв'язується тим, що використовують ліпофізовані форми хіміопрепаратів, а крім того, додатково і одночасно з хіміопрепаратами використовують "групу препаратів підтримки", що включає анестетики, препарати, які покращують мікроциркуляцію, антикоагулянти, кортикостероїди, гіперосмолярні діуретики, фолієву кислоту, лейковорін, а за показаннями призначають антибіотики та антигістамінні препарати, крім того, перорально призначають стабілізатори обмінних процесів, а при наявності хімічних опіків - місцеве лікування. При цьому:

для одержання ліпофізованих форм хіміопрепаратів 1г сухої речовини ліпину розчиняють у 40мл фізіологічного розчину і енергійно струшують протягом 20хв., після чого одержану суміш хіміопрепарату і ліпину вводять у катетер;

за анестетик використовують, наприклад, 2мл 2% розчину лідокаїну, супроводжуючи ним кожен інфузію хіміотерапії або двічі на добу по 10мл 1% розчину в режимі безперервної тривалої інфузії при лікуванні ускладнень, які супроводжуються вираженим больовим синдромом;

за судиннорозширюючий і дезагрегантний препарат використовують, наприклад, трентал 100мг у 5мл протягом 1 години до початку інфузії ХП;

за антикоагулянт використовують, наприклад, гепарин з активністю 5000од. в 1мл у розведенні 0,2мл його у 2мл фізіологічного розчину для періодичного введення в катетер поза сеансами ВАПХТ у дозуванні 0,2-0,3мл через кожні 3 години протягом усього часу знаходження катетера в артерії;

за кортикостероїди використовують одноразово дексаметазон 4-8мг протягом усього курсу ВАПХТ і перед введенням кожного хіміопрепарату;

за гіперосмолярні препарати вводять, наприклад, глюкозу 40% розчину 20-30мл, після завершення препаратів кожного сеансу хіміотерапії;

за антигістамінні препарати призначають, наприклад, дімедрол по 1мл 1% розчину, який вводять по закінченню сеансу ВАПХТ протягом півгодини;

при застосуванні у схемах ВАПХТ метотрексату і фторурацилу у дні їх введення за антагоніст першого і

модифікатора активності другого використовують лейковорін у дозі 100мг/м поверхні тіла, внутрішньоартеріально, одноразово;

крім того, проведення ВАПХТ супроводжують тривалим (відповідно до рекомендованих схем) застосуванням системних стимуляторів репаративних процесів, наприклад, біовіту;

при цьому у разі необхідності в катетер вводять антибіотики (з урахуванням чутливості мікрофлори, або широкого спектра дії) протягом часу, необхідного для одержання клінічного ефекту;

а крім того, при необхідності проводять комплекс лікувальних засобів (спрямованих на усунення місцевих ускладнень ВАПХТ), які включають компреси на основі димексиду, мазі з комплексним спектром дії, наприклад, целестон.

Новизна способу полягає у додатковому використанні вказаної сукупності препаратів, супроводжуючих регіонарну внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію, яку визначають як "групу підтримки". Саме зазначена сукупність дозволяє з одного боку зменшити небажані ефекти ВПХТ, пов'язані з його інвазивністю, а з іншого боку передбачає зниження токсичної дії хіміопрепаратів, які вводять, забезпечуючи при цьому можливість введення необхідної клінічної дози тривалий час, тобто забезпечуючи контакт пухлини та її метастазів з хімічним агентом адекватної дози і тривало, що диктується сучасною науковою концепцією в онкології. Прийом попередньої ліпофізації хіміопрепаратів суміші ліпіну з фізрозчином, також забезпечує зниження токсичної дії хіміопрепаратів, підвищуючи антиоксидантний захист організму, оскільки відомо, що злякисним новоутворенням притаманне пригнічення антиоксидантної системи.

Спосіб здійснюється таким чином.

Після катетеризації внутрішньої грудної артерії до порту катетера приєднують шприць з розчином гепарину 0,3мл у кількості 5000од. в одному мл у фізіологічному розчині, об'ємом до 2мл для постійного промивання катетера протягом усього строку знаходження його в судині по 0,3мл через кожні 4 години.

При наявності розкладу пухлини з першого дня призначають в/а антибіотики за прийнятими схемами. З другого дня починають БАХТ. Її введенню передусь премедикація тренталом 5мл, який вводиться протягом 1 години. У розчин хіміопрепарату і у варіанті його ліпофізованих форм вводять 4-8мг дексаметазону і 2мл 2% розчину лідокаїну. Одночасно на увесь строк проведення хіміотерапії і для подальшого вживання (після завершення курсу ВАПХТ) призначають системні стимулятори репаративних процесів, наприклад, біовіт по 20мг 3 рази на добу per os. При використанні схем CMF перед введенням 5-фторурацилу і через 24 години після введення метотрексату призначають лейковорін в/а у дозі 100мг на м² площі поверхні тіла.

При наявності ускладнень у вигляді дерматитів і хімічних опіків шкіри призначають антигістамінні препарати в/а (дімедрол 1мл 1% розчину) протягом півгодини після закінчення сеансу ВАПХТ, нестероїдні протизапальні препарати в/а, місцево використовують мазі (целестон 2 рази на добу до зникнення симптомів ураження шкіри). У випадках ускладнень на попередніх етапах ВАПХТ застосовують ліпофізовані форми ХП, для чого 1г сухої речовини ліпіну розводять у 40мл фізіологічного розчину, потім розведену суміш струшують протягом 20хв., після чого в одержану суміш додають добову дозу хіміопрепарату, одержуючи, таким чином, ліпофізовану форму ХП.

Приклади конкретного виконання способу.

Приклад 1.

Хвора Е., 1948р.н., історія хвороби №10723. Поступила у ХВ ДОПЦ 19.07.1999р. Діагноз - рак правої молочної залози T_{4b}N₂M₀, менопауза. Лікування розпочато з гормонотерапії тамоксифеном - 20мг на добу. Виконана операція катетеризації ВГА через верхньонадчеревну для проведення неoad'ювантних курсів ПХТ. З 2-го дня розпочатий курс ВАПХТ - CMF. У перший, четвертий і сьомий дні вводився циклофосфан у дозі 600мг з курсовою дозою 1,8г. У другий, п'ятий і восьмий дні - метотрексат 25мг (75мг на курс). У третій, шостий і дев'ятий дні - 5-фторурацил по 750мг (сумарно 2,25г).

При цьому у дні введення 5-фторурацилу до введення препарату протягом першої години перфузії додавали лейковорін у дозі 170мг, а при використанні метотрексату лейковорін вводили через 24 години після нього у тому ж дозуванні. Однак, індивідуальна чутливість хворої була така, що не дивлячись на послаблюючий вплив лейковорину на токсичність вказаних хіміопрепаратів, у неї з шостого дня відзначене почервоніння шкіри біля груднини справа у зоні зрошення її хіміопрепаратами, площею до 1% поверхні тіла. По закінченню цього першого курсу ВАПХТ, на 9-й день ділянка гіперемії набула чітких окреслень, діагностований хімічний опік. Відповідно до заявленого способу розпочато лікування ускладнень, що включало введення лідокаїну 2% - 2мл протягом 1-ї години 2 рази на добу, дексаметазон 1 мл 2 рази на добу протягом 30 хвилин. Призначений "Вобензим" у капсулах per os, "Біовіт" за схемою, мазь "Целестон" на зону опіку. Через 3 тижні явища хімічного опіку купійовані і розпочатий 2-й курс ВАПХТ з премедикацією тренталом 5 мг протягом години, введенням 2мл 2% розчину лідокаїну і 1мл дексаметазону в одному шприці з хіміопрепаратами з продовженням системного прийому препарату "Біовіт".

Після проведення другого курсу ПХТ ускладнень не спостерігалось. Внутрішньоартеріальний катетер функціонував.

Через 3 тижні перерви при задовільному самопочутті хвора одержувала курс Т₇Т терапії за радикальною програмою і ще через 3 тижні прооперована з виконанням радикальної мастектомії за Холстедом.

У післяопераційному періоді проведена внутрішньоартеріальна антибіотикотерапія цефозолом 1,0г 2 рази на добу протягом години.

З третього дня після операції розпочато ВАПХТ з премедикацією тренталом 5мг протягом 0,5 години і подальшим введенням хіміопрепаратів у сполученні з лідокаїном, дексаметазоном і лейковорином за раніше опрацьованою схемою. Починаючи з другого курсу, використовували ліпофізування хіміопрепаратів перед їх введенням, для чого 1г сухої речовини ліпіну розводять у 40мл фізіологічного розчину, потім розведену суміш струшують протягом 20хв., після чого в одержану суміш додавали добову дозу хіміопрепарату, одержуючи таким чином ліпофізовану форму. Ускладнень ВАПХТ у подальших курсах з використанням заявленого способу не спостерігалось. Хвора простежена протягом 3-х років. Продовження хвороби не виявлено.

Приклад 2. Хвора О. 1947р.н. Історія хвороби №10569. Поступила у ХВ ДОПЦ 14.08.2002р. Діагноз: Рак лівої молочної залози T_{4b}N₂M₀. Лікування розпочато з гормонотерапії тамоксифеном 20мг/доб. 18.08.2002 розпочата

внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія у басейні внутрішньої грудної артерії (операція - катетеризація внутрішньої грудної артерії через верхню надчеревну) за схемою CMF в режимі безперервної тривалої інфузії. Кожній добовій дозі препарату передувало введення 5 мл тренталу протягом 1 години. У розчин кожного хіміопрепарату вводилось 2мл розчину лідокаїну і 1мл дексаметазону. Курс хіміотерапії тривав 9 днів. Курсова доза препаратів склала: циклофосфану - 1,8г, метотрексату - 75мг, 5-фторурацилу - 2,25г. У лікувальний комплекс введений препарат "Біовіт" по 20мг 3 рази на день. По закінченню курсу хіміотерапії при відсутності ускладнень відзначений виражений позитивний ефект у вигляді епітелізації ділянок розкладу пухлини, зменшення набряку. Через 3 тижні курс регіонарної поліхіміотерапії був виконаний у тих же дозах і з тим же медикаментозним супроводженням, при цьому клінічний ефект був більш вираженим. Ускладнення відсутні. Через 3 тижні хворій проведений курс Т₄Т за радикальною програмою і по закінченню ще 3 тижнів 25.12.02 виконана операція - радикальна мастектомія. В залишений функціонуючий катетер проводилась антибіотикотерапія цефазоліном 1 г на добу в режимі безперервної тривалої інфузії протягом 6 годин на протязі 3 днів. З 4 дня розпочатий ад'ювантний курс внутрішньоартеріальної хіміотерапії за такою ж схемою, але з ліпофізацією хіміопрепаратів. Ускладнень ВАПХТ не було зафіксовано.

ВАПХТ при лікуванні раку молочної залози з 1989 року була проведена 390 пацієнткам. Ускладнення її складала 17,0%. За заявленим способом лікування розпочато з 1999р., спочатку вибірково, потім повсюдно усім хворим. Ускладнення знизились до 7,6%.