



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48760 (13) A

(51) B 6 A61K31/00, A61K47/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

1

2

(21) 2001128247

(22) 03 12 2001

(24) 15 08 2002

(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Айман Дарак, Ю. Старков Володимир
Іванович, Шевцов Василь Григорович(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) 1 Спосіб корекції мікроциркуляції у онко-
логічних хворих в післяопераційному періоді, який
включає призначення фармакологічних засобів,
який відрізняється тим, що після операції при-
значають внутрішньовенно, крапельно компламінпо 300 мг на 200 мл фізіологічного розчину два
рази на добу, дію компламіну на мікроциркуляцію
оцінюють по змінах кон'юнктивального кровотоку,
спонтанній агрегації еритроцитів, зміні їх морфо-
функціональних властивостей, проникності судин-
них стінок і якщо реєструють позитивні зміни пре-
парат призначають по 150 мг три рази на добу
перорально до нормалізації цих показників та
клінічної картини2 Спосіб по п. 1, який відрізняється тим, що ком-
пламін призначають в сполученні з гепарином,
папаверином та продектиномВинахід відноситься до медицини, а саме до
онкології і може бути використаним для корекції
порушень мікроциркуляції у онкологічних хворих в
післяопераційному періодіВ основі ряду післяопераційних ускладнень у
онкологічних хворих лежать порушення фундамен-
тальних процесів, одним із яких є мікроциркуля-
ція. Проведення фармакологічної корекції пору-
шень мікроциркуляції в до- і післяопераційному
періоді у хворих раком легень, стравоходу і прямої
кишки являється надзвичайно важливимТак, у хворих раком легень в передоперацій-
ному періоді з метою зменшення агрегації еритро-
цитів, зниження в'язкості крові, збільшення плаз-
менного об'єму крові, ліквідації метаболічного
ацидозу рекомендують переливати желатиноль,
альбумін, аскорбінову кислоту, реополіглокін, а
також проводити кисневу терапію і вітамінотерапію
(Шойхет Я. Н., Фрейліх В. М., Райкин І. Д. Наруше-
ния микроциркуляции при хирургическом лечении
рака легкого // Грудная хирургия - 1981 - № 1 - С.
71-74)Для усунення агрегації і стазу формених
елементів крові, які настають після довгих і тра-
вматичних операцій, рекомендують переливати
впчизняний низькомолекулярний поліглокін
(Александров Н. Н., Суковатых Л. С., Фрадкин С. З.,
Чехова Е. М. Операционный риск и интенсивная
терапия в онкологической клинике - Минск. Бела-русь - 1976 - 160с.) Хворим з ознаками гіпопротеї-
немії, гіпоальбумінемії, порушеннями функції печі-
нки і нирок призначають введення
низькомолекулярного поліглокіна в сполученні з
вливаннями 20 і 10% розчинів альбумінуВстановлено, що у хворих раком стравоходу і
кардіального відділу шлуночка до лікування, а та-
кож після променевого і хірургічного лікування ма-
ють місце грубі порушення мікроциркуляції і транс-
капілярного обміну (Шемчук А. С., Ганул В. Л.,
Окулов Л. В. Микроциркуляция у больных раком
пищевода и кардиального отдела желудка при
комбинированной терапии // Вопросы онкологии-
1980 - №2 - С. 18-21) Автори рекомендують з ме-
тою покращення периферичного кровотоку в піс-
ляопераційному періоді використовувати реополі-
глокінУ хворих раком прямої кишки процеси тканин-
ного обміну заторможені, під час радикальних
операцій настає ще більше погіршення тканин-
ної мікроциркуляції, що супроводжується ацидо-
зом і гіпоксією (Лисецкий В. А., Моторина И. А.,
Шишкина В. В., Баран Л. А., Шемчук А. С. Радио-
метрическое исследование микроциркуляции у
больных раком прямой кишки // Клиническая хи-
рургия - 1911 - №7 - С. 69-72) Автори використо-
вують в післяопераційному періоді реополіглокінВідомий також спосіб корекції порушень рео-
логічних властивостей крові у хірургічних хворих

(13) A

(11) 48760

(19) UA

за допомогою тренталу (Ehrly A M New patho-physiological concept of ischemic diseases microcirculatory blood maldistribution - Recent Adv Microcirc, Garmisch-Parkkirchen, 1980 Basel L A, 1981 -P 456-460)

Даний спосіб корекції порушень мікроциркуляції у онкологічних хворих в післяопераційному періоді є найбільш близьким до того, що заявляється, по технічній суті та результаті, який можливо досягти, тому його обрано в якості прототипу

Недоліком відомих способів корекції порушень мікроциркуляції в тому числі і прототипа є недостатність впливу фармакологічних речовин на форму, поверхню еритроцитів і характер взаємодії їх між собою

У зв'язку з вищевикладеним в основу винаходу покладено задачу підвищення ефективності корекції порушень мікроциркуляції у онкологічних хворих в післяопераційному періоді

Задача, яку покладено в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі корекції порушень мікроциркуляції у онкологічних хворих в післяопераційному періоді, який включає призначення фармакологічних засобів, згідно з винаходом, після операції призначають внутрішньовенно, крапельно компламін по 300мл на 200мл фізіологічного розчину два рази на добу, дію компламіну на мікроциркуляцію оцінюють по змінам кон'югтивного кровотоку, спонтанній агрегації еритроцитів, зміні їх морфофункціональних властивостей, проникливості судинних стінок і якщо реєструють позитивні зміни препарат призначають по 150мг три рази в день перорально до нормалізації цих показників та клінічної картини. Найкращого результату досягають при призначенні компламіну в сполученні з гепарином, папаверином та продектином

Компламін - кристалічна речовина, добре розчиняється у воді. Має наступну хімічну назву 7-2-гідрокс-3-2-гідроксипілін (метіламіно-пропіл теофілін нікотинат). Перший компонент компламіну, основне сполучення, хімічно близьке до біологічних пуринових сполучень типу аденозіна, другий компонент прідіна - 3-карбонова кислота (нікотинова кислота) входить в склад коензіма дифосфопіридоксуклеотида, для якого надзвичайно значна в біологічних процесах в тканинах

Дія компламіна багатостороння основною є посилення кровотоку в капілярах, що покращує транспорт кисня і інших речовин до тканин. Ця дія не обумовлена судиннорозширюючим ефектом, або кров'яний тиск залишається незмінним

Ксантинова основа сприяє контакту між тканинами і киснем, створюючи сприятливі умови для дії трідин-3-карбонової (нікотинової) кислоти. Цей коензім грає вирішальну роль в клітинному обміні речовин, або забезпечує процеси окисного фосфолування, енергія, яка визволяється в ході цих хімічних реакцій використовується для синтезу аденозінтрифосфорної кислоти (АТФ)

Покращення периферичного кровотоку під дією компламіна сприяє покращенню обмінних процесів, підвищенню постачання органів і тканин киснем, зменшенню периферичного опору, і як наслідок, покращенню серцевої діяльності

Компламін має властивість активізувати фібри-

ноліз, що в значній мірі знижує рівень фібриногену в крові, сприяє ліквідації «мікроциркулярного блоку»

Спосіб виконують наступним чином. Зразу після операції призначають компламін по 300мл 2 рази на добу, внутрішньовенно, крапельно в перебігу 6 - 7 діб. На восьму добу компламін призначають по 1 таблетці три рази на добу (всього 450мг) в перебігу тижня

В першу добу після операції призначають гепарин по 500 одиниць внутрішньом'язово через 6 годин в перебігу 5 - 6 днів

Для зниження тону м'якості мікросудин призначають папаверин 2% - 2,0 внутрішньом'язово, два рази на добу

Для зменшення патологічної проникливості мікросудин призначають в післяопераційному терміні дімедрол 2% - 1,0 два рази на добу в перебігу 3-х діб

В подальшому призначають пармідін або продектин в дозі 0,5 - 1,0 в перебігу 14 діб

Для демонстрації взаємозв'язку змін в системі мікроциркуляції з особливостями перебігу післяопераційного терміну, наводимо два клінічних приклади

Приклад №1. Хворий С., 64 роки, історія хвороби №3432 25.06.01 виконана черевнопромежна екстирпація прямої кишки. Крововтрата під час операції склала 650мл. Перелито 500 мл одної групної крові

В першу добу стан відповідав тяжкості перенесеної операції. В легенях дихання везикулярне. Пульс 90 ударів в хв., АТ 130/80мм рт.ст., температура тіла вранці 37,2°C, ввечері 37,4°C

Лабораторні дані: гемоглобін - 110г/л, еритроцити $3,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити $10,2 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 25мм/год. Гематокрит - 35%. Загальний білок 60г/л, альбумін - 32г/л, А/Г - 0,98, К_{пл} - 3,8мекв/л, Na_{пл} - 137мекв/л, рН крові - 7,35

Коагулограма: протромбінний індекс 113%, час рекальцифікації - 116", фібриноген В++ , тромботест - V ступінь згортання, фібринолітична активність - 3 години 30', тромбіновий час - 20", активність вільного гепарину-5"

Показники мікроциркуляції: КП - 15 балів, ШАЕ - 20 балів, еритроцити в РЕМ шиповидні - 38%, деформовані - 10%, є цитоплазматичні містки. Проникливість капілярів для води - 8мл, для білка - 11,3%

Лікування: антибіотики, внутрішньовенне введення розчинів кристалічних препаратів (загальна кількість 1800,0мл), білкових препаратів крові (альбумін 10% - 200,0), вітамінотерапія

Третя доба після операції: стан середньої тяжкості

Тривожать: вздуття живота, загальна слабкість, задишання

Об'єктивно: пульс 100уд в хв., АТ 150/80мм рт.ст. В легенях везикулярне дихання. Язик вологий. Живіт надутий, м'який, перистальтика кишечника не визначається. Симптомів подразнення черевика немає

Лабораторні дані: гемоглобін - 90г/л, гематокрит - 37%, загальний білок - 50г/л, А - 23 г/л, А/Г - 0,89, К_{пл} - 3,2мекв/л, Na_{пл} - 138мекв/л, рН крові - 7,32

Показники мікроциркуляції КП - 16 балів, ШАЕ - 23 бали, еритроцити - в РЕМ шиповидні - 40%, деформовані - 13%, велика кількість цитоплазматичних містків

В наступному стан хворого прогресивно погіршувався. Спостерігалось явище пареза кишківника, інтоксикація. Інтенсивне лікування (дезінтоксикаційна терапія, корекція електролітного дисбалансу, антибіотики) - без ефекту

Лабораторні дані на 6 добу після операції: гемоглобін - 88 г/л, гематокрит - 32%, загальний білок - 42 г/л, А - 25 г/л, А/Г - 1,2, $K_{пл}$ - 3,8 мекв/л, $Na_{пл}$ - 148 мекв/л, рН крові - 7,28

Коагулограма протромбіновий індекс 94%, час рекальцифікації - 45", фібриноген 9 г/л, фібриноген В-Н-Н-, тромботест - VII ступінь згортання, фібринолітична активність - 5 годин, тромбіновий час - 30", активність вільного гепарину - 5"

Показники мікроциркуляції КП - 16 балів, ШАЕ - 21 бали, еритроцити - в РЕМ шиповидні - 38%, деформовані - 12%, зберігається велика кількість цитоплазматичних містків

На 13 добу після операції хворий помер при явищах парезу шлунково-кишкового тракту, загальної інтоксикації, явищ недостатності серцево-судинної системи

Приклад №2. Хвора К., 56 років, історія хвороби №344 23 08 01 виконана черевноанальна резекція прямої кишки з низведенням сигми в анус

Крововтрата під час операції склала 420 мл. Перелито однієї групи крові 500 мл

В першу добу після операції загальний стан відповідає тяжкості перенесеної операції. В легенях дихання везикулярне. Пульс 86 ударів в 1 хв, АТ 120/80 мм рт.ст. Температура тіла вранці 36,9°C, ввечері - 37,4°C. Живіт м'який, біль в області післяопераційної рани. Із боку низведеної кишки відмічався набряк останньої, колір кишки до сфінктера синюшний, кишка на дотик холодна

Лабораторні аналізи крові: гемоглобін - 115 г/л, кольоровий показник - 0,87, еритроцити $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити $5,3 \times 10^9$ /л, еозинофіли - 2,5%, паличкоядерні - 9,5%, сегментоядерні - 70%, лімфоцити - 14%, моноцити - 4%, ШОЕ - 44 мм/год, гематокрит - 36%

Аналіз сечі: питома вага - 1020, білка немає, цукру немає, лейкоцити 2 - 3 в полі зору

Біохімічні аналізи крові: Загальний білок - 69 г/л, альбуміни - 31 г/л, А/Г коефіцієнт - 0,9, концентрація КШІ - 4,4 мекв/л, $Na_{пл}$ - 144 мекв/л, рН крові - 7,38

Коагулограма протромбіновий індекс 113%, час рекальцифікації - 67", фібриноген 4 г/л, фібриноген В+, тромботест - VI ступіня згортання, фібринолітична активність - 5 годин, тромбіновий час - 28", активність вільного гепарину - 9"

Показники мікроциркуляції КП - 14 балів, ШАЕ - 20 балів, еритроцити в РЕМ шиповидні - 37%, деформовані - 8%, є цитоплазматичні містки. Проникливість капілярів для води - 7,5 мл, для білка - 10,7%

Лікування антибіотики, внутрішньовенне введення розчинів кристалоїдів (загальна кількість 1900,0), білкових препаратів крові (альбумін 10% - 200,0, протеїн 10% - 200,0), вітамінотерапія. Хворий також було призначено компламін по 300 мг внутрішньовенно, крапельно, два рази на добу в перебігу 6 днів, після чого в таблетованому вигляді по 150 мг три рази на добу

Третя доба після операції. Стан відносно задовільний, тривожить деяке взуття живота, болі в області проміжної рани, загальна слабкість

Об'єктивно: пульс 92 удари в 1 хв, ритмічний, АТ 140/60 мм рт.ст. Язик вологий, живіт помірно надутий, перистальтика кишечника в'яла, зовнішня частина низведеної кишки на відстані до трьох сантиметрів рожева, тепла на дотик, газів відходять

Лабораторні дані: гемоглобін - 100 г/л, еритроцити - $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити $8,2 \times 10^9$ /л, еозинофіли - 2,5%, паличкоядерні - 9,5%, сегментоядерні - 70%, ШОЕ - 33 мм/год, гематокрит - 38%

Аналіз сечі: питома вага 1019, цукру немає, білка немає, лейкоцити в полі зору. Загальний білок - 62 г/л, А - 33 г/л, А/Г коефіцієнт - 1,14, $K_{пл}$ - 4,1 мекв/л, $Na_{пл}$ - 141 мекв/л, рН крові - 7,42

Показники мікроциркуляції КП - 13 балів, ШАЕ - 18 балів, еритроцити в РЕМ шиповидні - 28%, деформовані - 11%, цитоплазматичні містки поодинокі

В наступні дні стан хворої покращився. З'явилась хороша перистальтика, самостійний стілець. На сьому добу хворий виконано відсікання залишку низведеної кишки. Відмічається прирощення кишки по всьому колу

Лабораторні дані на шосту добу після операції: гемоглобін - 135 г/л, еритроцити - $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити $6,3 \times 10^9$ /л, еозинофіли - 2,5%, паличкоядерні - 9,5%, сегментоядерні - 70%, ШОЕ - 11 мм/год, гематокрит 39%

Аналіз сечі: питома вага 1021, білка немає, цукру немає, лейкоцити 1 - 2 в полі зору

Біохімічний аналіз крові: загальний білок - 70 г/л, А - 39 г/л, А/Г - 1,3, $K_{пл}$ - 4,2 мекв/л, $Na_{пл}$ - 142 мекв/л, рН крові - 7,41

Коагулограма: тромбіновий індекс - 100%, час рекальцифікації - 48", фібриноген 3,4 г/л, фібриноген В+, тромботест - V ступіня згортання, фібринолітична активність - 3 годин, тромбіновий час - 35", активність вільного гепарину - 6"

Показники мікроциркуляції КП - 5 балів, ШАЕ - 9 балів, еритроцити в РЕМ шиповидні - 12%, деформовані - 2%, цитоплазматичні містки не зустрічаються. Проникливість капілярів для води - 3,1 мл, для білка - 4,8%

Лапаротомна рана зажила первинним натягом. Хвора виписалась 19 09 01 в задовільному стані

Спосіб дозволяє зменшити число післяопераційних ускладнень на 23,5%, післяопераційну летальність до 7,5% і термін перебування хворих у стаціонарі після операції в середньому

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