



УКРАЇНА

(19) UA (11) 12825 (13) U
(51) МПК (2006)
A61M 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ РЕГІОНАРНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

1

2

(21) а200507817

(22) 08.08.2005

(24) 15.03.2006

(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.

(72) Бондар Григорій Васильович, Сєдаков Ігор Євгенович, Псарас Генадій Генадійович

(73) Бондар Григорій Васильович

(57) 1. Спосіб регіонарної поліхіміотерапії метастатичного ураження печінки, що включає катетеризацію загальної печінкової артерії через шлунково-сальникову артерію і проведення внутріартеріальної поліхіміотерапії, який **відрізняється** тим, що додатково виконують катетеризацію пупкової вени, для чого з'єднують катетери, введені в пупкову вену і власну печінкову артерію, за допомогою

трійникового клапанного пристосування, потім протягом 2-3 годин виконують артеріалізацію печінки за допомогою спрямування артеріальної крові в печінку через пупкову вену, попередньо установивши трійникове клапанне пристосування у відповідне положення, після чого, змінюючи положення трійникового клапанного пристосування, здійснюють протягом 4-6 годин регіонарну поліхіміотерапію шляхом уведення хіміопрепаратів у власну печінкову артерію.

2. Спосіб регіонарної поліхіміотерапії метастатичного ураження печінки за п. 1, який **відрізняється** тим, що сеанси чергування артеріалізації печінки і регіонарної поліхіміотерапії проводять 1 раз протягом усього курсу.

Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології, і може бути використана при лікуванні метастатичного ураження печінки у хворих зі злоякісними новоутвореннями.

У хворих зі злоякісними новоутвореннями з метастатичним ураженням печінки одним із перспективних методів лікування є регіонарна хіміотерапія. Для проведення регіонарної хіміотерапії при локалізації патологічного процесу в печінці використовують введення лікарських препаратів через власну печінкову артерію, розбужовану пупкову вену, ворітну вену. Проведення регіонарної хіміотерапії через названі судини дозволяє створити більшу концентрацію протипухлинних лікарських препаратів в печінці, ніж при проведенні системної хіміотерапії. Більша концентрація протипухлинних лікарських препаратів в печінці при проведенні регіонарної хіміотерапії, порівняно з системною, підвищує пошкоджуючий ефект хіміопрепаратів на пухлинні клітини. Однак, протипухлинні лікарські препарати, які вводять через названі судини в печінку, впливають не лише на пухлинні клітини в метастатичних осередках, але й на здорові гепатоцити. У випадках, коли у хворих існує супутня патологія печінки (цироз, гепатит, печінкова недостатність різної етіології), додаткове пошкодження гепатоцитів може посилити вираженість печінкової недостатності, що у свою чергу потягне за собою

необхідність припинення хіміотерапії.

Для покращання функції печінки використовують прийом, відомий у літературі як «артеріалізація» печінки, що припускає не тільки природне надходження артеріальної (оксигенованої) крові через власну печінкову артерію, але й додаткове, штучно створене введення артеріальної (оксигенованої) крові через пупкову або ворітну вени.

Відомий спосіб артеріалізації печінки, при якому формують постійний судинний анастомоз кінець у кінець між селезінковою артерією і пупковою веною. [Хирургическая гепатология / Под редакцией Б.В.Петровского. - М. - Медицина. - 1972 - 352 С.302].

Недоліком відомого способу є технічна складність формування судинного анастомозу між селезінковою артерією і пупковою веною. У багатьох випадках, при наявності метастатичного ураження заочеревинного простору катетеризація селезінкової артерії не можлива взагалі.

Відомий також спосіб артеріалізації печінки, при якому формують постійний судинний анастомоз між пупковою веною і променевою артерією за допомогою екстракорпорального шунта. При цьому, виконують бужування пупкової вени, виділяють променеву артерію, канюлюють її і за допомогою зовнішнього шунта, який представляє силіконову трубку, з'єднують катетери, котрі знаходяться в

(19) UA (11) 12825 (13) U

пупкової вені і променевої артерії, після чого руку хворого прибинтовують до тулуба. [Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. - М.: Медицина, 1978. - 328с. - С.205.]

Недоліком відомого способу є технічна складність формування судинного анастомозу між променевою артерією і пупковою веною, необхідність фіксації руки до тулуба, що суттєво погіршує якість життя хворого.

Для збільшення концентрації протипухлинних лікарських препаратів у печінці використовують різні варіанти регіонарної хіміотерапії.

Відомий спосіб регіонарної хіміотерапії [Циторедуктивная хирургия злокачественных опухолей печени: интраартериальная регионарная и гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия / Малиновский Н.Н., Северцев А.Н., Брехов Е.И. и др. // Кремлиевская медицина. Клинический вестник. - 2000. - №2. - С.18-20] при якому катетеризують власну печінкову артерію з подальшим введенням в неї хіміопрепаратів.

Недоліком названого способу є його досить висока токсичність у результаті впливу протипухлинних лікарських препаратів не тільки на пухлинні клітини, розташовані в метастатичних осередках у печінці, але і на здорові гепатоцити. Цей недолік відомого способу найчастіше означає неможливість його застосування у хворих з хронічними супутніми захворюваннями печінки, які супроводжуються розвитком печінкової недостатності. Крім того, спосіб-найближчий аналог не передбачає забезпечення підвищення чутливості пухлинних клітин до хіміопрепаратів, які вводяться.

Корисна модель вирішує задачу посилення детоксикаційної функції печінки при ВАХТ, а також підвищення чутливості пухлинних клітин до хіміопрепаратів, які вводяться.

Поставлена задача вирішується тим, що у хворих зі злоскісними новоутвореннями з метастатичним ураженням печінки, страждаючими різними супутніми захворюваннями, котрі супроводжуються розвитком печінкової недостатності, при катетеризації власної печінкової артерії через шлунково-сальникову артерію і проведенні внутріартеріальної поліхіміотерапії, додатково здійснюють попереджуючу артеріалізацію печінки, для чого додатково виконують катетеризацію пупкової вені, з'єднують катетери, введені в пупкову вену і власну печінкову артерію за допомогою трійникового клапанного пристосування, після чого протягом 2-3 годин виконують артеріалізацію печінки за допомогою спрямування артеріальної крові в печінку через пупкову вену, встановивши трійникове клапанне пристосування у відповідне положення, потім, змінюючи положення трійникового клапанного пристосування, здійснюють протягом 4-6 годин регіонарну поліхіміотерапію шляхом введення хіміопрепаратів у власну печінкову артерію. При цьому сеанси чергування артеріалізації печінки і регіонарної поліхіміотерапії проводять щодня 1 раз на день.

Новим у заявленій корисній моделі є чергування артеріалізації печінки і регіонарної хіміотерапії, причому артеріалізація печінки передусе вве-

денню хіміопрепаратів, що, з одного боку, дозволяє забезпечити додаткову оксигенацію гепатоцитів, а з іншого боку - підсилити оксигенацію пухлинних клітин, які знаходяться в метастатичних вузлах печінки перед введенням хіміопрепаратів.

Посилення оксигенації гепатоцитів поліпшує їх детоксикаційну функцію і таким чином сприяє зниженню токсичності проведеної хіміотерапії. У свою чергу, посилення оксигенації пухлинних клітин перед введенням хіміопрепаратів підвищує їх чутливість до впливу цитостатиків.

Таким чином, розроблений спосіб дозволяє одночасно збільшити концентрацію протипухлинних препаратів у метастатичних осередках печінки шляхом регіонарного підведення хіміопрепаратів, підсилити детоксикаційну функцію печінки за рахунок додаткової оксигенації гепатоцитів, а також підвищити чутливість пухлинних клітин до хіміопрепаратів шляхом їх попередньої додаткової оксигенації.

Сутність способу пояснюється рисунками 1-6.

На Фіг.1 показана схема установки катетерів у пупкову вену і власну печінкову артерію через шлунково-сальникову артерію та з'єднання їх між собою трійниковим клапанним пристосуванням, де:

- 1 - печінка;
- 2 - пупкова вена;
- 3 - власна печінкова артерія;
- 4 - шлунково-дванадцятипала артерія;
- 5 - права шлунково-сальникова артерія;
- 6 - катетер, уведений через праву шлунково-сальникову артерію, шлунково-дванадцятипалу артерію у власну печінкову артерію;
- 7 - катетер, уведений в пупкову вену;
- 8 - трійникове клапанне пристосування.

На Фіг.2 показаний струм артеріальної крові через трійникове клапанне пристосування в пупкову вену під час артеріалізації печінки, де:

- 9 - канюля системи для введення хіміопрепаратів, з'єднана з трійниковим клапанним пристосуванням;
- 10 - корпус трійникового клапанного пристосування;
- 11 - вентиля трійникового клапанного пристосування;
- 12 - канюля катетера, встановленого в пупковій вені;
- 13 - канюля катетера, встановленого у власній печінковій артерії;
- 14 - напрямок артеріальної крові з власної печінкової артерії в пупкову вену.

На Фіг.3 показано введення протипухлинних лікарських препаратів із системи у власну печінкову артерію, де:

- 9 - канюля системи для введення хіміопрепаратів, з'єднана з трійниковим клапанним пристосуванням;
- 10 - корпус трійникового клапанного пристосування;
- 11 - вентиля трійникового клапанного пристосування;
- 12 - канюля катетера, встановленого в пупковій вені;
- 13 - канюля катетера, встановленого у власній печінковій артерії;

15 - напрямок струму розчину з протипухлинними лікарськими препаратами із системи у власну печінкову артерію.

На Фіг.4 показано промивання розчином гепарину катетера, встановленого в пупковій вені, де:

9 - канюля системи для введення хіміопрепаратів, з'єднана з трійниковим клапанним пристосуванням;

10 - корпус трійникового клапанного пристосування;

11 - вентиля трійникового клапанного пристосування;

12 - канюля катетера, встановленого в пупковій вені;

13 - канюля катетера, встановленого у власній печінковій артерії;

16 - напрямок струму розчину гепарину із системи в пупкову вену.

На Фіг.5 показано промивання розчином гепарину катетера, встановленого у власній печінковій артерії, де:

9 - канюля системи для введення хіміопрепаратів, з'єднана з трійниковим клапанним пристосуванням;

10 - корпус трійникового клапанного пристосування;

11 - вентиля трійникового клапанного пристосування;

12 - канюля катетера, встановленого в пупковій вені;

13 - канюля катетера, встановленого у власній печінковій артерії;

17 - напрямок струму розчину гепарину із системи у власну печінкову артерію.

На Фіг.6 показано положення клапанів трійникового клапанного пристосування в період між сеансами хіміотерапії:

9 - канюля системи для введення хіміопрепаратів, з'єднана з трійниковим клапанним пристосуванням;

10 - корпус трійникового клапанного пристосування;

11 - вентиля трійникового клапанного пристосування;

12 - канюля катетера, встановленого в пупковій вені;

13 - канюля катетера, встановленого у власній печінковій артерії;

Спосіб здійснюють таким чином:

Виконують верхньо-серединну лапаротомію з ревізією органів черевної порожнини. При наявності метастазів у печінці виконують катетеризацію власної печінкової артерії. Для цього виділяють праву шлунково-сальникову артерію 5 за Ескер із співавт. (1962), розсікають її стінку, вводять в зазначену артерію катетер 6. Проводять катетер з правої шлунково-сальникової артерії 5 через шлунково-дванадцятипалу артерію 4 у власну печінкову артерію 3. Наявність катетера у власній печінковій артерії контролюють пальпаторно. Як правило, довжина введеного катетера складає 12-14см. Катетер фіксують у правій шлунково-сальниковій артерії за допомогою лігатури. Виводять на передню черевну стінку кінець мобілізованої правої шлунково-сальникової артерії з уведеним у неї катетером. Виведення катетера на

передню черевну стінку забезпечує можливість видалення катетера в подальшому (після завершення хіміотерапії) без повторної операції.

Доступ до пупкової вени забезпечують розрізом, довжиною 3-4см, по білій лінії живота, на відстані 3см вище пупка. Після розсічення шкіри, апоневрозу і розшарування поперечної фасції живота в рані легко виявляють пупкову вену 2, яка лежить на 1-2см правіше середньої лінії. Вену, звільнену від оточуючої клітковини, виводять в рану і розсікають поперечно до появи в ній просвіту. У просвіт вени вводять сечовідний катетер або поліетиленову трубку, діаметром 3-5мм. Якщо просвіт вени недостатній, виконують її бужування металевим зондом з оливоподібним кінцем і тільки після цього катетеризують, катетер 7 виводять на черевну стінку і фіксують.

Після установки і фіксації обох катетерів, приєднують до артерії і вени трійниково-клапанне пристосування 8, виконуючи таким чином артеріо-венозне шунтування. Виводять катетери, з'єднані трійниковим клапанним пристосуванням, на передню черевну стінку, фіксують до шкіри, лапаротомну рану вшивають пошарово, наглухо. Після відновлення перистальтики кишечника, в середньому на 2-4 добу, починають внутріартеріальну поліхіміотерапію (ВАПХТ) з попередньої артеріалізації печінки (Фіг.1).

Вентилі 11 трійникового клапанного пристосування переводять у положення, відкрите для артерії і вени (Фіг.2). В такому положенні вентиля починають виконувати процедуру непримушеного поступання артеріальної крові в пупкову вену 14. Цю процедуру продовжують протягом 3-4 годин. Надходження артеріальної крові в пупкову вену відбувається самостійно за рахунок різниці артеріального і венозного тиску.

Потім вентиля 11 трійникового клапанного пристосування встановлюють у положення, відкрите для введення хіміопрепаратів в артерію, підключають через систему до дозатора лікарських речовин, за допомогою якого в режимі безперервної тривалої інфузії вводять добову дозу протипухлинних лікарських препаратів протягом 4-6 годин (Фіг.3).

Після цього вентиля 11 трійникового клапанного пристосування переводять у положення, при якому відкритий доступ до пупкової вени 2 (Фіг.4). Вводять у спрямування 16 через систему в катетер, встановлений у пупковій вені, розчин гепарину.

Потім вентиля 11 трійникового клапанного пристосування переводять у положення, при якому відкритий доступ до власної печінкової артерії (Фіг.5). Вводять у спрямування 17 через систему в катетер, встановлений у власній печінковій артерії, розчин гепарину, після чого за допомогою вентиля закривають доступ до пупкової вени і власної печінкової артерії (Фіг.6).

Процедуру регіонарної внутріартеріальної поліхіміотерапії з попередньою артеріалізацією печінки проводять щодня 1 раз на день, відповідно до використовуваної схеми ВАХТ.

У процесі лікування здійснюють динамічний, лабораторний і біохімічний контроль зразків крові, отриманих з пупкової вени. Для зменшення ступе-

ня інтоксикації і гепатотоксичності в пупкову вену вводять гепатопротектори, а також препарати, поліпшуючі репаративні процеси в печінці. Через три тижні після закінчення курсу ВАПХТ оцінюють ефективність терапії з використанням УЗД або КТ, при цьому курси ВАПХТ повторюють до досягнення повного чи часткового ефекту.

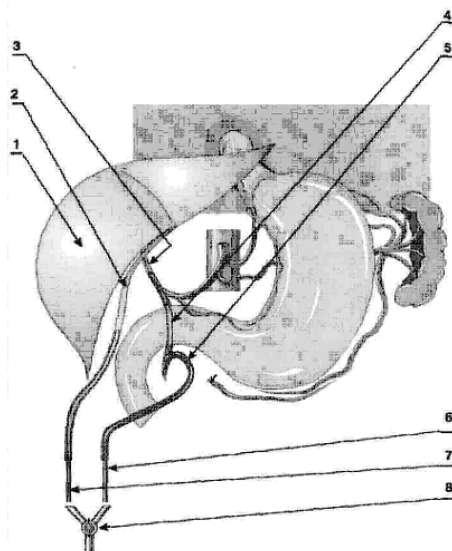
Приклад клінічного застосування розробленого способу.

1. Хвора Ш., 1964 року народження знаходиться на лікуванні протягом 3 років з приводу меланоми шкіри голови.

У 2003-2004 роках проведено комплексне лікування. На даний час при додатковому обстеженні у зв'язку з погіршенням стану встановлено тотальне метастатичне ураження печінки. У зв'язку з відсутністю інших ознак метастазування вирішено провести ендоваскулярне регіонарне медикаментозне лікування з включенням у запланований обсяг етап артеріалізації портальної системи.

12.04.2005 виконана лапаротомія. Ревізія: підтверджено метастатичне ураження обох часток печінки, інших патологічних змін у черевній порожнині не виявлено. Відповідно до наміченого плану лікування виділена права шлунково-сальникова артерія, вона перев'язана в дистальному спрямуванні, а в проксимальному - пунктована спеціальним судинним розширювачем і катетеризована. Катетер, діаметром 1мм, ретроградно проведений через шлунково-сальникову артерію, через шлунково-дванадцятипалу артерію, а по досягненні устя загальної печінкової артерії проведений дистально, мінаючи устя правої шлункової артерії. Катетер зафіксований двома лігатурами, які охоплюють шлунково-сальникову артерію, у зоні пункції і виведений через контрапертуру на передню черевну стінку.

У круглій зв'язці печінки виділена облітерована



Фіг.1

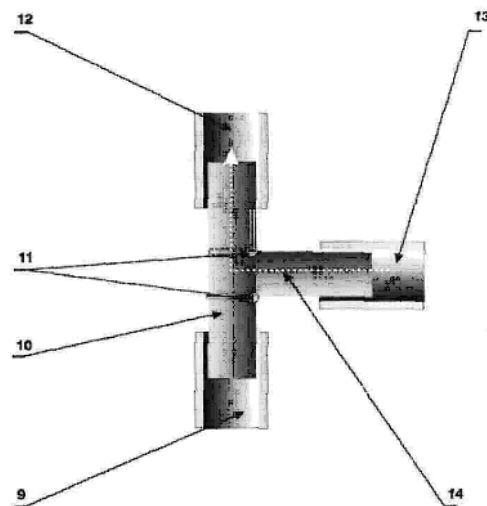
пупкова вена, бужована за протягом до досягнення портальної системи й одержання крові. В неї введений катетер, діаметром 4мм, термінальний відділ якого розташований у портальній вені. Катетер фіксований до рани. Черевна стінка вшита. Катетери з'єднані між собою через 4-х позиційний шунтуючий пристрій.

Проведений 1 цикл регіонарної хіміотерапії в режимі щоденного введення фракційне з розрахунку досягнення сумарної розрахункової циклової дози за 12 днів. При цьому на 1 етапі щодня протягом 2-х годин проводилася артеріалізація портальної системи таким чином, що положення шунтуючого пристрою забезпечувало надходження артеріальної крові в портальну систему. Потім проводили ізольоване артеріальне введення хіміопрепаратів у запланованій дозі протягом 3 годин.

Під час контрольної КТ органів черевної порожнини через 1 місяць після лікування виявлено зменшення метастатичних осередків в печінці з 3,5см до 0,5см. За пропонуванням способом проліковано 4 хворих. Ускладнень пов'язаних з токсичністю хіміотерапії, не спостерігали.

Запропонована послідовність дій при виконанні ВАХТ дозволяє одночасно збільшити концентрацію протипухлинних препаратів у метастатичних осередках печінки шляхом регіонарного підведення хіміопрепаратів, а також підсилити детоксикаційну функцію печінки за рахунок додаткової оксигенації гепатоцитів, крім того підвищити чутливість пухлинних клітин до хіміопрепаратів шляхом їх попередньої додаткової оксигенації.

Спосіб апробований на 18 хворих із хронічними супутніми захворюваннями печінки, що супроводжуються розвитком печінкової недостатності. У жодного не було відзначено токсичних явищ після ВАХТ, які змусили б перервати лікування.

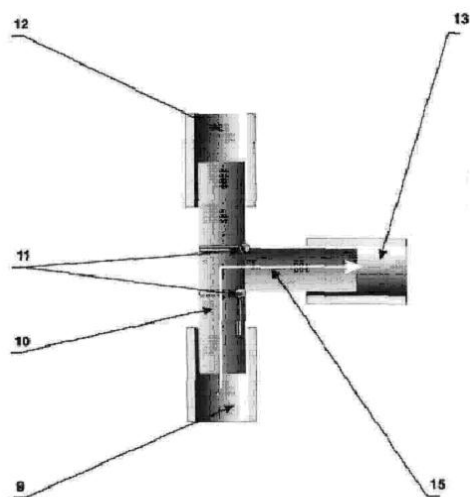


Фіг.2

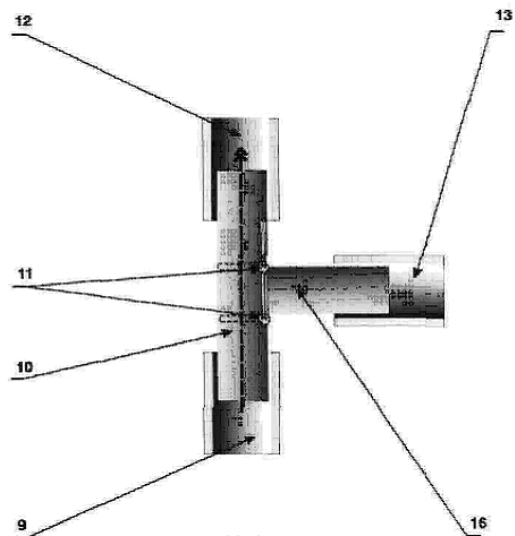
9

12825

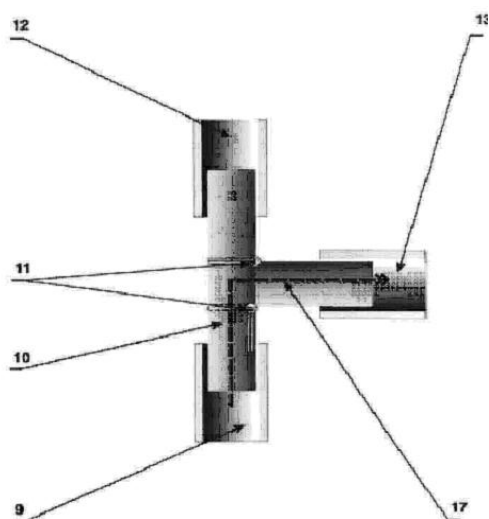
10



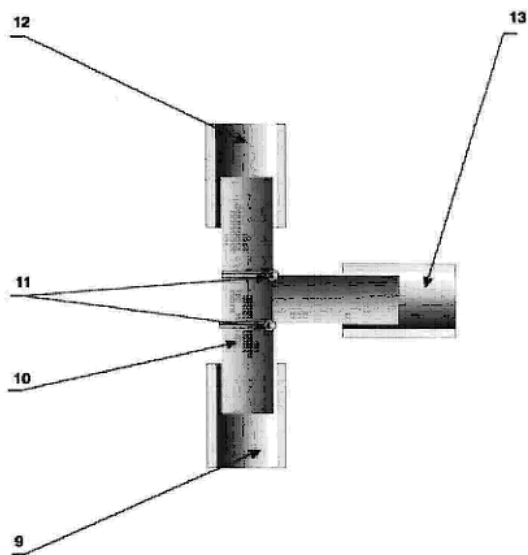
Фіг.3



Фіг.4



Фіг.5



Фіг.6