



УКРАЇНА

(19) UA (11) 66725 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПОСТЕМБОЛІЗАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ НА ТЛІ АДЕНОМІОЗУ

1

2

(21) u201109176

(22) 22.07.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) ТАТАРЧУК ТЕТЯНА ФЕОФАНІВНА, ЗАХАРЕНКО НАТАЛІЯ ФЕОФАНІВНА, КОВБАСІЙ ВАЛЕНТИНА ПЕТРІВНА, ПОЧЕЧУЄВ АНАТОЛІЙ МИХАЙЛОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб лікування постемболізаційного синдрому у жінок з лейоміомою матки на тлі аденоміозу шляхом проведення емболізації маткових артерій, який **відрізняється** тим, що додатково вводять 20 мг династату в кожную маткову артерію, що здійснюють після попередньої часткової емболізації.

Корисна модель належить до медицини, зокрема до гінекології, і може бути використана для лікування післяопераційних ускладнень емболізації маткових артерій у жінок з лейоміомою матки на тлі аденоміозу.

Висока частота поєднання лейоміоми матки з аденоміозом - у 30-85 % жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, переважно симптомний перебіг захворювання, а також збільшення частоти жінок, бажаних зберегти матку, обумовлюють актуальність розробки та поширення органозберігаючих методів лікування.

Одним з перспективних малоінвазивних органозберігаючих методів лікування лейоміоми матки є емболізація маткових артерій (ЕМА). За останнє десятиріччя накопичений деякий досвід щодо ефективності ЕМА при наявності супутнього аденоміозу.

Лікувальний ефект ЕМА здійснюється за рахунок ішемії з наступним станом асептичного некрозу, міолізису та фіброзу, що приводить до значного зменшення і/або зникнення міоми та її проявів. Гостре порушення кровопостачання охоплює також вогнища гетеротопічного ендометрія та незмінений міометрій, але на відміну від лейоміоми носить тимчасовий характер внаслідок розвитку колатерального кровообігу. Ішемія матки спричиняє появу болю, гіпертермії, слабкості, зміни показників крові, кров'янистих виділень з піхви, тобто розвиток постемболізаційного синдрому.

Питання лікування болю після перенесення ЕМА лишається невирішеним. В постемболізаційному періоді больовий синдром має місце в 100 % спостережень, але максимальну інтенсивність, за

даними різних авторів, в 30,8-86 % випадків. Відзначено, що за умови супутнього аденоміозу больовий синдром найбільш інтенсивний.

Відомі способи лікування постемболізаційного синдрому та профілактики виникнення ускладнень включають призначення в післяопераційному періоді нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (1), наркотичних анальгетиків, антибіотиків широкого спектру дії, дезінтоксикаційної та десенсибілізуючої терапії (2, 3, 4).

Недоліком вказаних способів лікування постемболізаційного синдрому є висока кратність та довготривале призначення анальгетиків, а саме, опіатів і НПЗП з неселективною дією на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), що, з одного боку, збільшує ризик реалізації їх побічних ефектів, а, з другого, вказує на їх слабку ефективність в лікуванні больового синдрому ішемічного ґенезу.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб лікування міоми матки, який забезпечує зменшення проявів постемболізаційного синдрому, що реалізується шляхом внутрішньо-артеріального білатерального введення 100 мг (2,5 мл) актовегіну, після чого здійснюють емболізацію (5).

Недоліками вказаного способу є застосування актовегіну - препарату, механізм дії якого заснований на покращенні кровопостачання та метаболічних процесів в тканинах, що не враховує наявності супутнього аденоміозу, до того ж порядок введення спочатку актовегіну, а потім емболізату не забезпечує депонування та тривалої дії препарату в матці.

В основу корисної моделі способу лікування постемболізаційного синдрому у жінок з лейоміо-

(19) UA (11) 66725 (13) U

мою матки на тлі аденоміозу поставлена задача розробки ефективного патогенетично обґрунтованого методу на основі дослідження гормонального гомеостазу та вмісту факторів росту, що дасть можливість знизити інтенсивність та тривалість больового синдрому в 1,8 разу, післяопераційної температурної реакції, кількості призначених анальгетиків і скоротити час перебування в стаціонарі в середньому на 3 доби.

Поставлена задача способу лікування постемболізаційного синдрому у жінок з лейоміомою матки на тлі аденоміозу вирішується шляхом проведення ЕМА за стандартною методикою, згідно з корисною моделлю, додатково вводять 20 мг династату в кожну маткову артерію, що здійснюють після їх попередньої часткової емболізації.

Між сукупністю ознак корисної моделі і технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Стан ішемії, який розвивається внаслідок закупорки маткових артерій, викликає ушкодження клітин. При цьому з ліпідів клітинних мембран вивільняється арахідонова кислота - субстрат для синтезу простагландинів.

Дослідження системного та локального гормонального гомеостазу у жінок з поєднанням лейоміоми матки та аденоміозу (85 пацієнток), лейоміомою (40 пацієнток) в порівнянні зі здоровими жінками репродуктивного віку (30 пацієнток) виявлений стан відносної гіперестрогенії, на що вказувало значне зниження прогестеронового індексу (ПРГ/Е2). Так, у жінок з поєднанням лейоміоми та аденоміозу ПРГ/Е2 склав $57,7 \pm 19,1$ нмоль/л в системному та $39,1 \pm 23,8$ нмоль/л в локальному кровообігу, що суттєво нижче, ніж у здорових $125,6 \pm 6,5$ нмоль/л, ($p < 0,05$). ПРГ/Е2 зменшувався як за рахунок зниження секреції ПРГ майже у 1/3 жінок, так і суттєвого підвищення Е2 в локальному кровообігу $0,4 \pm 0,03$ нмоль/л відносно жінок з лейоміомою $0,25 \pm 0,04$ нмоль/л та здоровими $0,3 \pm 0,03$ нмоль/л, ($p < 0,05$). У випадку лейоміоми матки спостерігається тенденція до зниження ПРГ/Е2 на системному $87,3 \pm 21,7$ нмоль/л та значне зниження $64,4 \pm 28,8$ нмоль/л на локальному рівні порівняно зі здоровими $125,6 \pm 6,5$ нмоль/л, ($p < 0,05$).

При дослідженні продукції судинно-ендотеліального фактора росту А (VEGF-A) виявлено суттєве зростання у жінок з поєднанням лейоміоми та аденоміозом $487 \pm 27,6$ пг/мл в порівнянні з лейоміомою матки $280,1 \pm 48,4$ пг/мл і здоровими $141 \pm 23,6$ пг/мл, ($p < 0,05$).

Порушення секреції статевих гормонів, а саме - створення стану абсолютної або відносної гіперестрогенії на системному і локальному рівні запускає естроген і прогестерон - залежний каскад арахідонової кислоти та приводить до гіперпродукції простагландинів, які, в свою чергу, беруть участь в локальному ароматазо-обумовленому синтезі естрадіолу в клітинах лейоміоми та ендометріозу. До того ж, простагландини шляхом прямої стимулюючої дії на нервові закінчення та підвищення контрактильної функції міометрія індукують больовий синдром. Простагландини,

завдяки їх центральній дії, впливають на головний мозок і викликають пірогенну реакцію.

Враховуючи вищезначені механізми постемболізаційного синдрому, ми включили до складу терапії парексисиб (династат) та віддали перевагу внутрішньо-артеріальному шляху його введення в маткові судини.

Парексисиб (династат) - нестероїдний протизапальний препарат, селективний інгібітор циклооксигенази-2 з вираженою анальгетичною, жарознижуючою та протизапальною дією. Також династат інгібує ароматазозалежний синтез естрадіолу та продукцію судинно-ендотеліального фактора росту. Сила та тривалість знеболюючого ефекту 40 мг династату співвідноситься і навіть вище такої 4-12 мг морфіну. При цьому він не має побічної дії, пов'язаної з впливом на ЦОГ-1 та на відміну від опіатів не викликає пригнічення дихального центру і седативного ефекту.

З метою зосередження максимальної концентрації препарату в матці та збільшення тривалості його дії династат вводився після попередньої часткової емболізації до появи ознак стазу внутрішньоартеріального кровообігу, після чого закупорка маткових судин завершувалась. Таким чином, препарат механічно блокується в матці.

Спосіб здійснюється наступним чином:

- під місцевою анестезією в верхній третині правого стегна проводиться пункція стегнової артерії;

- катетер діаметром 5 F вводиться у внутрішню під здувину артерію та виконується тазова ангіографія з метою уточнення анатомії маткових артерій;

- катетеризують контралатеральну маткову артерію та проводять суперселективну ангіографію з метою візуалізації маткових судин;

- вводиться емболізат PVA фракції 150-500 мікрон до появи ознак стазу внутрішньоматкового кровообігу; вводиться династат 20 мг в маткову артерію;

- завершується введення емболізату до появи 2-3 симптомів ефективності проведеної емболізації маткових артерій;

- катетер встановлюють в іпсилатеральну маткову артерію і вищевказана маніпуляція на протилежній стороні.

При порівнянні особливостей перебігу післяопераційного періоду у жінок з лейоміомою матки на тлі аденоміозу після проведення ЕМА згідно з запропонованою корисною моделлю (45 пацієнток) - I група з жінками, яким ЕМА проведена за стандартною методикою (40 пацієнток) - II група, виявлено більш легкий перебіг післяемболізаційного синдрому.

Відмічено суттєво нижчу інтенсивність больового синдрому (згідно з Мак-Гіловським опитувальником): показник середнього рангового індексу болю в I-й групі - $25,9 \pm 4,2$ проти $46,6 \pm 3,5$ в II-й групі, ($p < 0,05$), а показник середньої кількості вибраних дескрипторів, відповідно, $5,7 \pm 0,6$ та $14,8 \pm 2,3$, ($p < 0,05$). А також, значно меншу тривалість больового синдрому в I-й групі - $7,1 \pm 1,5$ днів проти $12,6 \pm 1,8$ в II-й групі, ($p < 0,05$). При суттєвому скороченні призначення наркотичних анальгетиків

0,9±0,45 ампул в I-й групі проти 3,6±0,8 II-й групі, ($p<0,05$) та НПЗП, відповідно, 6,3±1,2 ампул порівняно з 13,4±2,6, ($p<0,05$).

Спостерігається значне зниження рівня і тривалості температурної реакції - в I-й групі вона не перевищувала 37,5° в 84,4 % спостережень і лишалась такою 4,7±0,8 діб, у 15,6 % температура підвищувалась до 38 °С і тривала 1,5±0,3 доби, лихоманка, яка перевищувала 38 °С не спостерігалась. Щодо II-ї групи, то температура не перевищувала 37,5 °С в 45 % спостережень і тривала 12,3±1,7 діб, у 52,5 % вона підвищувалась до 38 °С і тривала 4,2±0,9 діб і лихоманка вище 38 °С - у 2,5 % і лишалась такою 1,8±0,6 діб, ($p<0,05$).

Суть способу лікування постемболізаційного синдрому у жінок з лейоміомою матки на тлі аденоміозу пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1. Пацієнтка З., 42 роки, мешканка с. Геронимівка, звернулась у клініку зі скаргами на болісні та рясні місячні. На диспансерному обліку не знаходилась. Вищепераховані симптоми турбують останні 2 роки.

При УЗД виявлено збільшення матки 8,5×6,8×8,7 см (об'єм матки 263,3 см³) за рахунок множинних лейоматозних вузлів переважно по передній стінці з інтрамуральною локалізацією діаметром від 1,5 до 4,5 см, об'єм домінантного вузла 91 см³, а також дрібні ехопозитивні вогнища, що деформують всі стінки матки - ехо-ознаки аденоміозу.

ПГЗ фракційного діагностичного вишкрібання цервікального каналу та порожнини матки: багаточаровий епітелій без ознак дисплазії, залозистий поліп ендометрія.

Після проведення загальноклінічного, бактеріоскопічного, бактеріологічного, онкоцитологічного, кольпоскопічного обстежень пацієнтці здійснена ЕМА за вдосконаленим методом. За 3 дні до ЕМА розпочинався 10-денний курс антибіотиків широкого спектра дії.

Післяопераційний період перебігав з больовим синдромом, який був найбільш вираженим на 3-й день і згідно з оцінкою за Мак-Гіловським опитувальником показник рангового індексу болю склав 20, а кількість вибраних дескрипторів - 5. В цілому больовий синдром тривав 6 діб. Температурна реакція відповідала субфебрильній і тривала 7 діб до нормалізації. З метою знеболення в післяопераційному періоді наркотичні анальгетики не призначались, НПЗП (селективні інгібітори ЦОГ-2) - 6 ампул. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Пацієнтка виписана на 3-й день зі стаціонару.

При контрольному огляді через 4 місяці клінічно відмічається значне поліпшення: зменшення крововтрати та тривалості місячних, больового синдрому. На УЗД: розміри матки 7,3×5,2×5,6 см (об'єм матки 111 см³) зменшились на 57,8 %. Єдиний міоматозний вузол по передній стінці розмірами 1,5×1,5×1,4 см (об'єм вузла 1,65 см³) зменшився на 98,5 %. Виявлені поодинокі гетерогенні включення в стінках матки.

Протягом 1 року спостереження рецидивів лейоміоми матки та аденоміозу виявлено не було.

Приклад 2. Пацієнтка Ф., 45 років, мешканка м. Сміла, звернулась у клініку зі скаргами на рясні місячні, болючі місячні, збільшення розмірів живота, часте сечовиділення. Пацієнтка хворіє протягом останніх 3 років.

Дані УЗД обстеження: розміри матки 7,5×7,9×10 см (об'єм матки 310 см³) з множинними вузлами інтрамуральної локалізації діаметром 0,1 см та 0,16 см по задній стінці та інтрамуральний вузол 6,1×5,1×6,8 см (об'єм вузла 111 см³). Структура задньої стінки неоднорідна за рахунок чергування ділянок зниженої ехогенності відповідає аденоміозу.

ПГЗ фракційного діагностичного вишкрібання цервікального каналу та порожнини матки: багаточаровий епітелій без ознак дисплазії, залозиста гіперплазія ендометрія.

Після проведення загальноклінічного, бактеріоскопічного, бактеріологічного, онкоцитологічного, кольпоскопічного обстежень пацієнтці здійснена ЕМА за вдосконаленим методом. За 3 дні до ЕМА розпочинався 10-денний курс антибіотиків широкого спектра дії.

Післяопераційний період перебігав з больовим синдромом, який був найбільш вираженим на 2-й день і згідно з оцінкою за Мак-Гіловським опитувальником показник рангового індексу болю склав 16, кількість вибраних дескрипторів 5. Больовий синдром тривав 5 діб. Наркотичні анальгетики не призначались, лише НПЗП (селективні інгібітори ЦОГ-2) - 7 ампул.

Тривалість температурної реакції 10 днів, яка була в межах субфебрильних цифр за виключенням 2-ї доби післяопераційного періоду, коли спостерігалось її підвищення до 38 °С ввечері. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Пацієнтка виписана на 3-й день зі стаціонару.

При контрольному огляді через 3,5 місяці клінічно відмічена нормалізація менструальної крововтрати та тривалості місячних, значно знизилась інтенсивність больового синдрому, який вже не потребував прийому анальгетиків, зменшився розмір живота та нормалізувалась частота сечовиділення. На УЗД: тіло матки 6,1×6,7×6 см (об'єм матки 128 см³), тобто матка зменшилась на 58,7%. Домінантний міоматозний вузол розмірами 3,9×3,5×3,6 см (об'єм вузла 25,7 см³) зменшився на 76,8 %. Відмічалась незначна гетерогенність міометрія.

Протягом 1 року спостереження рецидивів лейоміоми матки та аденоміозу виявлено не було.

Таким чином, впровадження лікування постемболізаційного синдрому у жінок з лейоміомою матки на тлі аденоміозу дає можливість суттєво зменшити прояви постемболізаційного синдрому і, тим самим, полегшити перенесення ЕМА. А також забезпечує високий терапевтичний результат ЕМА у випадку поєднання лейоміоми матки та аденоміозу.

Джерела інформації:

1. Тихомиров А.Л. Купирование болевого синдрома при эмболизации маточных артерий у больных миомой матки /А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Врач. - 2003. - № 1. - с. 27-29.

2. Тихомиров А. Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. - М.: ООО «МИА», 2006. - 176с.

3. Доброхотова Ю.Э. Эмболизация маточных артерий - постэмболизационный синдром / Ю.Э. Доброхотова, С.А. Капранов, Б.Ю. Бобров, А.А. Алиева, И.И. Гришин // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2005.-№ 2. - с. 44-49.

4. Пат. 18589 Україна, МПК А61К31/00. Спосіб профілактики і лікування ускладнень запального характеру після проведення емболізації маткових артерій у жінок з лейоміомою матки / Татарчук

Т.Ф., Косей Н.В., Альтман І.В., Кондратюк В.А., Сухоребра О.І.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології». - № 200605210, заявл. 12.05.2006; опубл. 15.11.2006, Бюл. № 11.

5. Пат. 2289415 Россия, МПК А61К35/14. Способ лечения миомы матки / Горюнова Т.В., Агапов В.К., Цвиркун В.В., Голощапов-Аксенов Р.С, Скруберт В.С, Климов М.М.; заявитель и патентообладатель Горюнова Татьяна Васильевна. - № 2006104719/14, заявл. 10.02.2006.