



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107421** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/727 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 09430	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Ничитайло М.Ю. Діагностично-лікувальна тактика з використанням мініінвазивних технологій при механічній жовтяниці, зумовленій холедохолітіазом. / М.Ю. Ничитайло, Ю.М. Захараш, В.П. Огородник, М.П. Захараш // Хірургія України - 2008 - № 2 (26) – с. 5-11. Клігуненко Е.Н., Доценко В.В., Демин С.Г., Поступинский С.С. Эффективность и безопасность различных режимов введения низкомолекулярного гепарина II поколения Цибор при тромбопрофилактике в общей хирургии // Журнал «Медицина неотложных состояний» 3(28) 2010, 8 стор. [Інтернет-публікація] URL: http://www.mif-ua.com/archive/issue-12950/article-12965/ (Знайдено 18.04.2014) Волков В. И. Сравнение эффективности использования концентрата протромбинового комплекса (Октаплекс®) и свежезамороженной плазмы у детей с кровотечениями различной этиологии // Медицинские новости. – 2012. – №9. – С. 44-46. [Інтернет-публікація] URL: http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=5348 (Знайдено 18.04.2014) Тарабрин О.А., Галич С.Р., Гавриченко Д.Г., Мазуренко А.И., Кирпичникова Е.П., Салех Е.Н., Лёшенко И.А. Диагностика, профилактика и комплексная коррекция активации фибринолитического компонента системы гемостаза у больных миомой матки // Журнал «Медицина неотложных состояний» 7-8 (46-47) 2012, С. 63-66 [Інтернет-публікація] URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/34644#prettyPhoto (Знайдено 17.04.2014) RU 2204393 C2; 20.05.2003 RU 2169569 C2; 27.06.2001
(22) Дата подання заявки:	29.07.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.12.2014	
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.12.2013, Бюл.№ 24	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.12.2014, Бюл.№ 24	
(72) Винахідник(и): Тарабрін Олег Олександрович (UA), Кушнір Олег Сергійович (UA), Ткаченко Олександр Іванович (UA), Щербаков Сергій Сергійович (UA), Гавриченко Дмитро Георгійович (UA)		
(73) Власник(и): ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, провулок Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)		

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ГЕМОСТАЗУ В ХВОРИХ, ЩО ОПЕРУЮТЬСЯ З ПРИВОДУ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини і стосується способу корекції стану гіперкоагуляції в хворих, що оперуються з приводу механічної жовтяниці, згідно з яким за 10-12 годин до операції призначають антитромботичний гепарин Беміпарин, у дозі 2,5-3,5 МО, 1 раз на добу, у

UA 107421 C2

інтраопераційному періоді призначають Транексамову кислоту у дозі 15 мг/кг з повторенням тієї ж її дози через 6-7 годин після операції під контролем показників гемостазу.

Винахід належить до області медицини, а саме анестезіології і клінічної хірургії, і може бути використаний для корекції порушень гемостазу у хворих, що оперуються з приводу механічної жовтяниці.

В останні роки кількість хворих з жовчнокам'яною хворобою і її ускладненнями зростає. При цьому холедохолітіаз супроводжується механічною жовтухою в 21,4-46,3 % випадків, а в 22,9 % ускладнюється гнійним холангітом (1).

Розширення показань до ендоскопічного розширення холедохолітіазу і збільшення числа папілосфінктеротомії, а також найближчі і віддалені результати застосування ендоскопічної папілосфінктеротомії при жовчнокам'яній хворобі привело до поняття небезпеки подібних оперативних втручань.

Діагностика порушень у системі гемостазу у хворих з патологією жовчних протоків має велике значення для профілактики геморагічних ускладнень. При обструктивних процесах в жовчних протоках зростає ймовірність кровотеч при черезшкірно-черезпечінкових втручаннях, ендоскопічній папілосфінктеротомії, лапароскопічних і відкритих операціях. Знання стану системи гемостазу дозволяє правильно виявити виниклі ускладнення і прийняти заходів щодо їх усунення як медикаментозного, так і хірургічного.

Післяопераційне лікування хворих з даною патологією потребує розуміння стану системи гемостазу, так як можливо її розбалансування: перехід із геморагічного у тромбонебезпечний стан. Порушення реологічних властивостей крові, навіть ті, що не привели до критичного стану, за собою виникнення різних змін в організмі, пов'язаних з ішемією і утрудненням відновлювальних процесів в різних системах органів.

Найбільш близьким до заявленого технічного рішення є спосіб корекції порушень гемостазу, в якому приведено діагностично-лікувальна тактика з використанням мініінвазивних технологій при механічній жовтяниці, зумовленій холедохолітіазом (1). Однак, у цій розробці надана лише хірургічна корекція патології, а фармакологічна терапія гемостазу відсутня, що не дозволяє нормалізувати стан системи гемостазу.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу корекції порушень гемостазу у хворих, що оперуються з приводу механічної жовтяниці шляхом гемостатичної терапії у до - під час та післяопераційному періодах, що дозволить своєчасно проводити корекцію системи гемостазу, знизити частоту геморагічних ускладнень та зменшити післяопераційну крововтрату.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з винаходом, у разі гіперкоагуляції за 10-12 годин до операції призначають антитромботичний гепарин Беміпарин (2,3) у дозі 2,5-3,5 тис. одиниць, 1 раз на добу з додаванням у інтраопераційному періоді транексамової кислоти у дозі 15 мг/кг з повторенням тієї ж дози її через 6-7 годин після операції під контролем гемостазу, а при гіпокоагуляційному стані хворому призначають свіжозаморожену плазму крові дозою 400-600 мл на добу, концентрат факторів згортання крові Октаплекс дозою 500 МО на тлі внутрішньовенного введення транексамової кислоти 15 мг/кг - до нормалізації стану гемостазу.

Спосіб виконується наступним чином.

Досліджені результати хірургічного лікування 56 хворих з холедохолітіазом у клініках хірургії на базі Одеської обласної клінічної лікарні і військово-медичної академії м. Києва в період 2011-2012 р. Основним критерієм включення пацієнтів у дослідження була наявність показань для виконання оперативного втручання (черезшкірно-черезпечінкова холангіостомія, ендоскопічна папілосфінктеротомія з наступними маніпуляціями, лапароскопічні і відкриті операції) при патології жовчних протоків.

Всі пацієнти були розподілені на 2 групи, в залежності від вибору гемостатичної терапії. Досліджувані були рандомізовані за віком, основному захворюванню, супутньою патологією і важкістю стану.

У 1 - й групі (28 пацієнтів) хворі не отримували специфічну гемостатичну терапію. У 2 - й групі (28 пацієнтів) пацієнти отримували 15 мг/кг транексамової кислоти за 30 хвилин до операції і через 6 годин після операції отримували 15 мг/кг транексамової кислоти.

Стан гемостазу до та після, а також на наступний день після операції контролювався інструментальним методом оцінки функціонального стану компонентів системи гемостазу і фібринолізу шляхом низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ).

До операції у пацієнтів без тривалого холестаза і розвитку холестатичного холангіту і гепатиту виявлені зміни в системі гемокоагуляції за типом підсилення агрегації, помірної гіперкоагуляції і дещо пригніченого фібринолізу. Про це свідчить вірогідне підвищення порівняно з нормою таких показників, як:

АО – початковий показник агрегаційної активності;

КТА – константа тромбінової активності;

ЧЗК – час згортання крові;

- ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву;
 ІПЗ - інтенсивність полімеризації згустку;
 МА - максимальна щільність згустку;
 ІТЗ - інтенсивність тотального згортання крові;
 ІРЛЗ - інтенсивність ретракції і лізису згустку.

Ці порушення в системі гемостазу є типовими для пацієнтів з обструктивними захворюваннями жовчних протоків. Наприкінці операції у пацієнтів збереглося підсилення агрегації і гіперкоагуляція, відмічена виражена активація фібринолізу.

Таблиця 1

Показник	До операції 1, 2 групи	Наприкінці операції		Через 24 години п/о	
		1 група	2 група	1 група	2 група
АО	305,8±18,4	296,2±16,4	302,2±17,1	135,0±16,1	142,45±13
КТА	49,50±8,3*	48,47±7,2*	49,00±7,4*	23,23±3,5	24,32±4,0
ЧЗК	13,94±1,5*	14,21±1,1*	14,00±1*	6,02±2,1	6,08±2,1
ІКД	55,33±4,3*	53,22±3,6*	54,06±3,9*	34,52±3,3	33,00±3,5
ІПЗ	34,5±3,0*	32,1±3,8*	33,0±3,1*	16,7±2,5	17,1±2,1
МА	851,7±41*	822,5±37*	816,5±41*	496,6±21	492±22
ІТЗ	27,1±4,13*	25,88±3,9*	25,15±4,3*	15,32±2,3	15,2±2
ІРЛЗ	-1,3±0,05*	3,3±0,5	-1,1±0,01*	5,8±0,6	-1,3±0,05*

$p < 0,05$

У динаміці показників НПТЕГ (табл. 1) у кінці операції не було відмічено достовірних різниць у порівнянні з доопераційними значеннями, за виключенням ІРЛЗ. Вихідний ІРЛЗ склав лише 20,69 % від величини показника після операції ($p < 0,05$). Такі дані свідчать про збережену активацію судинно-тромбоцитарної і коагуляційної ланок гемостазу. Активація фібринолізу і гіперкоагуляція є типовою моделлю реакції організму на операційний стрес.

У пацієнтів другої групи в кінці операції спостерігалася аналогічна картина порівняно з 1-ю групою: в динаміці показників НПТЕГ (табл. 1) у кінці операції не було відмічено достовірних різниць у порівнянні з доопераційними значеннями, за виключенням ІРЛЗ. Значення ІРЛЗ збільшилося на 20 % ($p < 0,05$) порівняно з доопераційним рівнем, знаходячись на нижній границі норми показника. Відсутність активації фібринолізу у відповідь на операційний стрес пов'язана із дією призначеної за 30 хвилин до операції транексамової кислоти.

В кінці операції між показниками ІРЛЗ 1-ї та 2-ї груп мається достовірна різниця на 18,51 % (табл. 1). Це обумовлено антифібринолітичною дією транексамової кислоти у пацієнтів 2 групи.

У першу післяопераційну добу відмічали в обох групах нормалізацію показників гемовіскозиграми: декілька знижену агрегацію, нормокоагуляцію на тлі призначення низькомолекулярних гепаринів.

Виявлені достовірні різниці у величині показників, що характеризують фібринолітичну систему, між групами, а також у порівнянні із показниками наприкінці операції. В 1 групі ІРЛЗ через 24 години після операції збільшилася на 59,65 % у порівнянні із значенням в кінці операції, що свідчило про ще більшу активацію фібринолітичної системи (табл. 1). У 2 групі ІРЛЗ зменшилася на 40 % у порівнянні зі значенням у кінці операції, пригнічення фібринолітичної системи.

Крововтрата різнилася по групах: в групі, яка отримувала гемостатичну терапію транексамовою кислотою. Було відмічено достовірне зниження крововтрати як за прямими ознаками, так і за непрямыми. Величина прямої крововтрати у пацієнтів 2 групи інтраопераційно склала 70 % від втрати 1 групи. Кількість відділяє мого по дренажам у пацієнтів 2 групи через 24 години після операції зменшилася ще більш виражено - вона склала 52,7 % від кількості відділяемого по дренажам у 1 групі.

Таким чином, в цілому, різниця по прямій загальній крововтраті склала 38,65 %.

Отже, слід констатувати наступне:

1. Використання низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії дозволяє оперативно, достовірно оцінити кінетику тромбоутворення від початкової в'язкості до створення згустку і його фібринолізу, виявити гемокоагуляційні розлади у пацієнтів із патологією жовчних протоків до, під час та після проведення оперативного втручання протягом тривалого періоду, що дозволяє своєчасно проводити корекцію системи гемостазу.

2. Використання транексамової кислоти 5 % дозволяє знизити частоту геморагічних ускладнень на 38,65 %. Транексамова кислота 5 % є ефективним препаратом для зменшення крововтрати.

3. Транексамова кислота 5 % пригнічує фібринолітичну активність (уповільнює швидкість "розсмоктування" тромба), але ніяк не впливає на коагуляційну ланку гемостазу. Використання транексамової кислоти 5 % є безпечним методом обмеження періопераційної крововтрати.

У порівнянні з прототипом, заявлене технічне рішення, за рахунок правильно підібраної гемостатичної терапії до, під час та в післяопераційному періодах, дозволяє своєчасно проводити корекцію системи гемостазу, знизити частоту геморагічних ускладнень і крововтрат у періопераційному періоді.

Джерела інформації:

1. Ничитайло М.Ю. Діагностично-лікувальна тактика з використанням мініінвазивних технологій при механічній жовтяниці, зумовленій холедохолітіазом. / М.Ю. Ничитайло, Ю.М. Захараш, В.П. Огородник, М.П. Захараш // Хірургія України - 2008 - № 2 (26) - с. 5-11.

2. "Хирургия", 2011. -№4, том 9. Бемипарин – низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбозмболий. Е.М. Шулутко ФГБУ Гематологический научный центр МЗСР, Москва.

3. J.Martinez-Gonzalez, L.Vila, C.Rodriguez. Bemiparin:second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism//Expert Review of Cardiovascular Therapy, July 2008, Vol.6, No.6, Pages 793-802.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб корекції стану гіперкоагуляції в хворих, що оперуються з приводу механічної жовтяниці, шляхом гемостатичної терапії, який **відрізняється** тим, що за 10-12 годин до операції призначають антитромботичний гепарин Беміпарин у дозі 2,5-3,5 МО, 1 раз на добу, у інтраопераційному періоді призначають Транексамову кислоту у дозі 15 мг/кг з повторенням тієї ж її дози через 6-7 годин після операції під контролем показників гемостазу.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601