



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 95088

(13) U

(51) МПК

A61B 1/005 (2006.01)

A61B 1/012 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 07057**

(22) Дата подання заявки: **23.06.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.12.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.12.2014, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Ярошенко Катерина Олексіївна (UA),
Гапонов Іван Володимирович (UA)**

(73) Власник(и):

**Ярошенко Катерина Олексіївна,
пр. Калініна, 3, кв. 4, м. Дніпропетровськ,
49009 (UA),
Гапонов Іван Володимирович,
вул. Радистів, 14, кв. 13, м.
Дніпропетровськ, 49023 (UA)**

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРИХ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧАХ

(57) Реферат:

Спосіб визначення ефективності гемостатичної терапії при гострих шлунково-кишкових кровотечах включає оцінку стану системи гомеостазу за визначенням показників стану клінічних синдромів, ендоскопічних змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки, визначення наявності, щільності колонізації Нр, кислотності шлункового вмісту, показників вмісту ПЗЛ-АОЗ, ТНФ- α та інтерлейкіну-6 у крові, визначення вмісту лептину у сироватці крові. Додатково до початку гемостатичної терапії проводять визначення показника фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), на четверту добу від початку терапії визначення показника ФНП- α повторюють і при зменшенні концентрації ФНП- α до нормальних значень приймають рішення про припинення терапії, а при збільшенні концентрації ФНП- α або отриманні незмінних результатів терапію продовжують.

UA 95088 U

Корисна модель належить до хірургії, проктології, здебільшого до оптимізації діагностичної та лікувальної тактики у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами.

Відомий спосіб визначення ефективності медикаментозної терапії при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (Патент РФ № 2223028, МПК А61В1/005, А61В1/012, Опубл. 10.02.2004), який ґрунтується на проведенні інтрагастрального моніторингу рН непереривне до початку терапії та протягом доби при введенні лікувального засобу. За рахунок динамічного визначення показників спосіб дозволяє здійснювати оцінку ефективності терапії при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки за рахунок оптимізації діагностичної та лікувальної тактики.

Однак у відомому способі не враховуються важливі клінічні дані, які використовуються у більшості відомих прогностичних шкал, завдяки яким можна судити про ефективність лікування при виникненні рецидиву кровотечі.

Найбільш близьким за сукупністю істотних ознак є спосіб діагностики характеру перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки за вмістом у крові - цитокіну (патент України № 33351, МПК А61В1/00, А61В8/08 опубл.25.06.2008), який включає оцінку стану системи гомеостазу за визначенням показників стану клінічних синдромів, ендоскопічних змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки, визначення наявності, щільності колонізації *Helicobacter pylori*, кислотності шлункового вмісту, показників вмісту ПЗЛ-АОЗ, фактору некрозу пухлини-а та інтерлейкіну-6 у крові, визначення вмісту лептину у сироватці крові. Вміст лептину визначають імуноферментним методом (ELISA) на імуноферментному аналізаторі, що дозволить підвищити точність оцінки стану системи гомеостазу.

Однак, у відомому способі бракує точності оцінки, насамперед з-поза прийняття до уваги лише ендоскопічних даних, які під час важкого стану хворого неможливо контролювати. Крім того, не проводиться динамічного визначення показників гемостазу, що значно впливають на розвиток захворювання, прогресування некрозу в виразці та призводять до виникнення рецидиву кровотечі.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу визначення ефективності гемостатичної терапії при шлунково-кишкових кровотечах за рахунок проведення контролю стану системи гемостазу пацієнта шляхом динамічного визначенні показників гемостазу, що забезпечить підвищення точності оцінки ефективності гемостатичної терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та в свою чергу оптимізацію діагностичної та лікувальної тактики у хворих для встановлення необхідного терміну терапії при гострих шлунково-кишкових кровотечах.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі визначення ефективності гемостатичної терапії при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, що включає оцінку стану системи гомеостазу за визначенням показників стану клінічних синдромів, ендоскопічних змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки, визначення наявності, щільності колонізації *Нр*, кислотності шлункового вмісту, показників вмісту ПЗЛ-АОЗ, ТНФ-а та інтерлейкіну-6 у крові, визначення вмісту лептину у сироватці крові, відповідно до корисної моделі, додатково до початку гемостатичної терапії проводять визначення показника фактору некрозу пухлин-а (ФНП-а), на четверту добу від початку терапії визначення показника ФНП-а повторюють і при зменшенні концентрації ФНП-а до нормальних значень приймають рішення про припинення терапії, а при збільшенні концентрації ФНП-а або отриманні незмінних результатів, терапію продовжують.

Визначення ефективності гемостатичної терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки при гострих шлунково-кишкових кровотечах дозволить поліпшити результати лікування хворих з даною патологією шляхом зменшення загальної та післяопераційної летальності за рахунок визначення ризику несприятливого перебігу шлунково-кишкової кровотечі та доцільного призначення гемостатичних засобів на необхідний термін лікування. Важливим предиктором рецидиву кровотечі вважається фактор некрозу пухлин-а (ФНП-а), так як при підвищенні концентрації цього показника в 2-3 рази збільшується ризик рецидиву кровотечі, а при збільшенні в 5 та більше разів - летальності.

Призначення гемостатичної терапії (антифібринолітичні, вазопресорні та інші засоби) на 3 доби при явищах гіпо - або нормокоагуляції (за даними звичайної коагулограми) та підвищенні рівня фактору некрозу пухлини-а в 2 рази та більше дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів зі шлунково-кишковими кровотечами, а визначення ФНП-а в динаміці та проведення контролю стану системи гемостазу пацієнта шляхом динамічного визначенні показників гемостазу дозволяє визначити ефективність гемостатичного лікування та вчасно й обґрунтовано її відмінити або продовжувати.

Проведення на 4 добу повторного визначення концентрації ФНП-а у сироватці крові за допомогою кількісного імуноферментного аналізу та діагностичної тест-системи (наприклад, ЗАТ "Вектор-Бест") дозволяє вирішити, що при зменшенні показника до нормальних значень

подальше проведення гемостатичної терапії не потрібно, а при незміненому попередньому значенні або підвищенні показника гемостатичну терапію продовжують та визначають можливість збільшення дози засобу вище терапевтичної.

Важливим в оцінці ефективності лікування є динамічне визначення ФНП-α з метою первинного визначення ризику рецидиву кровотечі (несприятливого перебігу після геморагічного періоду) та повторне під час або після проведення гемостатичного (проти рецидивного) лікування.

Переважає при застосуванні пропонованого способу прогнозування є обґрунтоване, а не безконтрольне, призначення дози та терміну проведення гемостатичної терапії, яке буде підтверджено наявністю явищ порушення коагуляції та підвищенням концентрації предиктору рецидиву кровотечі, а при нормалізації відповідних показників є показником припинення гемостатичної терапії.

Оптимізації діагностичної та лікувальної тактики у хворих дозволяє підвищити точність оцінки стану хворого для встановлення необхідного терміну терапії при гострих шлунково-кишкових кровотечах.

Спосіб визначення ефективності гемостатичної терапії при гострих шлунково-кишкових кровотечах реалізується наступним чином.

При надходженні пацієнта до стаціонару, до призначення будь-якого гемостатичного лікування, визначається стан системи гемостазу за визначенням показників стану клінічних синдромів, ендоскопічних змін, а також за показниками коагулограми (протромбіновий індекс, протромбіновий час, активований час рекальцифікації, аутокоагулограма, активований частковий тромбопластиновий час, фібриноген, тромбоцити, час згортання, тривалість кровотечі) за відомими методиками, після чого визначають який стан гемостазу у пацієнта (гіпо-, нормо- або гіперкоагуляції). Вміст ФНП-α у сироватці крові досліджується методом кількісного імуноферментного аналізу за допомогою діагностичних тест-систем у відповідності до інструкції виробника (норма $22,4 \text{ пг/мл} \pm 0,3$). При збільшенні концентрації ФНП-α та наявності у пацієнта за даними коагулограми явищ гіпо- або нормокоагуляції пацієнтам показано призначення гемостатичних засобів (антифібринолітичних, вазопресорних та інших). Враховуючи, що найбільш критичними для виникнення рецидивної геморагії вважають перші 24-72 години, на 4 добу проводиться повторне дослідження концентрації ФНП-α та коагулограми з метою оцінки ефективності гемостатичної терапії, так як відомо, що гемостатичні засоби (транексамова кислота, терліпресин та інші) окрім гемостатичної дії чинять ще й протизапальну за рахунок блокуючого впливу на цитокіни. Якщо у пацієнта рівень ФНП-α та показники коагулограми наближаються до нормальних значень гемостатичну терапію слід відмінити. При незмінних або збільшених показниках ФНП-α та гіпо- або нормокоагуляції гемостатична терапія продовжується та індивідуально (при відсутності протипоказань до призначення гемостатиків: перенесені тромбоемболічні захворювання, миготлива аритмія, онкологічні процеси та інше) вирішується питання про призначення дозувань вище терапевтичних.

Запропонований спосіб оцінки ефективності гемостатичної терапії при гострих шлунково-кишкових кровотечах був апробований на базі 2 хірургічного відділення (міський центр лікування гастроудоденальних кровотеч) КЗ "ДКОШМД ДОР" та обласному онкопроктологічному центрі м. Дніпропетровська КЗ "ДШМКЛ ДОР".

Приклад № 1. Хворий М., 44 років (м/к № 9348 від 27.07.2013 р.). Клінічний діагноз: Цироз печінки, асоційований з вірусом гепатиту С, стадія декомпенсації, клас В (за класифікацією С.Г. Child-Pugh, 1973). Гостра кровотеча з варикозно-розширених вен стравоходу. Крововтрата III ступеня. При надходженні стан важкий. Кількість лейкоцитів - $14,5 \times 10^9/\text{л}$, еритроцитів - $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобіну 88 г/л, гематокрит 29 %, кольоровий показник - 0,76, тромбоцитів $188 \times 10^9/\text{л}$, час згортання - 10 хв., тривалість кровотечі - 7 хв., сечовина 16,6 ммоль/л, загальний білок 50 г/л в сироватці крові. Показники коагулограми на 1 добу: протромбіновий індекс - 68 %, протромбіновий час - 17 сек, активований час рекальцифікації - 58 сек, аутокоагулограма - 90, активований частковий тромбопластиновий час - 36,8 сек., фібриноген - 1,8 г/л, фактор некрозу пухлини-α - 0,84 мкмоль/л. Дефіцит ОЦК 1991 мл (36 %), ступень крововтрати - III. Індекс Альговера - 1,1. За вищенаведеними даними ризик виникнення ранньої рецидивної кровотечі у хворого високий. Виходячи з цього хворому додатково призначені антисекреторна терапія (пантопразол - 120 мг/ 1 доба, потім 80 мг/ 2-3 доба з подальшим переходом на пероральний прийом - 40 мг двічі на добу), поповнення крововтрати згідно протоколам та гемостатична терапія (реместип 1000 мг двічі на добу на протязі 3 діб), а також симптоматична (кардіотонічна та гепатопротекторна) терапія. Показники коагулограми на 4 добу: протромбіновий індекс - 90 %, протромбіновий час - 18 сек, активований час рекальцифікації - 68 сек., аутокоагулограма - 93 %, активований частковий тромбопластиновий час - 28 сек, фібриноген - 2,0 г/л, фактор

некрозу пухлини- α - 0,38 мкмоль/л. Завдяки проведеному консервативному лікуванню стан хворого на 4 добу середнього ступеня важкості, рецидиву кровотечі клінічно та ендоскопічно не зафіксовано. Після проведеного лікування виписаний на 7 добу на амбулаторне лікування до гастроентеролога.

- 5 Приклад № 2. Хворий Ш., 69 років (м/к № 0502712 від 11.05.2012р.). Клінічний діагноз: Дивертикулярна хвороба низхідної ободової та сигмоподібної кишок. Гостра кровотеча. Крововтрата III ступеня. При надходженні стан середньої важкості. При обстеженні: кількість еритроцитів - $2,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін 83 г/л, гематокрит 34 %, кольоровий показник - 0,7, тромбоцитів 200×10^9 /л, загальний білок 63 г/л, сечовина крові 4,7 ммоль/л, азот сечовини крові 2,1 ммоль/л, фактор некрозу пухлини- α - 0,56 мкмоль/л. Показники коагулограми на 1 добу: протромбіновий індекс - 88 %, протромбіновий час - 17,0 сек, гепариновий час 18,0 сек., фібриноген - 2,0 г/л, тромботест 3 ст. Хворому на 3 доби призначена комплексна консервативна терапія, до якої увійшли гемостатики (транексамова кислота 1000 мг/добу внутрішньовенне), кардіотоніки, колоїди, кристалоїди, препарати заліза. Завдяки проведеному консервативному лікуванню стан хворого на 4 добу поліпшився, рецидиву кровотечі клінічно та ендоскопічно не зафіксовано. В аналізі крові кількість еритроцитів - $3,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін 98 г/л, гематокрит 38 %, кольоровий показник - 0,84, тромбоцитів 210×10^9 /л, фактор некрозу пухлини- α - 0,30 мкмоль/л. Показники коагулограми на 4 добу: протромбіновий індекс - 95 %, протромбіновий час - 20 сек., гепариновий час 21 сек., фібриноген - 4,0 г/л, тромботест 4 ст. Виписаний на амбулаторне лікування з рекомендаціями продовжити вживання препаратів заліза, гіпотензивних засобів, обмеженням важкої праці. Отже, приклади конкретного використання способу оцінки ефективності гемостатичної терапії при гострих шлунково-кишкових кровотечах, інформують про можливість його клінічного використання з можливістю отримання суспільно-корисного результату. Завдяки оптимізації діагностичної та лікувальної тактики у хворих для встановлення додаткових діагностичних параметрів поліпшується лікування хворих на гостру шлунково-кишкову кровотечу шляхом впровадження специфічних критеріїв, завдяки яким можливо не лише прогнозувати вірогідність рецидивної геморагії, але й оцінити ефективність призначеного гемостатичного лікування та визначити необхідність подальшого призначення антифібринолітичних засобів. Це робить медичну допомогу своєчасною й ефективною, дозволяє оцінювати ступінь ризику рецидиву кровотечі, раціоналізувати селекцію засобів гемостатичної терапії, у т.ч. й дозування впливових режимів останніми, визначати строки та дози для ефективного лікування.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 35 Спосіб визначення ефективності гемостатичної терапії при гострих шлунково-кишкових кровотечах, що включає оцінку стану системи гомеостазу за визначенням показників стану клінічних синдромів, ендоскопічних змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки, визначення наявності, щільності колонізації Нр, кислотності шлункового вмісту, показників вмісту ПЗЛ-АОЗ, ТНФ- α та інтерлейкіну-6 у крові, визначення вмісту лептину у сироватці крові, який відрізняється тим, що додатково до початку гемостатичної терапії проводять визначення показника фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), на четверту добу від початку терапії визначення показника ФНП- α повторюють і при зменшенні концентрації ФНП- α до нормальних значень приймають рішення про припинення терапії, а при збільшенні концентрації ФНП- α або отриманні незмінних результатів терапію продовжують.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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