



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104693** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

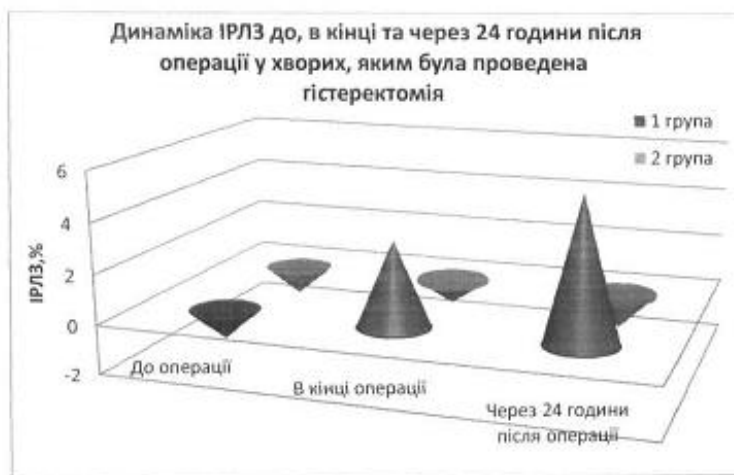
<p>(21) Номер заявки: а 2013 02892</p> <p>(22) Дата подання заявки: 11.03.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2014</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.07.2013, Бюл.№ 14</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2014, Бюл.№ 4</p>	<p>(72) Винахідник(и): Тарабін Олег Олександрович (UA), Туренко Олександр Вікторович (UA), Мазуренко Ганна Іванівна (UA), Щербаков Сергій Сергійович (UA), Гавриченко Дмитро Георгійович (UA), Мандрик Юрій Артемович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, провулок Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2475239 C1; 20.02.2013 Зайнулина М.С., Вашукова Е.С., Бикмуллина Д.Р. Профилактика интраоперационных коагулопатических кровотечений при гестозе. Журнал акушерства и женских болезней 2009. - N 4. - С. 3-8. Рухляда Н.Н., Пахомов А.А., Бирюкова Е.И., Брень А.К., Санина М.С. Перспективы применения транексама и опыт его использования в лечении urgentных негравидарных метроррагий. Российский вестник акушера-гинеколога 2010. - N 6. - С. 58-62.</p>
--	--

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ РОЗЛАДІВ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ НА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини, а саме до гінекології та онкології, і може бути використаний для корекції розладів фібринолітичної системи гемокоагуляції в хворих на міому матки на періопераційному етапі. Спосіб полягає у тому, що хворим на міому матки на періопераційному періоді поряд з традиційною антикоагулянтною терапією додатково за 25-30 хвилин до операції призначають внутрішньовенне введення інгібітора фібринолізу - транексамову кислоту у дозі 15 мг/кг разово та через 6 годин після операції повторюють разове введення вказаної речовини дозою 10 мг/кг.

UA 104693 C2



Фіг. 2

Винахід належить до галузі медицини, а саме до гінекології та онкології, і може бути використаний для корекції розладів фібринолітичної системи гемокоагуляції в хворих на міому матки на періопераційному етапі.

Міома матки є одним з найбільш розповсюджених захворювань жінок. За даними різних авторів, це захворювання зустрічається у 18-25 % жінок старше 30 років, при цьому в 70 % випадків потрібне оперативне лікування (1). Найчастіше при міомі матки в більшості країн світу виконується гістеректомія. Так, у Великій Британії гістеректомія виконується в 25 % випадків, у США - в 36 %, у Швеції - 38 %, а в Російській Федерації - більш, ніж у 38,2 % випадків міоми матки (2).

Одним із клінічних проявів міоми матки є хронічна крововтрата. Багато авторів пов'язують генез патологічної крововтрати передусім із зростанням та локалізацією вузлів пухлини, а також із нейроендокринними і гуморальними зсувами, які викликають глибокі метаболічні порушення (1). Маткові кровотечі, які не зупиняються після багаторазових вискоблювань слизової матки, гормонотерапії та інших консервативних методів лікування, часто створюють проблеми як для хворої, так і для лікаря. Повторювані рясні крововтрата частіше всього пов'язані із субмукозною або інтерстиціальною міомою і потребують оперативного лікування, незважаючи на те, що матка може і не досягати великих розмірів. Клініцисти вважають це показником для термінового оперативного лікування (2). Хронічна постгеморагічна анемія фігурує серед показань до гістеректомії більше ніж у 70 % хворих, що страждають на міому (1).

Таким чином, у даний час проблема анестезіологічного забезпечення в пацієнтів з міомою матки дотепер залишається не лише актуальною з наукової точки зору, але й позицій клінічної медицини. Крім того, найбільш частим ускладненням гістеректомії є інтраопераційна крововтрата, котра є загрозливим станом і може призвести до смерті хворого. У той же час, на сьогодні відсутні однозначні і абсолютно чіткі рекомендації щодо проведення анестезії і корекції інтраопераційної крововтрати в даній категорії пацієнтів.

Найбільш близьким до заявленого винаходу є розробка, в якій розглядаються підходи до діагностики і комплексної корекції стану тромбонебезпеки в хворих з пухлинами органів жіночої репродуктивної системи (3). У роботі висвітлені питання тромбогеморагічних ускладнень у онкогінекологічних хворих з екстирпацією матки на етапах хірургічного лікування.

Однак у вказаній розробці не досліджено розлади фібринолітичної системи, стан гемостазу хворої, що не дозволяє здійснювати контроль самих незначних змін агрегатного стану крові в процесі її згортання, з метою діагностики порушень функціонального стану системи гемостазу (4).

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу корекції розладів фібринолітичної системи гемокоагуляції в хворих на міому матки на періопераційному етапі шляхом додаткового до проведення антикоагулянтної терапії використання разового внутрішньовенного введення транексамової кислоти, яка володіє специфічною антифібринолітичною дією, до та після операції, що дозволить досягти корекції розладів фібринолітичної системи гемокоагуляції в хворих на міому матки та значно знизити періопераційну крововтрату в хворих, які перенесли гістеректомію.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з винаходом, хворим на міому матки на періопераційному періоді поряд з традиційною антикоагулянтною терапією додатково за 25-30 хвилин до операції призначають внутрішньовенне введення інгібітора фібринолізу - транексамову кислоту у дозі 15 мг/кг разово та через 6 годин після операції повторюють разове введення вказаної речовини дозою 10 мг/кг.

Спосіб виконується наступним чином.

Досліджені результати хірургічного лікування в Одеській обласній клінічній лікарні, гінекологічному відділенні в 60 хворих лейоміомою матки, які перенесли гістеректомію за 2011-2012 роки.

Основним критерієм включення пацієнтів у дослідження виявилася наявність показань для виконання планового оперативного втручання. Критерії виключення: хворі, що страждають загостренням хронічних захворювань, інфекціями, алкоголізмом, наркоманією і які приймають лікарняні препарати, використання яких могло б викривити гемокоагуляційні тести.

Усім пацієнткам проводилася тотальна внутрішньовенна анестезія із штучною вентиляцією легень.

Усі пацієнтки були розподілені на 2 групи в залежності від вибору гемостатичної терапії. Досліджувані були рандомізовані за віком, основним захворюванням, супутньою патологією і тяжкістю стану.

У 1-й групі (30 пацієнток) хворі не отримали специфічну гемостатичну терапію. У 2-й групі (30 пацієнток), хворі отримували за 30 хвилин до операції 15 мг/кг транексамової кислоти, яка

інгібує активацію плазміногена і його перетворення в плазмін, тим самим роблячи гемостатичну дію, за 30 хвилин до операції. Потім, через 6 годин після операції, отримували разово 10 мг/кг транексамової кислоти. Схема принципу дії транексамової кислоти показана на фіг. 1.

Оцінка ступеня крововтрати проводилася за А.А. Куригіним, за якою в кінці першої післяопераційної доби враховувалась як інтраопераційна, так і післяопераційна крововтрата (протягом доби).

Стан гемостазу до, після та наступного дня після операції контролювався інструментальним методом оцінки функціонального стану компонентів системи гемостазу і фібринолізу шляхом низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ).

До операції в пацієнток обох груп виявлені зміни в системі гемо-коагуляції за типом підсилення агрегації, помірної гіперкоагуляції і декілька пригніченого фібринолізу. Про це свідчить достовірне збільшення в порівнянні з нормою таких показників, як інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК), час згортання крові (ЧЗК), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), максимальна щільність згустку (МЩЗ), інтенсивність рефракції і лізину згустку (ІРЛС) (таблиця 1). Такі порушення в системі гемостазу, є типовими для пацієнток з пухлинами органів репродуктивної системи.

Наприкінці операції в 1-й групі пацієнток зберігалися підсилені агрегація і гіперкоагуляція, відмічена виражена активація фібринолізу. У динаміці показників НПТЕГ (табл. 1) наприкінці операції не було відмічено достовірних різниць у порівнянні із доопераційними значеннями, за виключенням ІРЛС. Висхідний ІРЛС склав лише 20,69 % від величини показників після операції ($p < 0,05$). Такі дані свідчать про збережену активацію судинно-тромбоцитарного і коагуляційного ланцюгів гемостазу. Активація фібринолізу і гіперкоагуляція є типовою моделлю реакції організму на операційний стрес.

Таблиця 1

Динаміка показників НПТЕГ до, після та через 24 години після операції у хворих, які перенесли гістеректомію

Показник	До операції 1, 2 групи	Наприкінці операції		Через 24 години після операції	
		1 група	2 група	1 група	2 група
АО	306,8±18,5	298,2±16,2	301,2±17,2	134,9±16	142,4±14
КТА	49,99±8,2*	48,44±7,2 *	48,99±7,5*	23,24±3,6	24,22±4
ЧЗК	14,04±1,5*	14,01±1,2*	13,99±1*	6,01±2	6,04±2,1
ІКД	55,31±4,2*	54,22±3,9*	53,86±3,8*	33,52±3,2	32,98±3,4
ІПС	34±3,5*	32±3,8*	33±3,2*	16,8±2,4	17,2±2
МЩЗ	851,5±40*	820,5±38*	815,5±42*	495,6±22	492,2±21
ІТС	26,15±4,03*	25,98±3,9*	25,12±4*	15,42±2,2	14,98±2
ІРЛС	-1,2±0,05*	3,4±0,8	-1±0,02*	5,7±0,5	-1,4±0,04*

* $p < 0,05$

АО - початковий показник агрегатного стану крові;

КТА - константа тромбінової активності;

ІПС - інтенсивність полімеризації згустку;

ІТС - інтенсивність тотального згортання крові.

У пацієнток 2-ї групи наприкінці операції спостерігалася подібна картина в порівнянні з 1-ю групою: в динаміці показників НПТЕГ (табл. 1) наприкінці операції не було відмічено достовірних різниць у порівнянні із доопераційними значеннями, за виключенням ІРЛС. Значення ІРЛС збільшилося на 20 % ($p < 0,05$) у порівнянні з доопераційним рівнем, знаходячись при цьому на нижній межі норми показника. Відсутність активації фібринолізу у відповідь на операційний стрес пов'язана з дією призначеної за 30 хвилин до операції транексамової кислоти.

Під кінець операції між показниками ІРЛС 1-ї та 2-ї груп мається достовірна різниця на 18,51 % (табл. 1). Це обумовлено антифібринолітичною дією транексамової кислоти у пацієнток 2-ї групи.

У першу післяопераційну добу було відмічено 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 поміж групами, а також у порівнянні з показниками наприкінці операції. В 1-й групі ІРЛС через 24 години після операції підвищився на 59,65 % у

порівнянні зі значеннями наприкінці операції, що є свідомством ще більшої активації фібринолітичної системи (табл. 1). У 2-й групі ІРЛС зменшився на 40 % у порівнянні із значенням наприкінці операції, пригнічення фібринолітичної системи. Динаміка ІРЛС до, наприкінці та через 24 години після операції в хворих, що перенесли гістеректомію, показана на

5

Крововтрата різнилася по групах: у групі, що отримала гемостатичну терапію транексамовою кислотою, було відмічено достовірне зниження крововтрати як за прямими ознаками, так і за непрямими. Величина прямої крововтрати в пацієнтів 2-ї групи інтраопераційно склала 70 % від крововтрати 1-ї групи. Кількість відділяемого по дренажах у пацієнток 2-ї групи через 24 години після операції зменшилася ще більш виражено – вона склала 52,7 % від кількості відділяемого по дренажах у пацієнток 1-ї групи. Отже, в цілому різниця по загальній крововтраті склала 38,65 %.

10

Непрямі методи визначення крововтрати підтверджують дані, отримані прямими методами. Так, рівень гемоглобіну через 24 години після операції знизився на 12,6 % у 1 групі і на 0,84 % у другій групі у порівнянні з доопераційними показниками. Різниця між ними була достовірною ($p=0,05$) і склала 11,76 %. Ця тенденція підтверджується також даними про гематокрит, динамікою зміни кількості еритроцитів, необхідністю переливання еритроцитарної маси та оцінкою ступеню крововтрати (табл. 2).

15

Таблиця 2

Оцінка ступеню крововтрати

Показники	До операції		Наприкінці операції		Через 24 години після операції	
	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група
Еритроцити, 10^{12}	3,4 \pm 0,3	3,3 \pm 0,3	2,7 \pm 0,2	3,0 \pm 0,1	2,5 \pm 0,2	3,1 \pm 0,2
Гемоглобін, г/л	119,1 \pm 5,2	118,3 \pm 5,5	104,1 \pm 4,6	117,8 \pm 3,2	85,7 \pm 5,1	105,5 \pm 3,2
Гематокрит, %	43,3 \pm 2,2	42,3 \pm 2,1	39,4 \pm 4,2	41,1 \pm 2	30,5 \pm 3,8	40,5 \pm 2,1
Дефіцит ОЦК, %	-	-	20,1 \pm 2,5	15,7 \pm 5,3	25,4 \pm 2,9	12,4 \pm 2,6
Дефіцит ГО, %	-	-	33,4 \pm 3,6	25,1 \pm 3,4	40,3 \pm 3,6	22,4 \pm 2,7

20

Таким чином, незважаючи на втручання в роботу фібринолітичного механізму регуляції агрегатного стану крові за допомогою використання транексамової кислоти, в жодній групі хворих не спостерігається тромботичних ускладнень, тобто застосування її для корекції розладів фібринолітичної системи гемокоагуляції в хворих на міому матки на періопераційному етапі є достатньо безпечним.

25

У порівнянні з прототипом, запропоноване технічне рішення, за рахунок одноразового застосування до та після оперативного втручання інгібітора фібринолізу - транексамової кислоти, дозволяє з високим ступенем точності виявляти гемокоагуляційні розлади в хворих, які перенесли гістеректомію, що сприяє своєчасному проведенню корекції системи гемостазу, яка обмежує періопераційні крововтрати на 38,65 %.

30

Джерела інформації:

1. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. - СПб.-2000.

35

2. Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснования современной стратегии при лейомиоме матки. - Вопросы онкологии. - 2001. - 47 (2-3) С.

3. О.А.Тарабрин., В.Г.Дубинина, А.В.Туренко, Д.Г.Гавриченко, А.И.Мазуренко, В.А.Бедрега. - Современные подходы к своевременной диагностике и комплексной коррекции состояния тромбоопасности у больных с опухолями органов женской репродуктивной системы. - Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 1 - д. - 2012. - С.488.

40

4. О.А. Тарабрин, И.И. Тютрин, А.В.Туренко, С.С. Щербаков, Д.Г. Гавриченко - Новый метод дослідження функціонального стану системи регуляції агрегатного стану крові. - Інтегративна антропологія №2 (18) 2011, стр. 37-40.

45

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб корекції розладів фібринолітичної системи гемокоагуляції в хворих на міому матки на періопераційному етапі шляхом проведення антикоагулянтної терапії, який **відрізняється** тим,

що додатково за 25-30 хвилин до операції призначають внутрішньовенне введення інгібітора фібринолізу - транексамову кислоту у дозі 15 мг/кг разово та через 6 годин після операції повторюють разове введення вказаної речовини дозою 10 мг/кг.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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