

ახმეტელი ლ., ირემაშვილი ბ., ლომიძე ნ.,  
საგინაშვილი ლ., მაღალაშვილი დ.

### ვარფარინინდუცირებულ სკონტანური ჰემატომაზის მკურნალობა (2 იმპიანტი შემთხვევა)

თსსუ, ძირუბაძის №1 დეპარტამენტი

კუმარინისაგან წარმოებული არაპირდაპირი მოქმედების პერორალური ანტიკოაგულანტები თრომბოზული და თრომბოემბოლიური გართულებების პროფილაქტიკაში აღიარებულია „ოქროს სტანდარტის“ პრეპარატებად [1]. მათი წარმომადგენელი - ვარფარინი მსოფლიოში ყველაზე ხშირად დანიშნავი პრეპარატების ათეულში შედის (2). ვარფარინი იწვევს ვიტამინ K-ს რედუქტაზას ინჰიბირებას, რითაც თრგუნავს შედეგების II, VII, IX და X პლაზმური ფაქტორების სინთეზს [2,3].

არაპირდაპირი მოქმედების ანტიკოაგულანტებით მკურნალობის სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს სწორედ სისხლის შედეგების დაქვეითებული უნარით განპირობებული სხვადასხვა სიმძიმის ჰემორაგიული სინდრომები [2], რომელთა სიხშირე 9,0-26,5%-ს აღწევს. მათ შორის სიცოცხლისათვის საშიში გართულებების რაოდენობა კი 0,3-4,2%-ს შეადგენს [4,5].

ვარფარინით მკურნალობისას ჰემორაგიული გართულებების უმეტესობა უკავშირდება პაციენტის მიერ სახლის პირობებში სისხლის კოაგულაციური მარკერების არასათანადო კონტროლს. ვარფარინინდუცირებული ჰემორაგია სხეულის ნებისმიერ ადგილას შეიძლება განვითარდეს. განსაკუთრებით დიდ საშიშროებას ინტრაკრანიალური და ვრცელი რეტროპერიტონეული ჰემატომები წარმოადგენს. თუმცა აღწერილია არაერთი შემთხვევა სხვა მიდამოს ჰემორაგიისა თუ ჰემატომისა მძიმე მიმდინარეობით, გართულებებითა და ლეტალური გამოსავალით [1].

ვარფარინინდუცირებული ჰემატომების მართვა, სხვა ეტიოლოგიის ჰემატომებისაგან განსხვავებით, თავისი არაპროგნოზირებადი თავისებურებების გამო, გარკვეულ სირთულეებთან არის დაკავშირებული. ამ დროს ქირურგიული აქტივობა დიდ რისკებს შეიცავს. ორგანიზმის დარღვეული კოაგულაციური უნარის ფონზე ჩატარებული ოპერაცია შესაძლოა თავად გახდეს სისხლდენის გააქტიურებისა და შესაძლო ფატალური შედეგის მიზეზი. აღნიშნულის გამო, ვარფარინინდუცირებული ჰემატომების მკურნალობის ალგორითმის განსაზღვრა კვლავ აქტუალურ პრობლემად რჩება. ამ პათოლოგიის ცალკეული შემთხვევების ანალიზი ხელს შეუწყობს პათოლოგიის სამკურნალო-დიაგნოსტიკური ღონისძიებების სწორი ტაქტიკის შემუშავებას.

ქვემოთ აღწერილია ვარფარინინდუცირებული დიდი ზომის ჰემატომის მქონე პაციენტის მკურნალობის ორი შემთხვევა. მათგან ერთი ეხება შედარებით იოლად მიმდინარე ქვემო კიდურის ვრცელ ინტრამუსკულურ ჰემატომას, მეორე კი - მუცლის სწორი კუნთისა და მენჯის ღრუს გიგანტური ჰემატომის იმპიანტი შემთხვევა. ორივე შემთხვევაში ჰემატომის მიზეზი იყო ვარფარინის არაკონტროლირებადი მიღებით გამოწვეული კოაგულოპათია.

1) 67 წლის მამაკაცმა თვითდინებით მომართა თსსუ-ის პირველ საუნივერსიტეტო კლინიკას მარჯვენა ბარძაყის ზემო მესამედში, უკანა ზედაპირზე მტკივნეული, დაჭიმული მოცულობითი წარმონაქმნის უეცარი გაჩენის, კიდურის ზომიერი შეშუპებისა და მოძრაობის შეზღუდვის გამო. მისი გადმოცემით, კლინიკაში შემოსვლამდე 4 სთ-ით ადრე ჩამოხტა 0,5 მ სიმაღლიდან. კიდურის კონტაქტური ტრავმა არ მიუღია, თუმცა, ჩამოხტომის შემდეგ შენიშნა მზარდი მოცულობითი წარმონაქმნი.

ობიექტურად: მარჯვენა ბარძაყის უკანა ზედაპირზე, ზედა მესამედში აღინიშნებოდა უმოძრაო, სადა ზედაპირის, ზომიერად დაჭიმული, მტკივნეული, საკმაოდ მკვრივი წარმონაქმნი, ზომით 15x17სმ-ზე, კანის საფარი - შეუცვლელი. კიდური - უმნიშვნელოდ შეშუპებული, თბილი, პულსაცია ყველა გასასინჯ ნერტილში მკაფიო. ავადმყოფის ზოგადი მდგომარეობა - დამაკმაყოფილებელი, ჰემოდინამიკა - სტაბილური. სისხლის საერთო ანალიზი - პათოლოგიური ცვლილებების გარეშე. კოაგულოგრამაში ყურადღებას იპყრობდა INR-ის მაღალი მაჩვენებელი - 4,1 (ავადმყოფი კარდიოლოგიური პრობლემების გამო ლეზულობდა 5 მგ ვარფარინს დღეში).

ულტრასონოგრაფიით აღმოჩნდა ბარძაყის უკანა ზედაპირის ვრცელი ინტრამუსკულური ჰემატომა, რომლის მოცულობა შეადგენდა 400 მლ-ს. იმობილიზაციის, ყინულის 10 წუთიანი ინტერვალებით აპლიკაციის, კომპრესიის შემდეგ ჰემატომის ზომში მატება არ გამოვლენილა. მიღებული იქნა ზომები კოაგულაციის გამოსასწორებლად, რეკომენდებული სტანდარტით. INR-ის მაჩვენებლის გამოსწორების შემდგომ ავადმყოფი იმყოფებოდა ამბულატორული მეთვალყურეობის ქვეშ. ანტიკოაგულური მკურნალობა გაგრძელდა. კარდიოლოგთან შეთანხმებით, მიეცა რეკომენდაცია ვარფარინის ქსარელტოთი ჩანაცვლებაზე. დინამიკაში რამდენჯერმე გაკეთდა სისხლის საერთო ანალიზი, კოაგულგრამა. ჰემატომის მდგომარეობა და ზომები ფასდებოდა განმეორებითი ექოსკოპიური კვლევებით. ავადმყოფს რაიმე გართულება არ ჰქონია. ქირურგიული ჩარევის (სისხლის ან სისხლის კოლტების ევაკუაციისა და/ან დრენირების) საჭიროება არ დამდგარა. ავადმყოფს დაენიშნა გამწოვი თერაპია. ჰემატომა გაიწოვა 8 კვირაში.

2) 60 წლის ქალი მოთავსდა თსსუ-ის პირველ საუნივერსიტეტო კლინიკაში მუცლის ტკივილის 48 სთ-იანი ანამნეზით. ავადმყოფი აღნიშნავდა სისუსტეს, ცივი ოფლსა და პირის სიმშრალეს, დიდი ზომის მოცულობითი წარმონაქმნის გაჩენას მუცლის ქვედა ნახევარში. ტკივილის დაწყებას უკავშირებდა მუცლის პრესის მკვეთრ დაჭიმვას.

აღსანიშნავია, რომ ავადმყოფი კარდიოლოგიური პრობლემების (არტერიული ჰიპერტენზია, აორტის სარქველის ნაკლოვანება, წინაგულთა ციმციმი და თროლვა) გამო 1 წლის განმავლობაში ლეზულობდა ვარფარინს - 5 მგ დღეში. უკანასკნელი 5 თვის განმავლობაში კოაგულოგრამის კონტროლი არ ჩატარებია.

ობიექტური მონაცემებით: ავადმყოფი იყო ქმედუნარიანი, ადეკვატური, კონტაქტური, ჰემოდინამიკური მაჩვენებლები ჰქონდა სტაბილური. ენა მშრალი, მკრთალი. პალპაციით, ჭიპის დონიდან ბო-

ქვენამდე, ისინჯებოდა სადა ზედაპირის, მომკვრივო კონსისტენციის, ფიქსირებული 18 x 14 სმ ზომის ძლიერ მტკივნეული წარმონაქმნი. პერიტონეუმის გაღიზიანების ნიშნები იყო უარყოფითი. ჰემოგრამაში: RBC -  $4.05 \times 10^{12}/L$ , HGB -  $13.8 \text{ g/dL}$ , WBC -  $12.1 \times 10^9/L$ , HCT -  $41.5\%$ , INR -  $5.4$ . ულტრასონოგრაფიით ჰიპოგასტრიუმში ნახსი იქნა არაერთგვაროვანი სტრუქტურის,  $10,4\text{-}5,2\text{-}8,5$  სმ ზომის წარმონაქმნი, რომლის ზუსტი გენეზისა და ლოკალიზაციის განსაზღვრა ვერ მოხერხდა, რის გამოც ჩატარდა კომპიუტერული ტომოგრაფია ანგიორეჟიმში. აღმოჩნდა: მარცხენა სწორი კუნთის ბუდეში დიდი ზომის  $17,5\text{-}13,7\text{-}6,0$  სმ ჰემატომა, რომლის კაუდალურად გამოისახა საკონტრასტო ნივთიერების ექსტრაავაზაცია თავისუფალ მუცლის ღრუში მისი გავრცელების გარეშე.

ენიდან ვარფარინით გამოწვეული ჰიპოკოაგუ-



ლაციის გამო ქირურგიული ჩარევა ჰემატომის ევაკუაციის მიზნით დიდ რისკს წარმოადგენდა, დაიგეგმა ორეტაპიანი მკურნალობა: პირველი - კონსერვატიული მკურნალობა კოაგულაციური მაჩვენებლების გამოსწორებისა და ჰემოსტაზის მიზნით - მკაცრი ნოლითი რეჟიმი, ლოკალური ჰიპოთერმია, ახლადგაყინული პლაზმის ინფუზია, K ვიტამინი ინტრავენურად. შემდეგ ეტაპად დაიგეგმა ქირურგიული მკურნალობა. ორდღიანი დადებითი დინამიკის შემდეგ ავადმყოფის მდგომარეობა მკვეთრად გაუარესდა. გამოიხატა ჰემორაგიული შოკის კლინიკური სურათი. განმეორებით ჩატარებული კომპიუტერული კვლევით აღმოჩნდა, რომ ჰემატომამ მცირე მონაკვეთზე გაარღვია განივი ფასცია და გავრცელდა პრეპერიტონეულად მენჯის ღრუს მიმართულებით. სისხლში ალი-

ნიშნებოდა მკვეთრი ლეიკოციტოზი ( $31 \times 10^9/L$ ). მიუხედავად აღნიშნულისა, მკურნალობის ტაქტიკა არ შეცვლილა. კონსერვატიული მკურნალობა გაგრძელდა. ავადმყოფის ზოგადი მდგომარეობის გაუმჯობესებისა და კოაგულოგრამის ნორმალიზების შემდგომ, მკურნალობის დაწყებიდან მე-8 დღეს, ჩატარდა ჰემატომის ექსტრაპერიტონეული ევაკუაცია და დრენირება. ოპერაციას გართულება არ მოჰყოლია.

ამრიგად, ვარფარინასოცირებული ჰემატომის სადიაგნოზოდ და მიმდინარეობის საკონტროლოდ აუცილებელია რადიოლოგიური მეთოდების გამოყენება დინამიკაში. მკურნალობის მნიშვნელოვან კომპონენტს წარმოადგენს სისხლის შედედების ნორმალიზება, ჰემორაგიის კონსერვატიული ღონისძიებებით შერეება. საწყის ეტაპზე, კოაგულოგრამის მონესრიგებამდე, ქირურგიული ჩარევის აბსოლუტური ჩვენების არარსებობისას, რეკომენდებულია ოპერაციული მკურნალობისაგან თავის მაქსიმალურად შეკავება, რადგან ამ დროს განვითარებული სისხლდენა შესაძლებელია ფატალური აღმოჩნდეს პაციენტისთვის. ამავე დროს, მათულობს ჰემატომის ინფიცირების რისკი. საყურადღებოა, რომ ლეიკოციტოზის არსებობა ჰემატომის დროს არ ადასტურებს მის ინფიცირებას. ის შესაძლებელია განპირობებული იყოს ჰემატომის რეზორბციით გამოწვეული ტოქსიკური ეფექტით. ჰემატომის ინფიცირებაზე ეჭვის შემთხვევაში, სისხლის საერთო ანალიზთან ერთად, უმჯობესია გამოყენებული იქნას სეპტიური პროცესის მაჩვენებელი სხვა მარკერებიც. დიდი ზომის ჰემატომა ციკი, სწორი მკურნალობის შემთხვევაში, შესაძლებელია გაინოვოს ნარჩენი მოვლენების გარეშე. ძალზე ვრცელი ჰემატომების დროს, საჭიროების შემთხვევაში, შესაძლებელია გამოყენებული იქნას მკურნალობის ორეტაპიანი ტაქტიკა. პირველ ეტაპზე წამყვანია კონსერვატიული ღონისძიებები, რომელთა საშუალებით შესაძლებელია სრული ჰემოსტაზისა და კოაგულაციის მაჩვენებლების კორექციის მიღწევა და პაციენტის წინასაოპერაციო მომზადება. მეორე ეტაპზე კი - ოპერაციული ჩარევა ჰემატომის ლიკვიდაციის მიზნით.

**ლიტერატურა:**

1. Gabriel Zago<sup>1</sup>; Marcelo Campos Appel-da-Silva<sup>1</sup>; Luiz Claudio Danzmann<sup>1</sup>Iliopsoas muscle hematoma during treatment with warfarinArq. Bras. Cardiol. vol.94 no.1 São Paulo Jan. 2010
2. Kandegedara Ruwana Munasinghe, Gallage Chandima Amarasena, Naomali Lalani Amarasena, Jagath Indranath Parakrama Herath and Harshana Dilan Samarasinghe. "Abdominal Wall and Intra Pelvic Hematoma Presenting as Abdominal Pain after Short Course of Antibiotics in Patients on Long Term Warfarin Therapy". Cardiovascular Pharmacology.an open access journal:2016, volume 5, 170, Issue 1 •1000170.
3. Keeling D., Baglin T., Tait C., Watson H., Perry D., et al. "Guidelines on oral anticoagulation with warfarin" - fourth edition. Br J Haematol .2011.154: 311-324.
4. Levine M.N., Raskob G., Landefeld S., Kearon C. «Hemorrhagic complication of anticoagulant treatment» Chest 2001 Jan;119(1 Suppl):108S-121S.
5. Mhairi Copland, Walker I.D., Campbell R. Oral Antico-

agulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation. // Arch Inter Med. 2001, Vol. 161 N17, 24.

Akhmeteli L., Iremashvili B., Lomidze N., Saginashvili L., Magalashvili D.

## TREATMENT OF SPONTANEOUS HEMATOMA (TWO RARE CASES)

TSMU, DEPARTMENT OF SURGERY N1

Two cases of large, warfarin-induced hematomas are discussed. In both cases, coagulopathy due to uncontrolled use of warfarin was the reason of hematoma.

Conclusion: Repeated radiological studies are needed to diagnose and evaluate a warfarin-induced hematoma. Normalization of blood clotting system is an important part of the treatment. Prior to the correction of the coagulogram, in the absence of absolute indications for surgery, surgical intervention should be avoided, since at this time bleeding can be fatal for the patient. It is noteworthy, that the presence of leukocytosis does not confirm hematoma infection. In the case of a giant hematoma, if necessary, two-stage treatment can be used. The first stage includes conservative measures to maintain hemostasis and achieve normal coagulation, as well as preparing the patient for surgery. The second stage is surgery to eliminate the hematoma.

ბარამიძე ქ.<sup>1</sup>, ჩიკვილაძე თ.<sup>2</sup>, ნიქარიშვილი ქ.<sup>1</sup>,  
ხიხლაშვილი ნ.<sup>1</sup>, იორამაშვილი ჰ.<sup>2</sup>

### “ვალსაკორი HD“-ს ტაბლეტებში ნიტროზოდიმეთილამინის და ნიტროზოდიეთილამინის მინარევის განსაზღვრის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის ვალიდაცია

<sup>1</sup>გლოვალტისტი“-ს საგამოცდო ლაბორატორია,  
<sup>2</sup>თსსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური  
ქიმიის დეპარტამენტი

2018 წლის სექტემბრიდან, ევროკომისიამ, ევროპის მედიკამენტების სააგენტოს (EMA) კვლევების საფუძველზე, ყურადღება გაამახვილა სარტანების შემცველ მედიკამენტებზე და რეკომენდაცია მისცა სარტანებისგან (ანგიოტენზინ II ბლოკატორები) სამკურნალო საშუალებების მწარმოებელ კომპანიებს, გადაეხედათ სანარმოო პროცესებისთვის, რათა უზრუნველყოთ ნიტროზამინის მინარევისგან თავისუფალი სარტანების წარმოება. განსაზღვრა გარდამავალი პერიოდი, რომლის შემდეგ ფარმაცევტულ კომპანიებს მოეთხოვათ დემონსტრირება, რომ მათი ნაწარმი სარტანები არ შეიცავდა რისკის შემცველ განსაზღვრადი რაოდენობის მინარევებს. წინააღმდეგ შემთხვევაში აღნიშნული სამკურნალო საშუალებების გამოყენება აიკრძალებოდა ევროკავ-

შირის ქვეყნებში.

რეკომენდაციები ეხება სარტანებში ნიტროზოდიმეთილამინის (ნდმა, NDMA) და ნიტროზოდიეთილამინის (ნდეა, NDEA) მინარევებს, რომლებიც კლასიფიცირდება როგორც კანცეროგენები და ალმოჩენილი იქნა სარტანის შემცველ მედიკამენტებში [3].

2018 წლის ივნისამდე ნდმა და ნდეა არ შედიოდა სარტანების ნამლის ფორმების იდენტიფიცირებული მინარევის რიცხვში და ამიტომ არ იყო დაფიქსირებული ჩვეულებრივი კვლევების დროს.

დღეს ცნობილია, რომ ეს მინარევები გარკვეულ პირობებში, გარკვეული გამხსნელების, რეაგენტების და სხვა საწყისი მასალების გამოყენებისას, შეიძლება წარმოიქმნას იმ სარტანების წარმოების პროცესში, რომელიც შეიცავს ტეტრაზოლის ბირთვის. იშვიათად მინარევის წარმოქმნის მიზეზია კონტამინირებული ხელსაწყო-აპარატურის არაგამიზნული გამოყენება [3,4].

ევროსაბჭოს რეკომენდაციის შესაბამისად, ფარმაცევტული კომპანიები ვალდებული არიან თავიდან აიცილონ საკუთარ პროდუქტაში ნიტროზამინების მინარევის არსებობა.

ამდენად, აქტუალურად ჩაითვალა ვალსარტანის შემცველ მედიკამენტ “ვალსაკორი HD“-ს ტაბლეტებში ნდეა-ს და ნდმა-ს მინარევის განსაზღვრის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის ვალიდაცია.

მისი დანერგვის შემთხვევაში, მეთოდიკის გამოყენება შესაძლებელი იქნება ვალსარტანის შემცველ სხვადასხვა დოზიან ტაბლეტებში ნდეა-ს და ნდმა-ს მინარევის განსაზღვრისთვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა “ვალსაკორი HD“-ს ტაბლეტებში ნდეა-ს და ნდმა-ს მინარევის განსაზღვრის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის ვალიდაცია.

*კვლევის მასალა და მეთოდი:*

კვლევის მასალას წარმოადგენდა “ვალსაკორი HD“-ს 160/25 მგ-იანი ტაბლეტები.

კვლევა განხორციელდა მაღალი წნევის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით, ხელსაწყოზე СТАЙЕР (АКВИЛОН), სვეტი - C18, რომლის ტექნიკური და საექსპლოატაციო მახასიათებლები მთლიანად შეესაბამება აშშ, ბრიტანეთის და ევროპის ფარმაკოპეებს და დამონმებულია სსიპ “სტანდარტების, ტექნიკური რეგლამენტებისა და მეტროლოგიის ეროვნული სააგენტოს“ მიერ.

კვლევა განხორციელდა ხარისხის საერთაშორისო სტანდარტების (ISO 17025, ICH Q 2 A) მოთხოვნების შესაბამისად, ვალიდაციის შემდეგი მახასიათებლების მიხედვით: სპეციფიურობა, სიზუსტე, სისწორე და სწორხაზოვნება [1,2,5].

*ექსპერიმენტული ნაწილი:*

საკვლევი ხსნარის მომზადება:

წონიან 10 ტაბლეტს და გამოითვლიან საშუალო მასას. ტაბლეტებს ფხვნიან ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე, წონიან 320 მგ ვალსარტანის ექვივალენტურ რაოდენობას და გადააქვთ 15 მლ-იან ცენტრიფუგის სინჯარაში.

უმატებენ 2 მლ მეთანოლს (ან 2 მლ № 4 სტანდარტულ ხსნარს - 0,3 ppm) და კარგად ანჯღრევენ 10 წუთი. შემდეგ უმატებენ 8 მლ წყალს და კვლავ