



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44238 (13) U
(51) МПК (2009)
A61P 1/00
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

1

(21) u200903942
(22) 21.04.2009
(24) 25.09.2009
(46) 25.09.2009, Бюл. № 18, 2009 р.
(72) РИХЛІЦЬКА КАТЕРИНА ВАЛЕНТИНІВНА, КО-
ЛОМОЄЦЬ МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ, ТКАЧ ЄЛИЗА-
ВЕТА ПЕТРІВНА, БУЙМІСТР НАТАЛІЯ ІВАНІВНА
(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

2

(57) Спосіб лікування хронічних судинних захво-
рювань кишечника у хворих на ішемічну хворобу
серця (ІХС) та гіпертонічну хворобу (ГХ), що вима-
гає призначення базисної терапії (дієта, замісна
ферментна терапія, спазмолітики, нітровоазодила-
татори, антиагреганти тощо), який відрізняється
тим, що додатково для покращення кровотоку у
басейні мезентеріальних судин та функціональних
властивостей еритроцитів призначають препарат
амлодіпін у дозі 5мг/добу (1таб. на добу).

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини а саме кардіології, гастроентерології і може
бути використаний у клініці для лікування хворих
на ішемічну хворобу серця (ІХС) та гіпертонічну
хворобу (ГХ) із субклінічними формами судинних
захворювань кишечника атеросклеротичного ґене-
зу.

Хворі із субклінічними формами судинних за-
хворювань кишечника часто виказують скарги, що
є характерними для шлункової та кишкової диспе-
псії, дискінезії жовчовивідних шляхів, хронічного
холециститу, закрепів, що викликає складність
проведення диференційної діагностики та фарма-
котерапії з метою запобігання прогресування та
профілактики ускладнень. Медикаментозні засоби,
які використовуються у лікуванні хворих на ГХ,
ІХС, атеросклеротичне ураження судин нижніх
кінцівок, цереброваскулярну патологію (β-
адреноблокатори, нітропрепарати, діуретики різ-
них груп, антиагреганти тощо), можуть викликати
певні негативні метаболічні розлади, погіршувати
функціонування формених елементів крові, що
безсумнівно негативно впливатиме на стан серце-
во-судинної системи. Вищевикладене та відсут-
ність літературних даних про використання препа-
ратів групи блокаторів повільних кальцієвих
каналів (БКК) у схемах лікування хворих на ІХС, ГХ
зі супутніми судинними захворюваннями кишечни-
ку атеросклеротичного походження, зумовило по-
яву інтересу, як до групи лікарських засобів, що
можуть безпосередньо впливати на стан кровотоку

у басейні мезентеріальних судин та функціональ-
ні властивості еритроцитів

Найбільш близьким аналогом є використання
дуплексного доплерографічне сканування мезен-
теріальних судин та застосування препаратів ме-
таболічної дії, що мають вплив на гемостаз у статті
Губергриц Н.Б. Клинико-патогенетическое обосно-
вание эффективности комбинации «Эсенциале Н»
и «Глутаргина» при лечении хронического абдо-
минального ишемического синдрома // Н.Б. Губер-
гриц, Н.Г. Агапова, Л.И. Шкрабун / Сучасна гастро-
ентерологія - 2005. - №5(25). - с.19-29.

Недоліком найближчого аналога є те, що за-
пропоновані групи лікарських засобів не мають
безпосереднього впливу на стан мезентеріального
кровотоку, відсутній коригуючий вплив на функціо-
нальні властивості еритроцитів (покращення елас-
тичності мембрани еритроцита та зменшення в'яз-
кості еритроцитарної суспензії) що дозволило б
провести багатовекторний вплив на перебіг осно-
вної та супутньої патології.

Спільними ознаками між найближчим анало-
гом та корисною моделлю є використання як ве-
рифікації атеросклеротичного ураження мезенте-
ріальних судин дуплексного сканування судин
черевного стовбура та верхньої мезентеріальної
артерії та використання як базисної терапії, спаз-
молітиків, ферментних та метаболічних препара-
тів.

Відмінність корисної моделі від найближчого
аналога полягає у застосуванні препарату із групи

(13) U
(11) 44238
(19) UA

блокаторів повільних кальцієвих каналів (БКК), амлодипіну, для лікування субклінічних форм судинних захворювань кишечника у хворих на ІХС та ГХ. Окрім швидкісних показників кровоплину в басейні мезентеріальних судин додатково вивчали реологічні властивості еритроцитів.

В основу корисної моделі поставлено завдання удосконалити лікування хворих на ІХС, ГХ із судинними захворюваннями кишечника атеросклеротичного генезу (шифр МКХ - 10 - K55.1) через безпосередній вплив БКК на стан кровотоку мезентеріальних судин, покращення функціонування еритроцитарних мембран, як маркера вираженості мікроциркуляторних зрушень та стану мембран всього організму, запобігання прогресування хронічної абдомінальної ішемії та профілактики її наслідків.

Для вирішення завдання, при лікуванні субклінічних форм судинних захворювань кишечника у

хворих на ІХС, ГХ, згідно до корисної моделі, в комплексне лікування було включено курсовий (двотижневий) прийом препарату амлодипін у дозі 5мг/добу («Амлоприл» ЗАО "Фармацевтична фірма "Дарниця").

Оцінка ефективності запропонованого способу лікування проводилась за допомогою контролю динаміки швидкісних показників кровотоку у брижових судинах методом дуплексного ультразвукового сканування судин за загальноприйнятими методиками. Після візуалізації спектру кровотоку визначали максимальну (V_{max}) та мінімальну (V_{min}) швидкості кровотоку, а також індекс резистентності (IR) і пульсовий індекс (IP). Функціональний стан еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації: індекс деформабельності (ID) та відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (BBEC).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика прототипу та запропонованого способу

| Ознака (параметр) | Прототип (базисна терапія) | Винахід |
|---|----------------------------|-----------------|
| V_{max} м/с | + | ++ |
| V_{min} м/с | + | ++ |
| IR | + | + |
| IP | + | + |
| ID (y.o.) | - | ++ |
| BBEC (y.o.) | - | ++ |
| Усунення симптомів захворювання на 12 добу перебування у стаціонарі | У 72% пацієнтів | У 89% пацієнтів |

Визначення термінів, які використовувались при описі корисної моделі.

Хронічні судинні захворювання кишечника - хронічне порушення магістрального і органного кровотоку в басейні черевної аорти та її непарних вісцеральних гілок, що призводить до виникнення болювого синдрому, функціональних, органічних та морфологічних змін кишечника.

Теоретичні передумови здійснення кориної моделі. Амлодипін - похідне дигідропіридину II покоління, що володіє вираженою антиангіальною та гіпотензивною дією. Внаслідок блокади кальцієвих каналів знижується трансмембранний потік іонів Ca^{2+} в клітину (у більшій мірі в гладком'язеві клітин судин, ніж кардіоміоцитів), зниження вмісту іонізованого кальцію у тромбоцитах призводить до зменшення їх здатності до агрегації. Амлодипін володіє позитивним впливом на обмін ліпідів та не впливає на обмін глюкози. Час настання ефекту 2-4 години, тривалість дії - 24 години.

Створений спосіб лікування судинних захворювань кишечника у хворих на ІХС, ГХ у якому застосовано амлодипін сприяє покращенню плинності крові в брижових судинах, покращення реологічних властивостей еритроцитів, стабілізації гемодинамічних показників, зменшення частоти та інтенсивності нападів стенокардії, задишки, зменшення нападів абдомінального болю тощо.

Корисна модель здійснюється наступним чином. Обстежено 32 хворих на ІХС, ГХ у яких встановлено атеросклеротичне ураження мезентеріальних судин (АУМА), СНІ та ІІА ст., 1-2 ФК. Пацієнти були підібрані таким чином (відсутність застійних проявів серцевої недостатності, високих цифр артеріального тиску).

Перед початком лікування хворі були розподілені на дві групи - основну та контрольну. Хворі основної групи (17 осіб) на фоні основної базисної терапії ІХС, ГХ яка включає дієтотерапію з обмеженням вживання солі до 6 г/добу, зменшення об'єму їжі, вилучення важких страв для перетравлення продуктів з метою запобігання функціональної напруги мезентеріального кровообігу та посилення ішемії кишків, нітрати (нітросорбід), за потребою, лікарські засоби, що покращують метаболізм у серцевому м'язі (триметазидин), антиагреганти (аспікард), статини (аторвастатин), прийому ферментних замісних засобів та пребіотики (лактолаза) приймали амлодипін у дозі 5мг/добу (1 таб. 1 раз на добу впродовж 14 діб).

Хворим контрольної групи (15 осіб) призначалась дієтотерапія, базисна терапія основного захворювання без амлодипіну. До групи порівняння увійшли 12 практично здорових осіб, які за віком та статтю статистично достовірно не відрізнялись від основної та контрольної груп.

На амбулаторно-поліклінічному етапі амлодипін призначали по 2-3 тижні у дозі 5мг. Побічних

ефектів при застосуванні даного препарату у 32 хворих не встановлено.

Позитивний ефект способу підтверджується наступними прикладами практичного використання.

Приклад 1

Хворий Н., 64р. Клінічний діагноз: ІХС. Стабільна стенокардія напруги. Дифузний кардіосклероз, атеросклеротичний, постінфарктний (не-Q ІМ задньої стінки лівого шлуночка, 2000р.) СН ІІА, ФКІІ зі збереженою функцією лівого шлуночка. Супутній діагноз: Хронічна ішемічна хвороба органів травлення, субклінічна форма. При поступленні в стаціонар скаржився на періодичний за грудиною біль, тиснучого характеру, задишку при фізичному навантаженні, здуття та біль в ділянці живота, малоінтенсивний, що з'являється через 5-20хв., після прийому їжі, локалізується у гіпогастрії від 1 до 4 год., схуднення. Хворіє на ІХС впродовж 10 років. Останнє загострення було 4 місяці тому. Положення в ліжку напіввимушене, з припіднятим головним кінцем. Язик обкладений білим на шаруванням, вологий. Аускультативно тони серця ритмічні, ослаблені. АТ 140/70мм.рт.ст., пульс 70/хв., задовільних властивостей. При пальпації органів черевної порожнини хворий відчуває біль по ходу товстої кишки, гіпогастрію. Печінка збільшена, її нижній край виступає з-під правої реберної дуги на 1см. При аускультативній животи вислуховується систолічний шум в ділянці гіпогастрії. Електрокардіографія: ЧСС 70/хв., ритм синусовий, правильний. Електрична вісь серця відхилена вліво. Дифузні зміни міокарду усіх відділів серця. Ехокардіографія: ЕхоЕКГ ознаки атеросклерозу. Аорта помірно ущільнена, розширена; ліве передсердя збільшене помірно; помірна гіпертрофія стінок лівого шлуночка; гіпокінезія задньої стінки лівого шлуночка, гіперкінезія міжшлуночкової перетинки; дегенеративний кальциноз аортальних клапанів з порушенням їх функції - стеноз гирла аорти, незначна недостатність аортальних клапанів; дегенеративні зміни мітральних клапанів; скоротлива здатність міокарду лівого шлуночка задовільна.

Хворому була призначена терапія: режим ІІ, щадна дієта з обмеженням вживання кухонної солі до 6г/добу та продуктів багатих клітковиною, тваринними жирами; амлодипін по 1таб/добу (10мг), аспекард 1таб/добу (100мг) після прийому їжі, ізосорбід динітрату по 10мг під язик за потребою, аторвастатин (20мг) 1таб/добу, триметазидин MR по 1 таб. 2р/добу, фестал по 1т під час їжі, лактулоза по 1 дозованій ложці 1р/добу на ніч. Після проведеного лікування впродовж 14 днів стан хворого покращився: купований за грудиною біль та напади задишки, підвищилась толерантність до фізичного навантаження, зник метеоризм, закрепи, покращився сон, нормалізувалися розміри печінки. Хворий переведений на амбулаторно-поліклінічний етап лікування.

Приклад 2

Хворий В., 71р. Клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба ІІІ. ІХС. Дифузний кардіосклероз, атеросклеротичний. СНІІА, ФКІІ, із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Супутній діагноз:

Хронічна ішемічна хвороба кишечника, панкреатичний варіант, субклінічна форма.

При поступленні на стаціонарне лікування хворий скаржився на підвищення рівня артеріального тиску (150/90мм.рт.ст.), головний біль в ділянці потилиці, запаморочення, мерехтіння мушок перед очима, набряки нижніх кінцівок, задишку при фізичному навантаженні, здуття та біль в ділянці живота, малоінтенсивний, що з'являється через 5-20хв., після прийому їжі, з локалізацією у навколо пупкової ділянки з іррадіацією у ліве під ребер'я тривалістю від 1 до 4год., схуднення, проноси, що чергуються із закрепками. Загострення виникло тиждень тому після фізичного та психоемоційного навантаження. Хворіє на ГХ більше 10 років. Останнє загострення було 3 місяці тому. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середнього ступеня важкості. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, блідо-рожеві, акроціаноз, язик обкладений білим на шаруванням, вологий. Аускультативно тони серця ритмічні, дещо ослаблені, акцент ІІ тону над аортою. АТ 160/90мм.рт.ст., пульс 80/хв., задовільних властивостей. При пальпації органів черевної порожнини хворий відчуває біль у лівому під ребер'ї, гіпогастрії. Печінка збільшена, її нижній край виступає з-під правої реберної дуги на 1см. При аускультативній животи вислуховується систолічний шум в ділянці гіпогастрії. Електрокардіографія: ритм синусовий регулярний. ЧСС 70/хв. Ознаки перевантаження лівих відділів серця. Гіпертрофія лівого шлуночка. Ехокардіографія: ехоЕКГ ознаки атеросклерозу; аорта розширена; порожнина лівого передсердя незначно збільшена, помірна гіпертрофія лівого шлуночка, їх гіпокінезія, незначний пролапс мітрального клапану. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка незначно знижена.

Хворому була призначена терапія: режим ІІ, дієта з обмеженням вживання солі до 6г/добу; амлодипін по 1 таб. 1р/добу (10мг), аспекард 1 таб. (100мг), 1р/добу, аторвастатин по 1т (20мг) 1р/д., фестал по 1т під час їжі, лактулоза по 1 дозованій ложці 1р/добу на ніч. Після курсу лікування впродовж 14 днів стан хворого покращився. Досягнуто цільових рівнів артеріального тиску, зменшилися напади задишки, підвищилась толерантність до фізичного навантаження, зник метеоризм, покращився сон, нормалізувалися розміри печінки. Хворий переведений на амбулаторно-поліклінічний етап лікування.

У процесі лікування судинних захворювань кишечника у хворих на ІХС та ГХ досягнуто достовірне підвищення показника кінцевої швидкості кровоплину, що зріс з $0,26 \pm 0,02$ до $0,54 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) у черевному стовбурі (при нормі - $0,61 \pm 0,03$) та з $0,12 \pm 0,02$ до $0,32 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) (при нормі - $0,41 \pm 0,02$) у верхній мезентеріальній артерії, що свідчить про виражені вазодилатуючі властивості амлодипіну. Падіння індексів пульсативності та резистентності не супроводжувалось падінням тону артеріального русла, та не супроводжувалось підвищенням ЧСС, що свідчить про зміни стану регіонарного судинного русла. При порівнянні показників ІДЕ у пацієнтів основної та контрольної груп встановлено, зростання ІДЕ

$1,90 \pm 0,06$ у.о. ($p < 0,05$) (норма - $2,17 \pm 0,50$) зниження показника ВВЕС $1,40 \pm 0,04$ у.о. ($p < 0,05$) (норма - $1,36 \pm 0,02$) у пацієнтів які приймали амлодипін.

Технічний результат: при застосуванні способу лікування хворих на судинні захворювання кишечника у хворих на ІХС, ГХ спостерігається достовірне зростання швидкісних показників кровотоку у мезентеріальних судинах, покращення деформованості еритроцитів, зниження в'язкості еритроцитарної суспензії через вазодилатаційний ефект амлодіміну та зменшення жорсткості еритроцита-

рної мембрани внаслідок блокади кальцієвих каналів. Запропонований спосіб лікування дозволить ефективніше призначати лікувально-профілактичні заходи пацієнтам даної групи пацієнтів, зменшити кількість випадків поліпрагмазії, досягти позитивного клінічного ефекту, сповільнити прогрес клінічних проявів основного і супутнього захворювання шляхом нормалізації показників гемодинаміки, реологічних властивостей крові, покращення плинності крові в басейні мезентеріальних судин.