



УКРАЇНА

(19) UA (11) 65228 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00
A61K 36/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО НЕКАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ НА ТЛІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ЗАПОРУ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

1

2

(21) u201106724

(22) 30.05.2011

(24) 25.11.2011

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) ГУБЕРГРІЦ НАТАЛІА БОРИСІВНА, ВОРОНІН
КЛИМЕНТІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

(73) ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО

(57) Спосіб лікування хронічного некалькульозного
холециститу на тлі функціонального запору у лю-

дей похилого та старечого віку шляхом призна-
чення засобу із жовчогінною та послаблюючою
дією, який **відрізняється** тим, що як засіб із жов-
чогінною та послаблюючою дією призначають
Тримебутин в дозі 200 мг тричі на день за 30 хви-
лин до їди впродовж 28 днів, додатково призна-
ють холеретичний засіб Холівер по 2-4 пігулки
тричі на день до або після їди впродовж 10-20
днів.

Корисна модель належить до медицини, точ-
ніше до гастроентерології, і може бути використа-
на для лікування хворих на хронічний некальку-
льозний холецистит (ХНХ), який супроводжується
функціональними запорами (ФЗ) у людей похилого
та старечого віку.

Хронічні захворювання органів травлення по-
сідають одне з провідних місць в сучасній гастро-
ентерології. Найвища питома вага серед хвороб
органів травлення в Україні припадає на хвороби
жовчного міхура (ЖМ) та жовчовивідних шляхів
(Ю.О. Філіппов, 2010). Крім того, зростає частота
захворювань кишечника, в тому числі функціона-
льних. Як патологія жовчовивідних шляхів, так і
кишкові дисфункції впливають не тільки на фізич-
ний стан пацієнта, але й на психологію його пове-
дінки, емоційні реакції, змінюють його місце в соці-
альному житті, впливають на якість життя

Особливості перебігу, діагностики та лікування
захворювань ЖМ та кишечника в похилому та ста-
речому віці не вивчені. В той же час відомо, що
дисфункції ЖМ, хронічні запори, які є характерни-
ми для таких хворих, без правильного та своєчас-
ного лікування призводять до підвищення ризику
формування жовчнокам'яної хвороби, ішемічного
коліту. А ця патологія, в свою чергу, тягне за со-
бою розвиток ускладнень і потребує хірургічних
втручань. Сучасну клініку не влаштовує локалісти-
чний підхід в рішенні проблем ХПХ. При ураженні

гепатобіліарної системи у людей похилого та ста-
речого віку в патологічний процес залучаються
інші органи та системи, насамперед кишечник.
Сучасних методик лікування хворих на ХНХ, що
перебігає на тлі ФЗ у людей похилого та старечого
віку, дуже мало, і вони недосконалі. Тому пошук
ефективного лікування ХНХ на тлі ФЗ у людей
похилого та старечого віку є важливою науковою
та практичною задачею.

Відомий, вибраний за найближчий аналог,
спосіб лікування ХНХ на тлі ФЗ у людей похилого
та старечого віку [Бурков С... Хронический холе-
цистит у пожилых. Особенности клинического те-
чения и лечения / Врач.-1997, - № 5. - С. 10-11]. За
відомим способом хворим на ХНХ на тлі ФЗ в ста-
речому чи похилому віці призначають жовчогінний
препарат із групи холецистокінетиків, що проявляє
також і послаблюючу дію - Сорбіт або Ксиліт. По
10-15 г препарату розчиняють в 50 мл води та
приймають 1-3 рази на день після їди.

Недоліками відомого способу-найближчого
аналога є недостатня ефективність, неуніверсаль-
ність терапії (протипоказання при гіпермоторному
ЖМ) та прояв негативних побічних ефектів (діарея,
біль в кишечнику та дегідратація).

Причиною недостатньої ефективності відомого
способу є відсутність холеретичної дії у Сорбіту чи
Ксиліту, сильний послаблюючий ефект.

(19) UA (11) 65228 (13) U

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі лікування людей похилого та старечого віку, хворих на ХНХ на тлі ФЗ, шляхом введення нового комплексу препаратів забезпечити підвищення ефективності лікування, універсальність та безпечність терапії. При цьому ефективність способу, що заявляється, зростає вдвічі порівняно з найближчим аналогом.

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб лікування ХНХ на тлі ФЗ у людей похилого та старечого віку шляхом призначення засобу із жовчогінною та послаблюючою дією.

Новим в запропонованому рішенні є те, що як засіб із жовчогінною та послаблюючою дією призначають Тримебутин в дозі 200 мг тричі на день за 30 хвилин до їди впродовж 28 днів, додатково призначають холеретичний засіб Холівер по 2-4 пігулки тричі на день до або після їди впродовж 10-20 днів...

Застосовуваний, згідно з відомим способом, найближчий аналог засіб Сорбіт (чи Ксиліт) - осмотично активний препарат, який виявляє діуретичну, дезінтоксикаційну, жовчогінну, спазмолітичну та послаблюючу дію. При прийомі всередину у високих дозах гальмує жовчовиділення та викликає діарею [Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФарм-Сервис, 2002.-1504 с.].

Причиною недостатньої ефективності відомого найближчого аналога є відсутність холеретичної дії у Сорбіту. Прийом Сорбіту стимулює скорочення ЖМ (холекінетична дія), проте не посилює продукування жовчі, що викликає гальмування проти-запальних процесів при ХНХ. Адже для протизапальної терапії необхідним ефектом є збільшення об'єму жовчі, яке сприяє дренажу ЖМ за рахунок холерезу (збільшення об'єму жовчі, що виділяється).

ХНХ на тлі ФЗ у людей похилого та старечого віку вимагає довготривалого та безпечного лікування. Тривалий же прийом Сорбіту викликає діарею, біль в кишечнику та дегідратацію, які шкодять здоров'ю людей похилого та старечого віку.

Терапія за відомим способом найближчим аналогом не є універсальною, оскільки прийом Сорбіту протипоказаний при гіпермоторному ЖМ.

Основна задачею лікування хворих на ХНХ є нормалізація тону і рухової активності ЖМ, відновлення нормального потоку жовчі по жовчних протоках. Для купірування больового синдрому та диспепсичних розладів традиційно використовують лікарські препарати, що нормалізують моторну функцію біліарної системи, - спазмолітики або холекінетики. Однак у значної частини пацієнтів спостерігаються поєднані та різнопланові порушення моторики ЖП і кишечника. Отже, в арсеналі лікаря повинні бути присутніми лікарські засоби, здатні відновити моторику біліарного тракту незалежно від типу її порушення. Таким препаратом є агоніст опіатних рецепторів Тримебутин, що нормалізує як спастичну, так і гіпомоторну дискінезію кишечника. Однак даних про використання Тримебутину при моторних порушеннях біліарного тракту в літературі практично немає [Яковенко Э.П.,

Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутина в терапии нарушенной моторной функции желчевыводящих путей // Consilium medicum.-2008.-8. - С. 52-57].

Тримебутин є універсальним препаратом щодо будь-якої дисфункції ЖМ завдяки принципово іншому, ніж у Сорбіті, механізму біологічного впливу на організм. Застосовуваний згідно зі способом, що заявляється, засіб Тримебутин – синтетичний агоніст периферичних опіоїдних рецепторів μ , δ і κ . Його механізм дії полягає в безпосередньому впливові на гладкі м'язи травного тракту та регуляції порушень моторики без дії на центральну нервову систему. На відміну від інших опіоїдів, Тримебутин не характеризується селективністю до жодного із трьох типів рецепторів, завдяки чому може як підсилювати, так і пригнічувати перистальтику. Процес нормалізації моторики ЖМ і кишечнику починається вже через 30 хвилин після прийому препарату.

Додатково до Тримебутину за способом, що заявляється, призначають холеретичний засіб Холівер, який і при гіпомоторному, і при гіпермоторному ЖМ стимулює виділення жовчі, збільшуючи її об'єм, поліпшуючи дренаж ЖМ. А підвищений об'єм жовчі стимулює перистальтику кишечника при ФЗ у людей похилого та старечого віку.

Отже, призначені за заявленим способом терапії, препарати Тримебутин і Холівер взаємно доповнюють і потенціюють дію один одного. Результатом чого є підвищення ефективності лікування порівняно з прототипом майже вдвічі. Окрім того, заявлений спосіб є універсальним і безпечним для пацієнтів похилого та старечого віку.

Суттєвими ознаками способу лікування, що заявляється, є режими прийому препаратів і їхнє дозування. Тривалість прийому препаратів, їх поєднання, а також ефективні лікувальні дози добирили дослідним шляхом. Як показали клінічні дослідження, після 28-денного курсу терапії Тримебутином і 10-денного лікування Холівером стан ЖМ і кишечника у хворих людей похилого та старечого віку значно поліпшувався. В залежності від тяжкості захворювання терапію Холівером продовжували до 20 днів. Експериментально встановлена оптимальна доза для Тримебутину складає 200 мг тричі на день за 30 хвилин до їди, а для Холіверу - 2-4 пігулки тричі на день до або після їди. Лікування меншими дозами протягом коротшого, ніж заявлено, терміну є неефективним, а при лікуванні більшими дозами та довше, ніж заявлено, поліпшення стану вже не настає, але можуть виникнути побічні реакції.

Ефективність і безпечність лікування ХНХ на тлі ФЗ у людей похилого та старечого віку за способом, що заявляється, доведені шляхом клінічних досліджень. В клініці були обстежені 60 хворих на ХНХ на тлі ФЗ. Серед обстежених були 37 жінок та 23 чоловіки у віці від 61 до 82 років. Всі хворі скаргилися на біль у животі та запори. Хворих розділили на 2 групи: основну та порівняння. Основну групу лікували за способом, що заявляється, а групу порівняння - за відомим способом-прототипом. Всі хворі мали порівнювану трива-

лість захворювання. Обстеження проводили за відомими прийнятими в гастроентерології методами [Барановский А.Ю. Реабилитация гастроэнтерологических больных в работе терапевта и семейного врача. - С-Пб.: Фолиант, 2001. - С. 259-308]. За результатами обстеження у 23 хворих основної групи та у 22 - групи порівняння виявили гіпомоторний ЖМ, у всіх інших - гіпермоторний. В гастроентерологічній клініці хворим виконали динамічну сонографію ЖМ, тобто УЗД до харчового навантаження (двох яєчних жовтків), через 15 та через 60 хвилин після нього [Дынник О. Б. Оценка функционального состояния желчевыводящей системы с помощью динамической эхохолецистографии / Физиол. журн.-1990. -№ 2. - С. 63-67]. За результатами динамічної сонографії визначали максимальний і мінімальний об'єми ЖМ, викорис-

товуючи при цьому метод суми циліндрів [Харченко Н.В., Демида Е.П., Динник О.Б... Стан моторики жовчного міхура та корекція порушень у хворих на холестероз жовчного міхура / Сучасна гастроентерологія.-2004, - № 4. - С. 33-36]. За співвідношенням максимального й мінімального об'ємів ЖМ визначали індекс його скорочувальності (ІС), який у здорової людини відповідає $1,96 \pm 0,03$.

Щоб довести ефективність, безпечність й універсальність запропонованої терапії, обстеження були проведені двічі: в перший та в останній день лікування. Результати досліджень занесені до таблиці.

Результати дослідження ефективності способу, що заявляється, та відомого способу лікування ХНХ на тлі ФЗ у людей похилого та старечого віку.

Таблиця

Показник	Заявлений спосіб. Основна група (n=30)		Відомий спосіб. Група порівняння (n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІС	$1,72 \pm 0,04^*$	$1,89 \pm 0,02^*$	$1,73 \pm 0,03$	$1,81 \pm 0,03$
Нормальна скорочувальна функція ЖМ, у чол. (%)	4 (13,3)	24 (80,0)	7 (23,3)	14 (46,7)
Нормальний стул., у чол. (%)	0	29 (96,7)	0	13 (43,3)
Скарги на біль, у чол. (%)	30 (100,0)	29 (96,7)	30 (100,0)	16 (53,3)
Діарея, у чол. (%)	0	0	0	12 (40,0)

Примітка: * - різниця між показниками хворих до та після лікування вірогідна ($p < 0,05$).

Дослідження до та після терапії показали, що лікування ХНХ на тлі ФЗ у людей похилого та старечого віку за способом, що заявляється, ефективніше, універсальніше та безпечніше, ніж за відомим способом. В кінці курсу лікування нормальна скорочувальна функція ЖМ відновилась у 24 (80,0 %) хворих основної групи і у 14 (46,7 %) групи порівняння; нормалізувався стул у 29 (96,7 %) хворих основної групи і у 13 (43,3 %) групи порівняння; біль був відсутнім або мінімальним у 29 (96,7 %) хворих основної групи і у 16 (53,3 %) групи порівняння; діареї не виникало у жодного хворого з основної групи і у 12 (40,0 %) групи порівняння.

Спосіб лікування ХНХ на тлі ФЗ у людей похилого та старечого віку, що заявляється, реалізують наступним чином. Після встановлення діагнозу ХНХ на тлі ФЗ хворому призначають прийом препаратів: як засіб із жовчогінною та послаблюючою дією - Тримебутин (Валента Фармацевтика ОАО, РФ) в дозі 200 мг тричі на день за 30 хвилин до їди впродовж 28 днів, а як холеретичний засіб - Холівер (JSC-HG Pharm, В'єтнам) по 2-4 пігулки тричі на день до або після їди впродовж 10-20 днів.

Приклад реалізації способу лікування ХНХ на тлі ФЗ у людей похилого та старечого віку, що заявляється.

Приклад. Хвора К., 68 років була прийнята до гастроентерологічної клініки з діагнозом ХНХ на тлі ФЗ. Хворіє 4 роки. Періодично лікувалась зі змінним успіхом. Останній раз хвору К. лікували півроку тому за відомим способом-прототипом.

При надходженні до клініки хвора скаржилась на біль в правому підбер'ї після їжі з і радіацією під лопатку, періодичний біль в правій половині епігастрії, який дещо зменшувався після прийому їжі, нудоту, гіркий смак у роті, запори.

В гастроентерологічній клініці хворій К. провели огляд: виявили субектеричність склер, позитивні симптоми Мюсі, Кера, Мерфі, які підтверджують запалення ЖМ (холецистит). Живіт дещо здутий, чуттєвий по ходу товстої кишки. Результати клінічного аналізу крові: еритроцити - 4,1 млн. (у нормі 4,5-5,0), гемоглобін - 12,8 гр. % (14-16), лейкоцити - 8,3 тис. (4,5-9,5); ШОЕ -28 мм/год. (4-10) свідчать про запальний процес в організмі хворої К.

Результати дуоденального зондування: порція жовчі В - каламутна через присутність часточок слизу та осаду. Результати мікроскопії жовчі: 1/3 поля зору займають лейкоцити.

Результати УЗД ЖМ: конкременти відсутні, ЖМ деформований за рахунок перетяжок. Стінки ЖМ потовщені. За результатами динамічної сонографії об'єм ЖМ натщесерце - 106 мл (у нормі 86 мл), через 15 хвилин після прийому харчового навантаження (2 жовтки) - 82 мл (у нормі 60 мл), через 60 хвилин - 56 мл (48 мл). Розрахований ІС склав 1,73 (в нормі 1,96).

Хворій К. провели лікування за способом, що заявляється: прийом Тримебутину в дозі 200 мг тричі на день за 30 хвилин до їди впродовж 28 днів, Холівер по 2 пігулки тричі на день до їди впродовж 10 днів.

Після лікування всі результати аналізів були в нормі. Розрахований ІС склав 1,88 (в нормі 1,96).

Стан пацієнтки значно поліпшився. Скарг не пред'являє.