



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **16861** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61P 9/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС****ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПІСЛЯХОЛЕЦИСТЕКТОМІЧНИЙ СИНДРОМ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ**

1

(21) u200604101

(22) 13.04.2006

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Пасієшвілі Людмила Михайлівна, Софронова
Ольга Миколаївна(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

2

(57) Спосіб лікування хворих на постхолецистектомічний синдром, який включає призначення хворим дуспаталіну та холіверу, який **відрізняється** тим, що при поєднанні постхолецистектомічного синдрому з гіпертонічною хворобою додатково призначають кальцемін по 1 таблетці 2 рази на день протягом двох місяців з повторюванням курсу кожні півроку 2-3 рази.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування неінфекційних хвороб.

Актуальність об'єкту корисної моделі пов'язана зі значною частотою розповсюдженості хворих на післяхолецистектомічний синдром (ПХЕС), який перебігає в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ). Обидві хвороби частіше виникають у осіб молодого, найбільш працездатного віку. За даними статистичних викладок, розповсюдженість захворювань органів травлення в Україні у 2003 році склала понад 22 тис. осіб на 100 тис. населення (Філіпов Ю.О., Скірта І.Ю. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи реалізації // Матеріали III Українського конгресу гастроентерологів, 2005); а підвищені цифри артеріального тиску зареєстровані майже у 12 млн. населення нашої країни, хоча реальна кількість таких хворих значно більша - 12-15 млн. (Лутай М.І., Дорогой А.П. Поточні проблеми та пріоритетні напрямки діяльності кардіологічної служби України // Укр. кардіолог, журнал, 2002.- № 6. - С.5-12; Горбась І.М. Динаміка епідеміологічної ситуації щодо артеріальної гіпертензії // Кровообіг та гемостаз, 2005. - № 2.- С.29-33). Треба зазначити, що темп приросту хвороб біліарного тракту лише з 2001 по 2003 рік в Україні склав 42,2%, а розповсюдженість жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) - 619,0 на 100 тис. населення, причому по різних областях України її приріст спостерігався в межах 61,7-119,2% (Петручук Л.М., Скірта І.Ю. Дослідження епідеміології хвороб органів травлення та деякі питання диспансеризації в умовах поліклініки // Матеріали III Українського конгресу гастроентерологів, 2005).

«Золотим стандартом» в лікуванні ЖКХ розг-

лядають холецистектомію (Петухов В. О. Желчно-каменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. -М.: ВЕДИ, 2003). Але проведенне оперативне втручання доволі часто призводить до формування так званого ПХЕС, який в більшості випадків є наслідком функціональних змін в роботі сфінктера Одді (Черненко В.П. Постхолецистектомический синдром: современное состояние проблемы // Ліки України. - 2004.- № 4. - С. 19-22).

На теперішній час розроблено багато лікувальних заходів, які сприяють покращенню стану хворого. Однак, ці питання не розглядалися у хворих при поєднанні патології. Наявність гіпертонічної хвороби сприяє погіршенню клінічної симптоматики ПХЕС, причому її можуть провокувати різні фактори й викликати різні механізми. Збіг різних обставин може впливати на клінічні ознаки хвороби та потребує визначення патогенетичних підходів до лікування. Тому потрібна розробка ефективних способів лікування ПХЕС в поєднанні з ГХ.

Існує спосіб лікування ПХЕС шляхом призначення мультисорбу по 5 г три рази на день протягом 2-х тижнів по 2 курси протягом двох місяців при тривалості захворювання до 10 років та додатковим призначенням гепабене по 2 капсули три рази на добу три тижні, потім по 1 капсулі три рази на добу протягом трьох тижнів - при менш тривалому післяопераційному періоді (Бичкова О.Ю., Звягінцева Т.Д., 2002). Такий спосіб лікування ПХЕС, за даними авторів, сприяє зниженню літогенності жовчі, відновленню в системі перекисного окислення ліпідів-антиоксидантної системи та імунного статусу, що підвищує імунологічну реактивність організму та послаблює аутоімунні процеси. Однак цей спосіб лікування ПХЕС недостатньо ефективний, оскільки механізми формування останнього різні на різних етапах та у різних хво-

(19) **UA** (11) **16861** (13) **U**

рих, тому отримати повноцінну клінічну ремісію в значної частини хворих неможливо.

З метою зменшення гіпертензії в жовчних ходах хворим з ПХЕС призначали лікувальний комплекс, який включав застосування спазмолітиків (бускопану або дітецелу по 1 табл. 2 рази на день, протягом 5-6 днів, надалі використовували мотиліум (по 1 табл. 2-3 рази на день) з метою нормалізації моторики верхніх відділів травного тракту. Нормалізацію жовчовивідних процесів проводили шляхом призначення урсосфальку в дозі 500-750 мг на добу протягом 3-4 тижнів (Анохіна А., Лопух І. Особливості терапії хворих постхолецистектомічними синдромами // Ліки України. - 2000. - № 9. - С. 40-41).

Також було показано, що в період реабілітації хворих на ПХЕС ефективними є препарати ербісол (по 2 мл розчину в/м 2 рази на добу протягом 10-12 діб) та манакс (90 мг 3 рази на добу протягом 14 днів). Уведення комбінації ербісолу та манаксу запобігало поглибленню імунодефіциту в ранній післяопераційний період та сприяло відновленню імунологічного гомеостазу (Ковешніков О.В. Оцінка ефективності комбінації ербісолу і манаксу в період реабілітації хворих після лапароскопічної холецистектомії // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - № 3. - С. 51-55).

Корекцію дисфункції сфінктеру Одди після холецистектомії було запропоновано проводити з використанням мебеверину гідрохлориду (дуспаталіну) в дозі 200 мг 2 рази на день в поєднанні з холівером по 2 табл. 3 рази на день в якості препарату, який зменшує літо генні властивості жовчі (Пасієшвілі Л.М., Моргуліс М.В., Лазуткіна О.А. Корреция дисфункции сфинктера Одди у больных, перенесших холецистектомию // Крымский терапевтический журнал. - 2005, №1. - С. 73-77).

Даний спосіб лікування ПХЕС є найбільш близьким до того, що заявляється по технічній суті та результату, який може бути досягнутим, тому його обрано в якості прототипу.

Однак, всі наведені схеми лікування, в тому числі і спосіб-прототип, стосуються хворих з одноосібним перебігом ПХЕС. Сполучення даного захворювання з ГХ ускладнює патогенез обох хвороб та сприяє виникненню нових його ланок, наприклад, порушень обміну кальцію.

У зв'язку з вищевикладеним, задачею корисної моделі є підвищення ефективності лікування хворих на ПХЕС в поєднанні з ГХ.

Задачу, покладену в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі лікування ПХЕС, який включає призначення хворим дуспаталіну та холіверу, згідно з корисною моделлю, при поєднанні ПХЕС з ГХ додатково призначають кальцеамін по 1 таблетці 2 рази на день на протязі двох місяців з повторюванням курсу кожні півроку 2-3 рази.

Позитивний ефект способу, що заявляється, обумовлений тим, що введення до основного курсу кальцеаміну дозволяє поліпшити ефективність лікування ПХЕС, який перебігає в поєднанні з ГХ за рахунок корекції обміну кальцію.

Кальцеамін - комбінований препарат, до складу якого входять кальцію цитрат, кальцію карбонат, іонізований кальцій, вітамін D3, бор, цинк, мідь,

марганець та магній. Так, препарати кальцію забезпечують його потребу організму, причому кальцію карбонат містить найбільший вміст елементарного кальцію; кальцію цитрат знижує ризик утворення кальцій-оксалатних каменів в сечовивідних шляхах, забезпечує засвоєння препарату незалежно від стану шлунково-кишкового тракту й кислотності шлункового вмісту, знижує підвищену активність паратгормону. Вітамін D3 сприяє засвоєнню кальцію та його участі в будівництві та регенерації кісткової тканини. Цинк є складовою більш ніж 53 ферментів, які включені до синтезу білка, нуклеїнових кислот та відповідають за ріст та відновлення клітин; забезпечує нормальну активність лужної фосфатази. Мідь приймає участь в синтезі колагену та еластину, запобігає де мінералізації кісток. Марганець приймає участь в синтезі глікозааміногліканів, які потрібні для формування кісткової та хрящової тканини. Також він дублює кальційзберігаючи функції вітаміну D3. Бор - регулює "активність паратгормону. Незалежно від вітаміну D3 впливає на обмін кальцію, фосфору та магнію. Магній - знижує ризик виникнення кальцій-оксалатних каменів, запобігає де мінералізації кісток, гальмує відкладення кальцію в стінках судин, клапанах серця, м'язах.

Заявлений спосіб виконують таким чином. При наявності ПХЕС в поєднанні з ГХ, до основного курсу лікування хворому призначають кальцеамін по 1 таблетці 2 рази на день на протязі двох місяців, що дає змогу припинити його виведення з організму. Використання кальцеаміну добре переноситься хворими, не викликає яких-небудь небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій, та не має протипоказань.

Клінічний ефект способу, що заявляється, був доказаний експериментальне. При розробці заявленого способу лікування ПХЕС в поєднанні з ГХ у дорослих хворих було обстежено 2 групи пацієнтів в періоді загострення захворювання. Основна група включала 34 хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, група зіставлення - 27 хворих, що отримували лікування згідно до відомого способу-прототипу. Обидві групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю, вираженістю ПХЕС, стадією ГХ та тривалістю захворювання.

До початку лікування клінічні прояви ПХЕС в обох групах були однотипові. Хворі скаржилися на загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності та апетиту, періодичний біль в епігастральній ділянці та лівому підребер'ї, який посилювався після вживання смаженої їжі, газованих напоїв або здоби; ірадіював до спини або мав розповсюдженість як лівосторонній полупояс, здуття живота, послаблення стільця. Окрім того визначався головний біль, головокружіння, погіршення зору, нудота, періодичний біль в ділянці серця.

При огляді було встановлено нормальну масу тіла у 21 особи основної групи та 16 - групи порівняння. Зниження ваги було визначено у 13 (38,2%) та 11 (40,7%) пацієнтів відповідно. При поверхневій пальпації живота визначали помірну болючість в епігастральній ділянці. Глибока пальпація дала змогу визначити, що у 22 (64,7%) основної групи та у 18 (66,7%) групи співставлення визначався біль в зоні Шофера та у 61,8% й 59,3% пацієнтів відпо-

відно - в точці Дежардена. Печінка та селезінка не пальпувалися.

Визначення стану кальцієвого обміну хворих обох груп на ПХЕС в поєднанні з ГХ дозволило встановити зміни, які проявлялися зменшенням вмісту як його загальної фракції (до $2,18 \pm 0,02$ ммоль/л та $2,17 \pm 0,03$ ммоль/л відповідно при нормі $2,43 \pm 0,03$ ммоль/л) так й іонізованої (до $1,08 \pm 0,01$ ммоль/л та $1,07 \pm 0,01$ ммоль/л відповідно при нормі $1,14 \pm 0,02$ ммоль/л). Це, в свою чергу негативно впливало на перерозподіл кальцію між клітинним та позаклітинним простором, на що вказувало підвищення коефіцієнту (відношення іонізованого кальцію до загального), який дорівнював 49,5% та 49,3% відповідно при нормі 46,9%.

Курс лікування ПХЕС в сполучанні з ГХ, як правило призначався в стаціонарі. При цьому вивчали динаміку клінічних та біохімічних показників.

Було встановлено, що при використанні заявленого способу лікування ПХЕС в сполучанні з ГХ тривалість збереження загальної слабкості скорочувалася в середньому на $6,1 \pm 0,2$ дні відносно групи зіставлення ($P < 0,01$), зменшення працездатності - на $7,3 \pm 0,3$ дні ($P < 0,01$), головного болю - на $3,5 \pm 0,1$ дні ($P < 0,01$), зниження апетиту - на $3,4 \pm 0,2$ дні ($P < 0,01$), серцебиття - на $3,6 \pm 0,1$ дні ($P < 0,01$), болю в серці - на $3,2 \pm 0,1$ дні ($P < 0,05$),

болю в животі - на $3,4 \pm 0,3$ дні ($P < 0,05$), метеоризму - на $7,2 \pm 0,2$ дні ($P < 0,01$), порушень стільця - на $6,6 \pm 0,2$ дні ($P < 0,01$), нудоти - на $3,4 \pm 0,1$ дні ($P < 0,05$). Отже, отримані дані свідчать, що при використанні заявленого способу лікування відмічається суттєве скорочення тривалості збереження основних клінічних симптомів та синдромів у хворих на ПХЕС в поєднанні з ГХ та досягнення повноцінної ремісії.

При повторному визначенні вмісту кальцію в сироватці крові були отримані наступні результати. Так, в основній групі хворих спостерігалось підвищення загального та іонізованого кальцію сироватки крові, що призводило до зменшення їх коефіцієнту (табл. 1). В той же час в групі зіставлення терапія, що була призначена, не впливала на показники обміну кальцію та виявлені в них зміни зберігалися.

До початку лікування при наявності ПХЕС в поєднанні з ГХ у хворих обох груп мали місце однотипові зсуви з боку показників обміну кальцію, а саме, зниження вмісту як загального так й, збільшення показника кальцієвого коефіцієнту. Застосування заявленого способу лікування ПХЕС в поєднанні з ГХ забезпечує суттєву позитивну динаміку вивчених біохімічних показників.

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування ПХЕС в поєднанні з ГХ на показники обміну кальцію ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Основна група (n=34)	Група зіставлення (n=27)	P
Загальний кальційсироватки крові, ммоль/л	$2,43 \pm 0,03$	$\frac{2,18 \pm 0,02}{2,35 \pm 0,06}$	$\frac{2,17 \pm 0,03}{2,18 \pm 0,02}$	$< 0,05$
Іонізований кальційсироватки крові, ммоль/л	$1,14 \pm 0,02$	$\frac{1,08 \pm 0,01}{1,12 \pm 0,01}$	$\frac{1,07 \pm 0,01}{1,08 \pm 0,02}$	$> 0,1$
Відносний коефіцієнт кальцію, %	46,9	$\frac{49,5 \pm 0,3}{47,6 \pm 0,2}$	$\frac{49,3 \pm 0,2}{49,5 \pm 0,2}$	$> 0,1$

Примітки: в чисельнику - показник до початку лікування, в знаменнику - після його завершення; P обчислено між показниками основної групи та групи зіставлення.

Під впливом проведеного курсу лікування у хворих основної групи відмічається збільшення як загального, так й іонізованого кальцію сироватки крові, зменшення відносного коефіцієнту фракцій кальцію. Отже, відмічається ліквідація кальцієвого дисбалансу, що, в свою чергу, буде запобігати вимиванню його з депо - кісткової тканини.

В той же час в групі зіставлення не визначена позитивна динаміка даних показників.

Наводимо конкретні приклади використання способу, що заявляється.

Приклад 1. Хвора К., 42 років. З 19 років спостерігалася та лікувалася з приводу хронічного холециститу. Через 13 років були визначити камені в жовчному міхурі, в зв'язку з чим було проведено холецистектомію. В анамнезі - під час вагітності в 22 роки визначено підвищений артеріальний тиск ($160/90$ мм рт.ст.), який мав місце в пологах та після них. З цього часу проходить лікування з гіпе-

ртонічної хвороби (постійно приймає анаприлін або амлодипін). Була госпіталізована до гастроентерологічного відділення в зв'язку з загостренням основного захворювання. Перебувала на лікуванні з приводу ПХЕС, панкреатичного варіанту з екзокринною недостатністю підшлункової залози, в стадії загострення. Гіпертонічної хвороби II стадії, м'якої форми.

При первинному огляді скаржилася на постійний тупий біль давлючого характеру в лівому підребер'ї та епігастрії, який посилювався після прийому їжі та супроводжувався нудотою, відрижкою їжею, гірким смаком в роті, здуттям та буркотінням в животі; частими проносами. Окрім того, визначала головний біль, головокружіння, погіршення зору, серцебиття. При об'єктивному дослідженні: статура правильна, достатня вгодованість. Шкіра та слизові оболонки блідо-рожеві. Визначається помірна сухість шкіри. Збоку дихальної системи

зміни не знайдені. Межі серця збільшено вліво на 1,5см, тони помірно приглушені. Пульс 92уд/хв., АТ - 175/100мм рт.ст. Язик обкладений білим нальотом. Живіт роздутий, при пальпації болісний в зонах Шофера та М.Гурергріца-Скульського. Розміри печінки та селезінки не змінені. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін.

В клінічному аналізі крові та сечі зміни не виявлені. Цукор крові - 5,1ммоль/л; α -амілаза сироватки крові - 6,4мг/с*л; фекальна елестаз - 145мг/кг. В копрограмі наявність неперетравленої клітковини, зерен крохмалю, вільних жирів, м'язових волокон. С-РБ - 3,6мг/л, загальний кальцій крові - 2,21ммоль/л, іонізований кальцій - 1,09ммоль/л. Кальцієвий коефіцієнт - 49,3%.

УЗД органів черевної порожнини - ознаки хронічного панкреатиту з запальними змінами в залозі. При проведенні КТ виявлені ознаки хронічного панкреатиту. ЕКГ - гіпертрофія лівого шлуночка. Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини - легені без ознак патології, гіпертрофія лівого шлуночка.

Хворій було призначено: дієта - стіл №5п, дуспаталін по 200мг 2 рази на добу, холівер по 2 таблеток 3 рази на добу, кальцемін 2 табл. на день.

У ході динамічного спостереження було відзначено зменшення болювого синдрому на 5-у добу, диспепсичного - на 9 та астено-невротичного - на 12 добу. Нормалізація артеріального тиску спостерігалася на третю добу.

Дані додаткових методів дослідження мали позитивну динаміку при виписці із стаціонару (18 доба). Прийом кальцеміну було запропоновано продовжити протягом 2-х місяців, після чого було досліджено вміст кальцію в сироватці крові. Так, загальний кальцій крові після проведеного лікування дорівнював 2,37ммоль/л, іонізованого - 1,12ммоль/л; кальцієвий коефіцієнт знизився до 47,3%.

На протязі наступних 1,5 років ще тричі проведені курси кальцеміну. Повторних загострень основного захворювання за період диспансерного нагляду не було. Рівень кальцію в крові при останньому дослідженні складав 2,39ммоль/л та 1,12ммоль/л відповідно.

Приклад 2. Хвора Т., 48 років, звернулася до лікаря зі скаргами на нападоподібний біль «оперізуючого характеру», нудоту, відрижку повітрям, сухість в порожнині рота, здуття живота, нестійкі випорожнення. Окрім того визначає тупий головний біль в потилиці, біль в очах, серцебиття.

Хворіє протягом 5 років. Хвороба почалася з жовчної коліки, яка була обумовлена каменем в жовчному міхурі. Це було підставою для проведення холецистектомії три роки тому. В подальшому неодноразово перебувала в лікарні з загостренням процесу.

В анамнезі - гіпертонічна хвороба з 32 років, яку успадкувала від обох батьків. Постійно приймає гіпріл А 2 табл. на добу.

При об'єктивному дослідженні: статура правильна, достатня вгодованість. Шкіра звичайного

кольору, помірної вологості. Язик обкладений білим нальотом. При аускультатії легенів дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця ясні, ритмічні. Пульс 82уд/хв., АТ - 180/105мм рт.ст. Живіт помірно болісний в зоні Шофера та точці Дежардена. Визначається позитивний симптом Мюсі ліворуч. Печінка не збільшена, помірно чутлива при пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін.

В клінічному аналізі крові помірний лейкоцитоз (до $11,0 \times 10^9$ /л) з нейтрофілією зсувом ліворуч; ШОЕ - 23мм/год. Клінічний аналіз сечі не змінено. Цукор крові - 5,2ммоль/л; α -амілаза сироватки крові - 6,1мг/с*л; фекальна елестаз - 132мг/кг. В копрограмі наявність неперетравленої клітковини, м'язових волокон, зерен крохмалю, вільних жирів. С-РБ - 3,8мг/л, загальний кальцій крові - 2,19ммоль/л, іонізований кальцій - 1,08ммоль/л. Кальцієвий коефіцієнт - 49,3%.

УЗД органів черевної порожнини - ознаки хронічного панкреатиту з запальними змінами в залозі. ЕКГ - гіпертрофія лівого шлуночка. Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини - легені без ознак патології, серце - гіпертрофія лівого шлуночка.

На підставі отриманих результатів було встановлено: ПХЕС, хронічний панкреатит з недостатністю екзокринної функції підшлункової залози в стадії загострення. Гіпертонічна хвороба II стадії.

Проведене лікування включало: стіл №5п, дуспаталін по 200мг 2 рази на добу, холівер по 2 таблетці 3 рази на добу, кальцемін по 1 таблетці двічі на день.

Позитивний клінічний ефект терапії було отримано вже на 4-5 добу перебування в стаціонарі, що проявлялося зменшенням болю, зникненням його ірадіації. До 10 тижня значно зменшилися прояви диспепсичних ознак та астено-невротичного синдрому. Артеріальний тиск нормалізувався на 4 лікування.

Хвора була виписана на 21 добу в задовільному стані. Відзначено позитивний ефект від запропонованої терапії, що призводило до зникнення основних клінічних проявів захворювання, вірогідним змінам в біохімічних показниках. Прийом кальцеміну продовжено. Через 2,5 місяців після початку лікування повторно проведено дослідження вмісту кальцію в крові. Так, відзначено підвищення загального кальцію сироватки крові до 2,39ммоль/л та іонізованого до 1,19ммоль/л. В подальшому на протязі року ще два рази призначали курси терапії кальцеміном, що дозволило утримати позитивну динаміку в обміні кальцію.

Отже, заявлений спосіб корисний для клінічної практики, не потребує коштовних або дефіцитних ліків, добре переноситься хворими, не викликає яких-небудь небажаних побічних реакцій та ускладнень, і тому може бути рекомендований для поширеного використання в умовах терапевтичних та гастроентерологічних відділень, а також в поліклінічній практиці.

