

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 11365

(13) С1

(46) 2008.12.30

(51) МПК (2006)

A 61K 39/08

(54)

СПОСОБ КУПИРОВАНИЯ СПАЗМА БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСКА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

(21) Номер заявки: а 20061030

(22) 2006.10.23

(43) 2008.06.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Гомельский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Гавриченко Вадим Игоревич; Дундаров Залимхан Анварбекович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Гомельский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) МАКНЕЛЛИ П.Р. Секреты гастроэнтерологии. - Москва: ЗАО "Издательство БИНОМ", Санкт-Петербург, "Невский диалект", 2001. - С. 368-369.

SU 1287853 A1, 1987.

SU 1209177 A, 1986.

SU 1057019 A, 1983.

ЗАБНЕНКОВА О.В. // Фарматека. - 2005. - № 12. - С. 48-52.

КРОПА Ю.С. Научно-практическая конференция молодых ученых и студентов, посвященная памяти академика Ю.М. Островского. - Гродно, 2003. - С. 106.

FISHMAN V.M. et al. Am.J.Gastroenterol., 1996, v.91, № 9, p. 1724-1730.

NEUBRAND M. et al. Endoscopy, 2002, v.34, № 7, p. 519-523.

(57)

Способ купирования спазма большого дуоденального соска при остром панкреатите, включающий введение препарата токсина ботулизма, **отличающийся** тем, что в качестве препарата используют Диспорт, причем вводят его в продольную складку двенадцатиперстной кишки однократно с помощью эндоскопического инжектора.

Изобретение относится к области медицины, а именно к хирургии, и может быть использовано в лечении больных с острым панкреатитом.

В патогенезе острого панкреатита большое значение имеет спазм большого дуоденального соска. Существуют такие анатомические условия, когда совместное впадение общего желчного и главного панкреатического протоков в печеночно-поджелудочную ампулу (фатерова ампула) предрасполагает к затеканию желчи в протоковую систему поджелудочной железы при наличии препятствия в зоне большого дуоденального соска или его спазме. В норме давление в главном панкреатическом протоке выше, чем давление в сливающимся с ним общем желчном протоке. При различных патологических состояниях, вызывающих спазм большого дуоденального соска, ситуация меняется на прямо противоположную, т.к. выработка желчи печенью и ее поступление во внепеченочные желчные протоки происходит со скоростью гораздо более высокой, чем секреция панкреатического сока. Таким образом создаются условия для рефлюкса желчи из общего желчного протока в главный панкреатический. Воздействие на желчь панкреатических ферментов, в частности фосфолипазы, освобождает ранее связанные изолецитин, желчные кислоты, тем самым желчь приобретает отчетливое повреждающее действие на защитный барьер поджелудочной железы. Далее включается классическая цепь воспалительного ответа -

альтерация, экссудация, пролиферация со всем разнообразием своих проявлений и вариантами исхода от отечной формы острого панкреатита до тяжелой деструкции тканей поджелудочной железы. Прохождение микро- и макролитов через большой дуоденальный сосок вызывает временное нарушение его запирающего механизма, облегчает возникновение дуодено-панкреатического рефлюкса и инфицирование панкреатических протоков. Длительно существующий микро- и макрохолелитиаз и другие факторы, вовлекающие в патологический процесс анатомически и функционально сложные структуры большого дуоденального соска, могут приводить к развитию его морфологических изменений, которые в свою очередь вызывают нарушение оттока секрета из протоков поджелудочной железы и в конечном итоге развитие хронического панкреатита [1].

Вполне логичным выглядит стремление купировать спазм большого дуоденального соска на любом из этапов развития воспалительной реакции в поджелудочной железе с целью нормализации внутрипротокового давления.

Известен способ купирования спазма гладкой мускулатуры сфинктера Одди воздействием на спазмированный большой дуоденальный сосок спазмолитиками из следующей группы препаратов.

Нитраты: нитроглицерин используют для быстрого купирования болей, нитросорбид - для курсового лечения. Однако выраженные кардиоваскулярные эффекты и развитие толерантности делают их малопримлемыми для длительной терапии билиарной дискинезии при остром панкреатите, особенно если пациент не имеет сопутствующей сердечной патологии.

Антихолинергические средства, блокирующие мускариновые рецепторы на постсинаптических мембранах органов-мишеней и, как следствие, снятие мышечного спазма. В качестве спазмолитиков используют препараты красавки, метацин, платифиллин, бускопан и др. Однако при приеме препаратов данной группы может наблюдаться ряд общеизвестных побочных эффектов. Сочетание довольно низкой эффективности с широким спектром побочных эффектов ограничивает их применение при остром панкреатите.

Применение блокаторов медленных кальциевых каналов - веропамила, нифедипина, дилтиазема и др. - вызывает релаксацию гладкой мускулатуры. Препараты обладают многочисленными кардиоваскулярными эффектами, в первую очередь, вазодилатирующими, в связи с чем они не нашли широкого распространения при лечении острого панкреатита у пациентов, не имеющих сопутствующей сердечной патологии.

Основными недостатками способов введения препаратов всех вышеуказанных групп являются: а) отсутствие селективного эффекта на сфинктер Одди; б) существенные различия индивидуальной эффективности при лечении острого панкреатита; в) наличие нежелательных эффектов, обусловленных воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, мочевыделительной системы и всех отделов пищеварительного тракта.

Назначение миотропных спазмолитиков способствует снижению тонуса и двигательной активности гладкой мускулатуры. Наиболее эффективным миотропным спазмолитиком является мебеверин - мышечнотропный, антиспастический препарат, обладающий прямым действием на гладкую мускулатуру. Мебеверин эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди. Кроме того, мебеверин обладает нормализующим действием на кишечник - препарат устраняет гиперперистальтику и спазм двенадцатиперстной кишки, не вызывая гипотонии. Норморелаксирующий эффект мебеверина обусловлен двойным механизмом его действия. Во-первых, препарат оказывает антиспастический эффект, блокируя приток ионов натрия и нарушая вход в клетку ионов кальция, что препятствует возникновению деполяризации мембран мышечных клеток и сокращению мышечных волокон. Во-вторых, снижая наполнение в клеточных депо ионов кальция, мебеверин непрямым образом уменьшает отток ионов калия и, соответственно, не вызывает гипотонию [2, 3].

Другим миотропным спазмолитиком, обладающим селективным действием, является препарат гимекромон (Одестон). Гимекромон обладает выраженным спазмолитическим и желчегонным действием. Механизм действия препарата основан на особенностях его взаимоотношений с холецистокинином на различных уровнях билиарного тракта. На уровне сфинктера Одди действует синергетично с холецистокинином, снижает базальное давление и пролонгирует время открытия сфинктера Одди, тем самым увеличивая пассаж желчи по желчным путям. Будучи высокоселективным спазмолитиком, Одестон обладает

также желчегонными свойствами. Холеретический эффект обусловлен ускорением и увеличением поступления желчи в тонкую кишку [2, 3, 4].

Одестон назначают по 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день за 30 мин до приема пищи, что обеспечивает относительно постоянную концентрацию препарата в сыворотке, превышающую 1,0 мкг/мл. Продолжительность лечения индивидуальная (от 1 до 3 нед).

Недостатком способов введения селективных миотропных спазмолитиков является отсутствие производства препаратов для парентерального введения. При остром панкреатите применение лекарственных форм per os бесперспективно ввиду того, что у больных в остром периоде болевой синдром сочетается с многократной, нередко весьма упорной рвотой, возникающей после каждого глотка воды, пищи или лекарства и не облегчающей состояние больного. После приступа рвоты боль в животе не только не исчезает, но может усиливаться: рвотный акт приводит к повышению давления в желчных и панкреатических протоках, что способствует прогрессированию отечно-деструктивного процесса в поджелудочной железе [5]. Всасывание препаратов из желудочно-кишечного тракта в таких условиях не представляется возможным.

Представителями группы миотропных спазмолитиков, имеющих формы для парентерального введения при остром панкреатите, являются папаверин, дротаверин, но-шпа, бенциклан, а также комбинированные с анальгетиками препараты спазган, спазмалгон, баралгин и др. Данные препараты не являются селективными для гладкой мускулатуры сфинктера Одди. К тому же рассредоточение спазмолитика по всему организму и создание малой концентрации действующего вещества в планируемой точке приложения - большом дуоденальном соске, значительно снижает эффективность действия введенных лекарственных средств, а быстрое выведение из организма традиционно применяемых спазмолитических препаратов создает предпосылки для частого рецидива заболевания.

Наиболее близким по достигаемому положительному эффекту к предлагаемому является способ купирования спазма большого дуоденального соска в лечении больных с дисфункцией сфинктера Одди, согласно которому во время проведения эндоскопии вводят препарат, содержащий токсин ботулизма, используя катетер, проводимый через инструментальный канал дуоденоскопа в протоковую систему внепеченочных желчных ходов и поджелудочной железы, сливающихся в сфинктере Одди. Токсин ботулизма, достигнув мышечных синапсов, блокирует высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний, что, в свою очередь, прерывает стимулирующий к сокращению миоцитов сигнал и сфинктер расслабляется [6] - прототип.

Недостатками прототипа являются:

низкая эффективность действия препарата ввиду того, что ему необходимо достигнуть нервных окончаний в синапсах, располагающихся в мышечном аппарате сфинктера через слой выстилающей слизистой оболочки, и достигнуть мышечного слоя;

риск развития панкреонекроза как осложнения любых манипуляций, связанных с катетеризацией большого дуоденального соска и введением в протоки различных лекарственных форм (эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатография, стентирование, эндоскопическая папиллосфинктеротомия);

необходимость наличия в клинике дуоденоскопа, оснащение которым в настоящее время могут себе позволить только крупные специализированные стационары, а также подготовленность эндоскопистов к манипуляциям на большом дуоденальном соске.

Задача, на решение которой направлено предполагаемое изобретение, заключается в разработке эффективного способа купирования спазма большого дуоденального соска при достижении максимального релаксирующего действия вводимых препаратов без угрозы развития осложнений, связанных с манипуляциями на соске.

Задача решается за счет того, что способ купирования спазма большого дуоденального соска при остром панкреатите заключается в том, что вводят препарат токсина ботулизма, причем выполняют однократную инъекцию препарата Диспорт в продольную складку двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопического инжектора.

Пример

Больная Пундер Ю.С., 77 лет, поступила в порядке скорой помощи в I хирургическое отделение больницы скорой медицинской помощи города Бреста с диагнозом направле-

ния: острый панкреатит. При поступлении предъявляла жалобы на общую слабость, боли в эпигастральной области с иррадиацией в спину, тошноту, неоднократную рвоту, не приносящую облегчение. Из анамнеза выяснено, что считает себя больной в течение двух суток после приема обильной острой и жирной пищи, употребления алкогольных напитков. В течение последних трех месяцев подобный приступ случается в четвертый раз. На основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований пациентке выставлен диагноз: острый рецидивирующий панкреатит. В течение суток пациентке проводилась консервативная дезинтоксикационная, антиферментная, антисекреторная, антибактериальная терапия, забрюшинные новокаиновые блокады. Больной была выполнена фиброгастроуденоскопия аппаратом с торцевой оптикой фирмы PENTAX, во время которой в продольную складку двенадцатиперстной кишки было инъецировано 60 тыс. единиц свежеприготовленного препарата Диспорт. В дальнейшем пациентке проводилось комплексное консервативное лечение и на 7-е сутки больная выписана в удовлетворительном состоянии. В течение 5-ти месяцев после выписки у наблюдаемой пациентки не отмечалось рецидивов, несмотря на отсутствие диеты и режима питания.

Использование предлагаемого способа купирования спазма большого дуоденального соска при остром панкреатите способствует не только купированию острых воспалительных явлений в поджелудочной железе, вызванных гипертензией в панкреатическом и общем желчном протоках, но также служит мерой профилактики осложнений и рецидивов острого панкреатита на протяжении всего времени действия препарата. При этом риска развития панкреонекроза, связанного с манипуляцией на соске, нет, так как в протоковую систему ничего не вводится и дополнительной гипертензии в протоках не возникает. Стойкая релаксация мышечного аппарата большого дуоденального соска, которая сохраняется до 3-9 месяцев с момента введения. Для проведения инъекции не требуется дуоденоскоп (аппарат с боковой оптикой), ввести препарат можно с помощью эндоскопического инжектора, который используют для остановки гастродуоденальных кровотечений, проводимого через инструментальный канал гастроскопа с торцевой оптикой. В настоящее время такие гастроскопы имеются в стационарах любого уровня, а эндоскописты, работающие с пациентами хирургического профиля, владеют техникой инъекции препаратов в различных отделах желудочно-кишечного тракта [7].

Предлагаемый способ позволяет снизить частоту рецидивов обострения острого панкреатита, снизить время пребывания больных в стационаре, уменьшив тем самым сроки лечения и реабилитации данной категории больных, а также тем самым уменьшив затраты на лечение больных данной нозологической группы.

Источники информации:

1. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. Медицина. - Москва, 1995. - С. 16-26.
2. Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. - 2002. - № 3. - С. 25-34.
3. Ильченко А.А. Дисфункции билиарного тракта и их медикаментозная коррекция // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. - 2002. - № 5. - С. 25-29.
4. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Кальнов С.Б. Одестон в терапии заболеваний билиарного тракта // Прокт. врач. Гастроэнтерология. - 2001. - Вып. 4, № 19. - С. 33-35.
5. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология. - "Питер", Санкт-Петербург, 1994. - 30 с.
6. Питер Р., Мак Нелли. Секреты гастроэнтерологии. - ЗАО "Издательство БИНОМ", Москва, "Невский диалект", Санкт-Петербург, 2001. - 369 с.
7. Савельев В.С. Руководство по клинической эндоскопии. Медицина. - Москва, 1985. - 265 с.