



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82973 (13) C2

(51) МПК
A61P 1/04 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВНАДЦАТИПАЛОЇ КИШКИ (ДПК), УСКЛАДНЕНОЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ (ШКК)

1

2

(21) а200709437

(22) 20.08.2007

(24) 26.05.2008

(46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.

(72) ВЛАСЮК СВІТЛАНА БОРИСІВНА, UA

(73) ВЛАСЮК СВІТЛАНА БОРИСІВНА, UA

(56) RU 2 191 579, 27.10.2002

UA 35450, 15.03.2001

UA 37912, 15.05.2001

RU 2 215 530, 10.11.2003

Бабак О.Я. Кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта // Острые и неотложные состояния в практике врача. - 2006. - № 1.

Бабак О.Я. Стандартная антихеликобактерная терапия (Maastricht 2-2000 consensus): насколько она актуальна сегодня // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №2. - С. 4-6.

(57) 1. Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею, який полягає в застосуванні інгібітора протонної помпи (ІПП) внутрішньовенно, який **відрізняється** тим, що призначають двоетапну терапію: на 1-му етапі проводять внутрішньовенну інфузію ІПП протягом 2-3 діб, на 2-ому етапі проводять антигелікобактерну терапію (АГТ) другої лінії, тривалістю не менше 10 діб.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що як ІПП на 1-му етапі використовують, наприклад, омепразол у кількості 40 мг, який розчиняють у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5-10% розчину глюкози.

3. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що призначають АГТ другої лінії, до складу якої входять ІПП, два антибіотики і препарат вісмуту.

Запропонований винахід відноситься до медицини, а саме - до гастроентерології, а більш конкретно - до засобів лікування виразкової хвороби, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею, і може бути застосованим в лікувальних закладах хірургічного та терапевтичного профілю.

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) залишається однією з актуальних проблем сучасної гастроентерології та хірургії. Зміна поглядів на етіологію та лікування ВХ ДПК призвело до значного зниження захворюваності неускладненої виразкової хвороби ДПК, в той час як кількість ускладнень ВХ ДПК за рахунок шлунково-кишкових кровотеч, перфорацій, в меншій мірі стенозування, на фоні явного поліпшення якості їх діагностики та лікування залишається на тому ж самому рівні. Це характерно як для країн з високим соціально-економічним рівнем, де чітко спостерігається зменшення інфікування населення інфекцією *Helicobacter Pylori*, так і країн, що розвиваються. Тяжкі, погрожуючі життя ускладнення - шлунково-кишкова кровотеча (ШКК) та перфорація - продовжують займати передові позиції в структурі

ускладнень виразкової хвороби. [М.И. Кузін, 2001; В.Ф. Саєнко, 2002; Ю. Панцирев, А.І. Міхалев, Є.Д. Федоров, 2003; В.М. Лобанков, 2005]. Прогноз лікування при цьому залежить від віку хворого, наявності супутньої патології, важкості першого епізоду кровотечі та виникнення його рецидиву.

У розвитку шлунково-кишкової кровотечі, як правило, виділяють наступні групи пацієнтів: з кровотечею, що продовжується, з нестабільним спонтанним гемостазом, зі стабільним спонтанним гемостазом. В залежності від цього будується тактика лікування та пропонуються наступні засоби лікування виразкової хвороби ДПК, ускладненої ШКК: оперативне лікування, ендоскопічний гемостаз, консервативне лікування [7]. Відомий спосіб лікування виразкової хвороби ДПК, ускладненої кровотечею, який полягає у тому, що пропонується оперативне лікування. Метод оперативного втручання залежить від важкості стану пацієнта, виду ускладнення, тривалості кровотечі та запропонованої операції, а також від кваліфікації хірурга.

Використовуються наступні типи оперативного втручання (П.Д. Фомін, 2000):

(13) C2

(11) 82973

(19) UA

- екстрене оперативне втручання - виконується на протязі одного часу після госпіталізації хворого в стаціонар при явних ознаках тривалої кровотечі і неможливості його зупинити;

- невідкладне оперативне втручання - виконується у пацієнтів з високим ризиком рецидиву кровотечі на протязі 6-12 годин з моменту поступлення хворого в стаціонар;

- раннє відстрочене оперативне втручання - виконується через тиждень після госпіталізації пацієнта;

- планове оперативне втручання - виконується пізніше ніж через тиждень після поступлення хворого у стаціонар.

При виконанні оперативного втручання у ранньому відстроченому періоді перевага надається органозберігаючим операціям, таким як шлородуоденопластика, селективна проксимальна ваготомія (СПВ) у поєднанні з антрумектомією, економною резекцією шлунка або висікання виразки (М.І. Кузін, 2001).

При виконанні операції в екстреній ситуації з ризиком для життя хворого (невідкладне та екстрене оперативне втручання) більшість авторів віддають перевагу стовбуровій ваготомії у поєднанні з мінімальними по об'єму операціями (прошивання або висікання кровоточивої виразки, по можливості доповнене ваготомією та пілоро-або дуоденопластикою).

Недоліками цього способу лікування вважають його небезпечність узагалі для життя хворого. При виконанні в екстреній ситуації з ризиком для життя хворого (післяопераційний рівень летальності високий - 25-40%, так як смертність при екстрених операціях на височині кровотечі у 3 рази вище за таку при операціях, виконаних після її зупинки) лікування обмежується мінімальним об'ємом операції (прошивання або висікання кровоточивої виразки), що не виліковує хворого від виразкової хвороби, у т.ч. від наступних ускладнень. За даними різних авторів [М.І. Кузін, 2001; В.В. Рибачков, І.Г. Дряженков, 2005; С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев, О.Д. Песков, А.А. Копейкін, 2005], рецидивні виразки після СПВ виникають у 10-20% у терміни до 10 років після операції. Причина рецидивів виразок після ваготомії - збереження шлункової секреції, що говорить про неадекватність денервації кислотопродукуючої зони шлунка під час первинної операції. Одним з найбільш об'єктивних критеріїв адекватності виконання СПВ є число рецидивних виразок (у середньому 10-15%), особливо у терміни більше 5 років після операції [З.Т. Ширінов, Ф.С. Курбанов, С.А. Дамраєв, 2005]. Високу летальність після екстрених операцій з приводу виразкових ШКК на сьогодні хірургами прийнята активновичікувальна тактика, тобто відстрочені операції: через 1-3 діб з моменту госпіталізації, де найбільш активну роль у лікуванні виразкових кровотеч грають ендоскопічне обстеження та гемостаз. На цьому оснований інший спосіб лікування виразкової хвороби, ускладненої кровотечею, суть якого полягає у можливості ендоскопічного моніторингу та гемостазу.

Термінова зндоскопія при шлунково-кишковій кровотечі дозволяє у 98% своєчасно встановити діагноз та причину кровотечі. Зндоскопічний моніторинг у 80% випадків дозволяє виявити рецидив кровотечі до появи клінічних симптомів у хворих і сприяє достовірному зниженню частоти оперативних втручань на височині кровотечі, а також її рецидива. Завдяки цьому достовірно знижається загальна летальність при кровотечах з виразок шлунка і ДПК (П.Д.Фомін, В.І.Нікішаєв, 2001).

Найбільш афективними з ендоскопічних способів є теплова терапія, механічний і гемостаз та їх поєднання.

До недоліків цих способів лікування відносять принциповий вплив тільки на джерело кровотечі, а не на етіологічний фактор виразкової хвороби. Із інших недоліків найбільш суттєвими є такі як контакт діатермічного І зонду з тромбованою судиною або згустками крові під час термокоагуляції, що сприяє рецидиву кровотечі, можливості ятрогенного пошкодження судин під час ендоскопічного кліпірування (механічний гемостаз), можливість ятрогенного розриву кишечника при інфекції лікування виразкової хвороби ДПК, ускладненої кровотечею, став прототипом у данному дослідженні. Головне місце в консервативній терапії належить Н-2 блокаторам та інгібіторам протонної помпи (ІПП). Останні застосовуються внутрішньовенно усім хворим з ознаками кровотечі як в до-, так і в післяопераційному періоді в середньому на протязі 72 годин. При цьому кількість змушених операцій вдається знизити з 70% до 40% по теперішній час [4]. Н-2 блокатори належать до групи лікарських засобів з анти секреторною дією, які раніше широко використовувалися і є загальновідомими. Їх недоліками є неспроможність утримувати рН шлунку на рівні 6,0 на протязі 16-18 годин, що є необхідною умовою зупинки кровотечі та і профілактики рецидиву. Інгібітор протонної помпи (ІПП) - клас анти секреторних засобів, які не мають ефекту відомого способу лікування з застосуванням ендоскопічного гемостазу є те, що інгібітори протонної помпи, на відміну від Н-2 блокаторів, в змозі утримувати рН шлунку на рівні 6,0 на протязі 16 годин, що є необхідною умовою зупинки кровотечі та профілактики рецидиву. Суттєве зниження рН шлунку сприяє агрегації тромбоцитів та формуванню кров'яного згустку при шлунковій кровотечі.

При цьому для досягнення ефекту лікування інгібітори протонної помпи по впливу на рН шлунку діють наступним чином:

при рубцюванні виразки підтримують рН шлунку більше 3, при ефективній ерадикації - рН шлунку більше 5, при зупинці кровотечі - рН шлунку більше 6, здійснюючи профілактику рецидиву ШКК.

Недоліком відомого способу лікування є відсутність впливу на етіологічний фактор виразкової хвороби ДПК інфекції *Helicobacter pylori* (Нр-інфекції), внаслідок чого можливі рецидиви захворювання, а також повторні ускладнення.

Задачею винаходу є підвищення ефективності лікування у випадку виразкової хвороби ДПК, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею.

Поставлена задача в запропонованому способі лікування, який передбачає застосування інгібітора протонної помпи (ІПП) внутрішньовенно, згідно з винаходом вирішена шляхом призначення двоетапної терапії:

на 1-му етапі проводять внутрішньовенну інфузію інгібітора протонної помпи ((наприклад омепразолу 40мг), який розчиняють у 100мл 0,9% р-ну натрію хлориду або 5-10% р-ну глюкози) на протязі 2-3 діб), а на 2-ому етапі проводять АГТ другої лінії, тривалістю не менше 10 діб, яку здійснюють ІПП, двома антибіотиками і препаратом, що діє на кишкову флору, на 3-тій стадії з метою зупинки кровотечі призначають ІПП внутрішньовенно, а після цього використовують квадротерапію (АГТ другої лінії), яку призначають хворим з ускладненою ВХ ДПК як альтернативу АГТ першої лінії, що має принципову роль для ерадикації Нр-інфекції та профілактики шлункової кровотечі на фоні виразкової хвороби ДПК.

Запропонований спосіб лікування виразкової хвороби ДПК, ускладненої ШКК, заснований на застосуванні схем антигелікобактерної терапії (АГТ) з метою впливу на етіологічний фактор. Епідеміологічні дані, одержані в різних країнах, свідчать про те, що у 81% хворих з кровотечею з виразки шлунка і у 85 - 100% - з кровотечами із пептичної виразки дванадцятипалої кишки знаходять Нр-інфекцію (Гончар М.Г., Дельцова Е.И., Кучирка Я.М., 1998; Henrikson A.E., Edman A.C., Nilsson G.Y., 1998).

На протязі останніх 10 років були розроблені та запропоновані в клінічну практику міжнародні рекомендації по антигелікобактерній терапії виразкової хвороби, удосконалені другим та третім Маастрихтськими консенсусами в 2000 та 2005 рр.

Успішна ерадикація *Helicobacter pylori* після АГТ не тільки приводить до рубцювання виразок, зникнення рецидивів та прогресування захворювання, але й дозволяє попередити розвиток ускладнень виразкової хвороби, уникнути довготривалої терапії та можливих хірургічних втручань (О.Я.Бабак, 2005). Після адекватно проведеної АГТ частота рецидивів складає не більше 6%, частота ускладнень зменшується з 25-30% до 1-2% (В.Г.Передерий, 2001).

Розглянемо приклад конкретного використання способу.

Хворий Н., з діагнозом: виразкова хвороба ДПК, а/фаза, ускладнена ШКК, Форест 2в. ШКК виникло вперше. На ФГДС виразка 8мм, уреазний тест позитивний. Гемодинаміка стабільна. ЗАК: Нв - 111г/л, Л - $6,8 \times 10^9$ /л, СОЭ - 15мм/г. Враховуючи, що найбільший ризик кровотечі спостерігається в перші 72 години (три доби), хворому було почате внутрішньовенне крапельне введення інгібітору протонної помпи (омепразолу) в дозі 40мг однократно на добу на протязі 3 діб. 34-ої доби була призначена АГТ 2 лінії у складі омепразолу по 20мг двічі на добу, колоїдний субцитрат вісмуту (де-нол) по 120мг по 1т. 4 рази на добу, тетрациклін по 500мг 4 рази на добу, метронідазол

по 500мг 3 рази на добу. Тривалість даної терапії становила 10 діб.

Позитивна динаміка спостерігалася на 3-ю добу призначеної терапії: перестали турбувати болі в епігастрії. Контрольна ФГДС на 3-ю добу виявила зупинення. Після закінчення лікування також проводилась контрольна гастроскопія, мало місце рубцювання виразки.

Із усіх хворих, включених в основну групу спостереження, ні одному не прийшлося у майбутньому робити операцію, що точки зору важкості даної патології та її традиційного "хірургічного" аспекту, є доказом результативності запропонованого способу лікування.

Джерела інформації.

1. О.Я. Бабак. Кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта.- Острые и неотложные состояния в практике врачд- 2006, № 1.(Интернет).

2. Бабак О.Я. Стандартная антигелікобактерная терапия (Maastricht 2-2000 consensus). - Сучасна гастроентерологія. - 2005. - № 2 (22). - С. 4 - 5

3. Бабак О.Я. Ингибиторы протонной помпы. Вопросы и ответы // Сучасна гастроентерологія. - 2003. №3(13). - С.4 - -8.

4. Бобков О.В. Причины возникновения острых виразок и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением. - Клиническая хирургия. - 2004. - № 6. - С.5-8.

5. Гончар М.Г., Дельцова Е.И., Кучирка Я.М. и др. Хеликобактер пилори у больных с осложненной язвенной болезнью. - Хирургия.- 1999.- № 6.- С.25-26.

6. Григус І.М., Василюк В.М., Василюк В.В., Б(ы)к А.В. Эффективность комплексной терапии больных на постваготомичные рецидивные язвы, ассоциированные с *Helicobacter pylori*. -Инфекционные болезни. - 2001. - № 4. - С.54-56.

7. М.И.Кузин. Актуальные проблемы хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Хирургия 2001: 1:27-32.

8. Липницкий Е.М., Кургузов О.П., Алекберидзе А.В. Эрадикационная терапия в предупреждении рецидивов кровотечений у больных язвенной болезнью. - Матер. V Съезда общества гастроэнтерологов России, XXXII сессии Центрального НИИ Гастроэнтерологии.- М., 2005.- С. 198-200. Лобанков. Хирургия язвенной болезни на рубеже XXI века. Хирургия, 2005, № 1, с.58-64.

10. Лосек (омепразол) в/в. Материалы Astra Zeneca, 2003, сентябрь.

11. Маастрихтский консенсус 22000, 21-22 сентября 2000г. - Сучасна гастроентерологія, і гепатологія.- 2000.- № 2.-С. 70 - 71.

12. Никишаев В.И. Эндоскопическая диагностика при желудочно-кишечных кровотечениях. - Проблемы військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. - 2001. - вип.8. - С.207-212. Звигов А.И., Сердюк А.В., Тылик С.А. - Повышение эффективности хирургической тактики лечения больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии. - Сучасна гастроентерологія. - 2004, № 4(18). - С.64-65.

14. Ю. Панцырев, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров. Хирургическое лечение язвенной болезни, осложненной кровотечением и перфорацией. РЖГГК, 2003, №1, с.50-57.

15. Передерни В. Г., Швец Н.И., Ткач СМ., Кляритская И.Л., Григоренко А.А., Драненко Н.Ю. Можно ли вылечить язвенную болезнь? Клінічна фармація. -2001, Т.5, №2.-С.14-17.

16. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г. Осложненные гастродуоденальные язвы. - Хирургия.-2005.-№3.-С. 27-29.

17. Сасенко В.Ф., Гомоляко І.В., Бурій О.М., Крошук В.В., Діброва Ю.А., Григорова І.В. Рижій Л.М., Тумасова К.П., Титаренко СМ., Тивончук О.С, Пустовіт А.А. Діагностика та лікування гелікобактерасоційованої гастродуоденальної патології. - (Методичні рекомендації) МОЗ України, Академія медичних наук, Інститут хірургії та трансплантології. - Київ, 2002. - 28с.

18.Ткач СМ. Перспективы парентерального применения ингибиторов протонной помпы в клинической практике. - Сучасна гастроентерологія. - 2003, № 3(13). - С.74-78.

19. Фадеенко Г.Д., Ткач СМ. Антихеликобактерная терапия: лечение по стандарту или шаблону? - Сучасна гастроентерологія, і гепатологія.- 2000.- № 2.- С. 13-18.
20. Фомін П.Д., Нікішаєв В.І., В.В.Бойко, Головін С.Г., Лемко І.І. Діагностика, консервативне лікування та профілактика кровотеч з виразок гастродуоденальної зони. (Методичні рекомендації) МОЗ України, Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, НМУ, Київська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, Харків, 2005, - 22с.
21. Харченко Н.В., Замохвалов А.В., Ларьков Р.Н. Влияние хеликобактериоза на результаты хирургического лечения язвенной болезни. - Хирургия. - 2000. -№ 6. -С.56-61.

22. Харченко Н.В., Бабак О.Я. Гастроентерологія. - К.: 2007. - 720 с.

23. Циммерман Я.С. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению // Клин, мед.- 2004.- № 2.- С. 9-15.

24. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь и проблема *helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предположения. - Клиническая 25. Чопей І.В., Колесник П.О., Кузнецова І.В. *Helicobacter pylori*-инфекции: новые медицина. - 2001, №4. - С.67-70. Русин І.С. Сучасні погляди на епідеміологію інфекції *Helicobacter pylori*. - Сучасні інфекції. - 2000, № 4. - С.65-69.

26. Шептулин А.А. Современный алгоритм лечения язвенной болезни. - Клиническая медицина. - 2004, № 1. - С.57-60.

27. Soil A.H. Peptic ulcer and its complications - Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver Disease. - Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo. - 1998. - Vol.1. -P.620-678.

28. Jamieson G.G. Current status of indications for surgery in peptic ulcer disease. - World J.Surg. - 2000. - Vol.24. - P.256-258.

29. Johnson A.G. Proximal gastric vagotomy: does it have a place in the future management of peptic ulcer? - World J.Surg. - 2000. - Vol.24. - P.259-263.

30. Guidelines for the management of *helicobacter pylori* infection.Summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report. - Сучасна гастроентерологія - 2005, № 5(25). -С.84-90.

31. Henrikson A.E., Edman A.C., Nilsson G.Y. et al. *Helicobacter pylori* and relation to other risk factors in patients with acute bleeding peptic ulcer. - Scand. J. Gastroenterol. - 1998. Vol. 33, N 10.-P. 1030-1081.