



(51) МПК

A61K 31/505 (2006.01)*A61K 35/413* (2006.01)*A61K 33/00* (2006.01)*A61P 1/16* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006119843/14, 06.06.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.06.2006

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2007

(45) Опубликовано: 20.03.2009 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2132194 C1, 27.06.1999. CN 1616045, 18.05.2005. БРИСКИН Б.С. и др. Эндоскопическая санация общего желчного протока и холангиоэнтеросорбция при лечении холангита и механической желтухи. Эндоскопическая хирургия, 2005, №4. Найдено из Интернет: <URL:http://hghltd.yandex.com/. CAGLIKULEKCI M. et al. Effect of N-acetylcysteine on blood and tissue (см. прод.)

Адрес для переписки:
603163, г.Нижний Новгород, Казанское ш., 2,
Институт ФСБ России

(72) Автор(ы):

Измайлов Сергей Геннадьевич (RU),
Измайлов Геннадий Алексеевич (RU),
Резник Владимир Савич (RU),
Паршиков Владимир Вячеславович (RU),
Измайлов Александр Геннадьевич (RU),
Киселев Михаил Николаевич (RU),
Бесчастнов Владимир Викторович (RU),
Ботяков Артем Анатольевич (RU),
Семенов Андрей Геннадьевич (RU),
Рябков Максим Георгиевич (RU),
Аверьянов Михаил Юрьевич (RU),
Ротков Андрей Игоревич (RU),
Чиркин Александр Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Институт Федеральной службы безопасности Российской Федерации (г.Нижний Новгород)"(Институт ФСБ России) (RU),
Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН) (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к гастроэнтерологии, и касается лечения механической желтухи. Для этого энтерально вводят фармакологическую композицию, состоящую из следующих ингредиентов в мас. %: ксимедон - 0,25-0,3, магния сульфат - 1,15-1,25, желчь - остальное. Способ за счет комплексного воздействия композиции обеспечивает улучшение

соматического и психологического статуса больного при его использовании как в качестве самостоятельного лечебного приема, так и вспомогательного, в комплексе с другими терапевтическими мероприятиями, в подготовке больных к проведению радикального хирургического восстановления нарушенного пассажа желчи. 1 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

lipid peroxidation in lipopolysaccharide-induced obstructive jaundice. J. Invest. Surg. 2006 May-Jun; 19(3):175-84.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/505 (2006.01)*A61K 35/413* (2006.01)*A61K 33/00* (2006.01)*A61P 1/16* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006119843/14, 06.06.2006**(24) Effective date for property rights: **06.06.2006**(43) Application published: **27.12.2007**(45) Date of publication: **20.03.2009 Bull. 8**

Mail address:

**603163, g.Nizhnij Novgorod, Kazanskoe sh., 2,
Institut FSB Rossii**

(72) Inventor(s):

**Izmajlov Sergej Gennad'evich (RU),
Izmajlov Gennadij Alekseevich (RU),
Reznik Vladimir Savich (RU),
Parshikov Vladimir Vjacheslavovich (RU),
Izmajlov Aleksandr Gennad'evich (RU),
Kiselev Mikhail Nikolaevich (RU),
Beschastnov Vladimir Viktorovich (RU),
Botjakov Artem Anatol'evich (RU),
Semenov Andrej Gennad'evich (RU),
Rjabkov Maksim Georgievich (RU),
Aver'janov Mikhail Jur'evich (RU),
Rotkov Andrej Igorevich (RU),
Chirkin Aleksandr Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovanija "Institut Federal'noj sluzhby
bezopasnosti Rossijskoj Federatsii (g.Nizhnij
Novgorod)"(Institut FSB Rossii) (RU),
Institut organicheskoj i fizicheskoj khimii
im. A.E. Arbuzova Kazanskogo nauchnogo
tsentra RAN (IOFKh im. A.E. Arbuzova KazNTs
RAN) (RU)**

(54) **METHOD OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns medicine, particularly gastroenterology, and obstructive jaundice treatment. It involves enteric administration of pharmaceutical composition including the following components, wt %: xymedon - 0.25-0.3, magnesium sulfate - 1.15-1.25, the rest is bile.

EFFECT: improved somatic and psychological state of patient due to complex effect of composition, by applying the composition independently or as auxiliary therapeutic medium in complex with other therapeutic measures, in patient preparation for radical surgical recovery of impaired bile passage.

2 cl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, в частности к хирургии, онкологии, а именно к способам лечения механической желтухи при патологии желчных путей и блокады желчевыводящих путей.

5 Нормальное пищеварение и двигательная функция кишечника в значительной степени зависят от обеспечения желчью, создающей благоприятные условия для действия ферментов поджелудочной железы (трипсин, липаза) и нейтрализующей кислое желудочное содержимое в двенадцатиперстной кишке.

10 При нарушении пассажа желчи даже в случаях частичного (менее 500 мл за сутки) или полного прекращения ее поступления в кишечник происходят выраженные нарушения пищеварения, всасывания продуктов переваривания жиров и жирорастворимых витаминов - А, Д, Е, К.

15 При этом, из-за отсутствия в кишечнике желчи, необходимой для всасывания жиров кишечной стенкой, происходит прекращение всасывания жирорастворимого витамина К, доставляемого в организм главным образом с пищей. Витамин К принимает участие в образовании протромбина и способствует нормальному свертыванию крови [Филатов А.Н., Котовщикова М.А. Свертывающая система крови в клинической практике. «Медгиз», 1963, - 160; Патологическая физиология / Под ред. А.Д.Адо и И.Р.Петрова. М.: «Медгиз», 1957]. Ранним признаком гиповитаминоза К является пониженное содержание протромбина в крови. При снижении его содержания до 35% наступает опасность кровоизлияния при 20 травмах, а при снижении до 15-20% могут развиваться тяжелые кровотечения.

25 Раннее возвращение желчи у больных с наружными желчными свищами, с развившейся ахалией в организм известно, о чем свидетельствуют наши сообщения и многих авторов, и применяют широко в хирургии желчевыводящих путей [Измайлов С.Г., Паршиков В.В., Попов А.Н., Измайлов Г.А. Лечение и профилактика синдрома ахалии. Нижний Новгород, 2004, - 109]. Однако совершенно отсутствуют сообщения об использовании способа профилактики и лечения холемических кровотечений при механической неразрешенной желтухе - холемии. Наши ранние исследования показали, что в организме больных механической желтухой развивается эндогенная интоксикация, которая в значительной мере усиливается в постоперационном периоде с резким усугублением гомеостаза 30 оперированных [Измайлов С.Г. и соавт. Лечение и профилактика синдрома ахалии: Нижний Новгород, 2004; Попов А.Н., Измайлов С.Г. и соавт. Синдром ахалии в хирургии желчных путей. Казань, 2003; Троицкий К.И., Измайлов С.Г. и соавт. Механическая желтуха. Нижний Новгород, 2002]. Полученные экспериментальные и клинические данные в ходе лечения больных механической желтухой позволяют с уверенностью утверждать, что 35 заместительная превентивная и лечебная терапия данной группы больных должна быть комплексной, интенсивной, с обязательным включением энтерального введения желчи, как патогенетически обоснованного метода.

Известен способ лечения печеночной недостаточности больных механической желтухой изъятием желчи путем наружного дренирования желчевыводящих путей. Затем аутожелчь 40 сорбируют, лиофилизируют, расфасовывают в твердые желатиновые капсулы и вводят перорально по 6-10 капсул в сутки в 3-4 приема за 10 мин до еды в течение 3-13 дней [Патент 2132194 RU А61К 35/413] (прототип). Аналогичный способ предусматривает [Заявка на патент РФ 94001617, А61В 17/00, А61N 5/06] возврат желчи после предварительного очищения на сорбционных углях с ультрафиолетовым облучением и 45 добавлением раствора гипохлорита натрия.

Однако эти способы имеют следующие недостатки:

- больного предварительно подвергают хирургическому вмешательству, устанавливают внутри Т-образный дренаж холедоха с проведением его через большой дуоденальный сосок в двенадцатиперстную кишку, что относится к травматичным и к технически сложным 50 операциям, дающим высокий процент (до 30%) осложнений, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [Милонов О.Б., Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии. М.: Медицина, 1990, 560; Колкер И.И., Жумадилов Ж.Ш. Профилактика послеоперационных гнойно-воспалительных

осложнений. Алма-Ата: «Наука», 1988, 144];

- в подавляющем большинстве случаев эти приемы не приводят к нормализации показателей протромбина в периферической крови и не устраняют фактор высокого риска генеза геморрагического синдрома.

5 Известны фармакологические композиции и способы профилактики и лечения механической желтухи в связи с желчнокаменной болезнью введением во внутрь 50-100 мл водного раствора кислого гликопротеина, выделенного изоэлектрическим фокусированием из желчи млекопитающих, в концентрации 10^{-14} - 10^{-22} моль/л [Патент №2207149 RU A61K 38/17, A61K 35/413, A61P 1/16]; препаратов хенодезоксихолевой кислоты [Заявка на патент РФ №98106092, A61K 31/575, A61P 1/16]; продуктов оротовой кислоты с аминокислотами [Патент №2257208 RU A61K 31/505, A61K 31/34, A61K 9/20, A61P 1/16], которые используют преимущественно в случаях воспаления внепеченочных желчных путей, печени и поджелудочной железы.

15 Лечение заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны предусматривает производство оперативной декомпрессии желчных путей последующим энтеральным восполнением потери желчи. Все аналоги ориентированы на снижение уровня смертности и послеоперационных осложнений, предупреждение развития необратимых изменений в гепатопанкреатодуоденальных органах.

20 Лечебным специфическим средством при кровоточивости, связанной с пониженным содержанием в крови протромбина, является викасол - синтетический водорастворимый аналог витамина К [Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: «Медицина», 2005].

Однако его применение также обладает существенными недостатками:

- терапия этиотропная направлена лишь на эффект замещения дефицита витамина К;
 - не происходит восстановления всасывания витамина К кишечником;
 25 - имеется опасность генеза гиперкоагуляции, что нами констатировалось в 3-х случаях;
 - возможна непереносимость препарата с развитием побочных явлений и аллергической реакции;

- препарат абсолютно противопоказан при повышенной свертываемости крови в анамнезе пациента [Филатов А.Н., Котовщикова М.А. Свертывающая система крови в клинической практике. Медгиз, 1963];

- в случаях парентерального введения не исключается образование постинъекционных инфильтратов и абсцессов.

Задача предлагаемого изобретения - способ лечения механической желтухи, расширяющий ассортимент известных способов.

35 Самостоятельность способ приобретает при эксплоративных хирургических вмешательствах по поводу нерезектабельных опухолей, а также у лиц с крайне выраженными сопутствующими заболеваниями, в случаях операционного риска IV-й степени.

40 Технический результат предлагаемого способа состоит в корригировании нарушенного процесса переваривания и всасывания жиров, нормализации свертываемости крови, улучшении регенераторной способности тканей и моторики кишечника, что позволяет уменьшить число осложнений.

45 Технический результат достигается предлагаемым способом, включающим в комплексную терапию энтеральное введение специально разработанной, оригинальной фармакологической композиции («Ксимагжель»), содержащей ксимедон, магния сульфат и желчь, взятые в следующих соотношениях в мас. %:

Ксимедон	0,25-0,3
Магния сульфат	1,15-1,25
Желчь	остальное

50 в дозе по 100-150 мл внутрь 3-4 раза в день после или во время еды.

Оптимальные дозы ингредиентов предложенной композиции подбирались экспериментальным путем исходя из принятых при использовании отдельных компонентов в клинической практике [Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: «Медицина», 2005].

Проводя поиск наиболее эффективных составных компонентов, авторы исходили из рабочей гипотезы, что энтеральным введением комплексного препарата можно нормализовать измененную функциональную деятельность кишечника, благодаря этому коррегировать нарушенную свертывающую систему крови, усилить компенсаторные и адаптационные механизмы, увеличить сопротивляемость организма к патогенным воздействиям эндогенного и экзогенного происхождения.

Согласно общепринятым методам и способам фармацевтической фармакологии приготовления лекарств, предлагаемую композицию готовили следующим образом. Навески порошкообразных ксимедона и магнезия сульфата помещали в стеклянную мерную посуду и затем добавляли ксеногенную желчь в нативном виде или в порошке с последующим простым смешиванием составных частей. Стерилизацию полученной смеси осуществляли при температуре 120°C в течение 30 мин.

Входящие в композицию фармацевтические отдельные ингредиенты разрешены Министерством здравоохранения СССР и РСФСР к практическому применению с предварительным утверждением Фармакологическим комитетом и описаны в литературе [Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: «Медицина», 2005]. Однако предложенная композиция создана с учетом обнаруженного потенцирования действия отдельно взятого фармакологического агента. При этом эффект совместного воздействия их получается большим, чем сумма эффектов каждого агента, взятого порознь. Достигают неочевидный положительный результат, что делает возможным считать предлагаемое изобретение полезным и соответствующим критерию - изобретательский уровень.

Ксимедон является одним из наиболее простых отечественных негликозидных аналогов пиримидиннуклеозидов. Ксимедон (1,2-дигидро-4,6-диметил-N-(β-оксиэтил)-пиримидон-2) является негликозидным аналогом пиримидиннуклеозидов, это отличает его от изученных ранее простых пиримидиновых оснований (метилурацил, пентоксил). С 1993 г. препарат разрешен для промышленного производства и клинического применения в комплексной терапии ожоговых больных как стимулятор репаративных и регенераторных процессов (Приказ МЗ РФ №287 от 07.12.93; регистрационное удостоверение №93/287/7). Обладает поливалентным действием: иммуномодулирующим, гепатопротекторным, репаративным, способствует нормализации белкового обмена, функциональной деятельности печени, моторики кишечника [Измайлов С.Г. и соавт. Ксимедон в клинической практике. НМГА, Н.Новгород, 2001]. Однако в изолированном виде при традиционном приеме внутрь, в виде таблетированной формы протромбино-образовательное действие препарата недостаточно клинически выражено. Кроме этого, Ксимедон лишен седативного, снотворного эффекта, что необходимо достигать при лечении больных с заболеваниями билиарной системы.

Магнезия сульфат ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) - горькая соль, хорошо растворима в воде. Оказывает желчегонное, спазмолитическое, детоксикационное, слабительное и успокаивающее действие на центральную систему, а также способствует усилению диуреза [Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: «Медицина», (2005)]. Введение магнезия сульфата в предложенную смесь, наряду с его основным действием - разжижение и увеличение объема кишечного содержимого, приводит к облегчению акта дефекации, потенцирует лечебный эффект Ксимедона.

Желчь, в состав которой входят желчные кислоты, желчные пигменты (красно-бурый-билирубин и зеленый (биливердин), образующиеся при распаде эритроцитов, а также холестерин (жироподобное вещество) и неорганические соли. Желчь усиливает действие пищеварительных ферментов, выделяемых поджелудочной железой, сохраняет их от разрушения путем нейтрализации кислого желудочного сока. Переводит продукты расщепления жиров в вещества, растворимые в воде, чем способствует их всасыванию.

Поскольку при механической желтухе с полной и даже частичной закупоркой общего желчного протока желчь совершенно не поступает в двенадцатиперстную кишку, это нарушает процесс переваривания и всасывания жиров, кишечник не дезинфицируется, перистальтика его, особенно дистальных отделов, резко замедляется, вызывая запоры и метеоризм из-за образующегося большого количества газов.

Со стороны кишечника наблюдают типичные симптомы. Стул становится ахоличным, приобретает глинистый, серый цвет. Реакция на стеркобилин отрицательна. В кале содержится большое количество жирных кислот. Гемоконии в крови не обнаруживают, т.е. алиментарная липемия (присутствие жира в крови при жирной пище) при механической желтухе отсутствует [Кончаловский М.П. Учебник внутренних болезней. М.-Л. 1939; 467-468]. Проба очень проста и заключается в том, что если здоровому субъекту дать кусок хлеба, 50 г сала и через 2 часа посмотреть его каплю крови в ультрамикроскоп, то можно видеть на темном фоне плазматические образования с блестящими зернышками, обладающими броуновским движением, - это так называемые гемоконии, маленькие частицы жира, всосавшиеся в кишечнике и поступившие в общий ток кровообращения.

Поэтому, как не парадоксально, ввиду избыточного содержания желчи в средах организма, при наличии холемии имеются четко аргументированные показания к обоснованному прерывистому интестинальному введению натуральной желчи. Однако общепринятый энтеральный путь введения через рот содержит элемент неэстетичности, а попадание желчи в желудок оказывает ульцерогенное воздействие на его слизистую оболочку [Попов А.Н. и соавт. Синдром ахолии в хирургии желчных путей. Казань: ООО «Печатный двор», 2003]. Пероральный прием желчи сопровождается воспалением слизистой оболочки желудка с развитием атрофического гастрита, отрицательно воздействует на выработку соляной кислоты [Кадыров У.З., Каротина Т.А. Всасывание воды, хлористого натрия и глюкозы из тонкого кишечника при длительной потере желчи. В кн.: Проблемы физиологии человека и животных в условиях жаркого климата. Ташкент, 1965; 222-225]. Исходя из этого целесообразно вводить желчь постепенно, непосредственно в двенадцатиперстную кишку, не извращая нормальный пассаж желчи.

Для лечения использовалась нативная желчь крупного рогатого скота. Стерилизацию желчи осуществляли при температуре 120°C в течение 30 мин. При такой температуре и продолжительности обеспложивания желчи бактериального роста в ней при микробиологических исследованиях не обнаружено. В конечном итоге получали продукцию, соответствующую требованиям, предъявляемым к растворам. Такой технологией получения стерильной бычьей желчи пользовался Э.Г.Минушкин, 1971 [С.Г.Измайлов и соавт. Лечение и профилактика синдрома ахолии. Нижний Новгород, 2004, 107].

Кроме этого, применялся способ получения стерильной лиофилизированной нативной желчи в глютоидных капсулах. Ксеногенная желчь вначале подвергалась перфузии через ацетатцеллюлозные мембраны для микробиологического анализа, расположенные в колонке для фильтрации в определенном порядке по мере уменьшения пор. В 1-м слое две мембраны с размером пор 0,91-1,05 мкм; во 2-м слое 0,551-0,65 мкм, в 3-м слое две мембраны с размером пор 0,251-0,35 мкм с целью удаления из желчи возможных продуктов распада. Профильтрованная желчь собиралась в стерильную стеклянную посуду, разливалась по 0,5 мл в стеклянные ампулы и подвергалась лиофильной сушке в аппарате типа ЭДВАРС. Затем желчь расфасовывалась в глютоидные капсулы непосредственно перед применением [Попов А.Н. и соавт. Синдром ахолии в хирургии желчных путей. Казань: ООО «Печатный двор» 2003, 193].

Возможна заготовка ксеножелчи высушиванием в виде таблеток, порошка [Попов А.Н. Синдром ахолии в хирургии желчных путей. Дисс. д-ра мед. наук. Казань, 1998]. Так, Дуденас В.Г. и соавт. (1987) предлагают метод распылительной, а Сейбутис А.Г., Кононов И.Н. (1978) - сублимационной сушки бычьей желчи, кроликов или птичьей [Дуденас В.Т., Савицкас А.Б., Бернатнис Д.А. Таблетирование птичьей желчи, полученной распылительной сушкой. Тезисы докл. 4-го съезда фармацевтов Литовской ССР. Вильнюс 1987; 70-71].

Все авторы при раннем пероральном возврате аутожелчи, в случаях длительного функционирования наружного желчного свища получили положительные результаты. Очевидность эффективности восполнения дефицита желчи, возникающего ввиду ее потери, не вызывает сомнений.

Предложенный способ лечения механической желтухи заключается в следующем.

Больному, предпочтительно трансназально, вводят ниппельный зонд в двенадцатиперстную кишку, используя для этого тонкую эластичную трубку или стандартный дуоденальный зонд. Технически данную процедуру проводят путем простого проглатывания ниппельной трубки с наличием бусинки на конце или с помощью проводника (мочеточникового катетера и т.п.) или эндоскопа. Затем к свободному выступающему концу зонда присоединяют стандартную стерильную систему для инфузионной терапии для введения (подогретой до 36-37°C) лекарственной композиции «Ксимагжел». Последнюю вводят дробно во время или после еды 3-4 раза в день из расчета предпочтительно 400-500 мл за сутки.

Для клинической апробации предложенной фармацевтической лечебной композиции «Ксимагжел» была взята основная опытная группа 10 больных с механической желтухой, вызванной неоперабельными опухолями внутри- и внепеченочных желчевыводящих путей.

Лекарственную композицию в растворе вводили через установленный зонд, который во многих случаях служил и самостоятельной лечебной мерой, вызывая декомпрессию кишечника, ввиду нередко развивающегося метеоризма. Зонд позволял значительно упрощать процесс введения лекарственных средств и проводить рациональное питание. Зонд необходим особенно в случаях, когда у больного возникают проблемы с аппетитом, приемом пищи (затрудненное глотание и т.д.). Реже внутрь давали больным капсулы с желчью вместе с ксимедоном и магнией сульфатом в таких же дозировках, как и в растворе.

У больных основной (опытной) группы геморрагический синдром не был обнаружен ни в одном случае. В процессе лечения у всех больных на 3-5-й день лечения отмечалось улучшение общего состояния пациента, ослабевание болевого синдрома, уменьшение зуда. Оживилась перистальтика кишечника, о чем свидетельствовало появление кишечных шумов и купирование метеоризма, стул стал окрашенным - реакция на стеркобилин положительная. В кале значительно уменьшилось количество жирных кислот. В крови обнаруживались гемоконии. Выявлена достоверная положительная динамика биохимических показателей крови в процессе терапии: увеличение содержания протромбина (%) с $35,4 \pm 1,6$ до $88,2 \pm 2,3$; общего белка (г/л) с $60,2 \pm 1,7$ до $67,4 \pm 1,2$ и альбуминов (%) с $48,1 \pm 1,4$ до $59,7 \pm 2,2$; уменьшение билирубина (мкмоль/л) с $20,8 \pm 0,7$ до $15,6 \pm 1,5$, АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы (ед/л). Больные хорошо переносили заявляемую лекарственную композицию. Лишь у двоих через 1-2 мин появлялась легкая слабость, чувство жара, которые проходили через 4-5 мин. Свертываемость крови по Мас-Магро до лечения находилась в пределах $7,4 \pm 1,2$ мин, после лечения - $3,7 \pm 1,1$ мин.

Для иллюстрации приводим один из примеров успешного применения предложенного способа у больной С., 59 лет, с диагнозом механической желтухи, вызванной раком большого дуоденального соска. Поступила 03.04.2000 г. в хирургическое отделение через 2,5 месяца после заболевания. Отмечалось постепенное развитие желтухи; видны на коже многочисленные расчесы и кровоизлияния. Положительный симптом курвуазы, печень плотная, увеличена, проведены УЗИ и лапароскопия. Анализы крови: Нв - 9,1%;

Эр. - 3×10^{12} /л; л - $11,4 \times 10^9$; п. - 8%; С. - 5,6%; Э. - 2%, лимф. - 30%, мон. - 2%; СОЭ - 29 мм/ч; билирубин - 295 мкмоль/л, протромбин - 40%; свертываемость по Мас-Магро; активность щелочной фосфатазы - 198 мкмоль/л. Назначена комплексная терапия с включением Ксимагжела. Состояние улучшилось. Диспепсические явления исчезли.

Уровень протромбина возрос до 70%. Произведена под местной анестезией простая холецистостомия. От радикальной операции больная отказалась. Выписана домой.

Контрольная группа из 18 пациентов с аналогичной природой механической желтухи, получавших традиционное лечение, разделены на 3 подгруппы: 1-я (7) - получавших спазмохолинолитики, гепатопротекторы, ферментные препараты и пр., 2-я (5) - желчь с ксимедоном и 3-я (6) - желчь. Кроме того, учитывались данные ранних исследований влияния ксимедона на функциональную деятельность печени и желудочно-кишечного тракта.

В контрольной группе к концу лечения показатели функционального состояния органов

пищеварения улучшились, но они были менее выраженными, чем у больных опытной группы. Так, у пациентов 3-й подгруппы, получавших только желчь, умеренно улучшалась двигательная функция кишечника с положительной динамикой биохимических показателей периферической крови. Содержание протромбина (%) возросло с $39,6 \pm 0,8$ до $74,1 \pm 1,2$;

5 общего белка (г/л) с $58,7 \pm 0,9$ до $62,4 \pm 1,3$. Однако такие признаки, как кожный зуд, общая слабость, активность в поведении, оставались прежними. Приводим один из примеров.

Больной Д., 63 лет, поступил 14.11.2000 г. с диагнозом: механическая желтуха, рак головки поджелудочной железы. Болен более 3-х месяцев, когда стал отмечать слабость. Появилась желтуха, обесцвечивание кала. Только выраженный кожный зуд вынудил

10 больного обратиться к врачу. Общее состояние тяжелое. Пульс 66 ударов в минуту, ритмичный. АД 100/60 мм Нв. Определяется асцит. Выраженная желтушность кожи и склер.

На коже расчесы, кровоизлияния. Протромбин крови 40%. Проведенные параклинические исследования подтвердили злокачественность генеза желтухи. Через установленный

15 трансназально зонд вводилась желчь. На фоне улучшения биохимических показателей кожный зуд не имел четкой тенденции к ослаблению, и только после подключения ксимедона удалось его устранить.

Более заметные субъективные и объективные положительные сдвиги констатированы во 2-й подгруппе, что свидетельствовало о потенцирующем действии ксимедона, вводимой желчи. Биохимические показатели этой подгруппы приближались к данным опытной

20 группы. Наименьший эффект достигнут у лиц 1-й подгруппы, у которых повышение уровня протромбина, хотя и имело место на ранних сроках, но отличалось нестойкостью и вызывало необходимость частых и длительных введений викасола. У одной больной после введения препарата отмечен выраженный отек Квинке, который с большим трудом был ликвидирован гормонотерапией. В двух наблюдениях развился геморрагический синдром.

25 Особая неэффективность выразилась в отсутствии положительных сдвигов в моторно-эвакуаторной деятельности кишечника: оставались анорексия, запоры, метеоризм.

Приводим один из примеров.

Больная К., 62 лет, поступила 20.09.1998 г. с жалобами на выраженную общую слабость, кожный зуд, тупые боли в правом подреберье, похудание. Лечилась около 4

30 месяцев амбулаторно у терапевта. При обзорной рентгенографии брюшной полости выявлено увеличение размеров печени, что определяется панопаторно. Лапароскопия -

туго наполненный желчный пузырь, видны метастазы в печени. Заключение - механическая желтуха злокачественного генеза. Назначена симптоматическая терапия с включением викасола, так как на теле появились участки кровоизлияний. Анализы крови оставались

35 без изменений: лейкоциты $9,01 \times 10^9$ /л, билирубин - 306 мкмоль/л, кроме протромбина, содержание которого с 46% повысилось до 56%. Состояние больной не улучшалось. Домой выписана под наблюдение районного онколога.

Как показывают приведенные выше результаты лечения больных механической желтухой, оптимальным является использование предлагаемой композиции при введении

40 ее внутривенным зондированием.

Клинические испытания предлагаемого способа лечения механической желтухи показали его существенные преимущества по сравнению с применяемыми в практике.

Способ безопасен, прост в техническом исполнении и легко переносится больными.

Интрадуоденальное или пероральное введение предложенной лекарственной композиции -

45 «Ксимагжел» - позволяет:

- корригировать нарушенный процесс переваривания и всасывания жиров, о чем свидетельствует появление окрашенного кала;

- оживление перистальтики кишечника, ликвидируются запоры и метеоризм, улучшается аппетит;

50 - нарастает содержание протромбина в крови с нормализацией свертывания крови, не констатируются кровоизлияния;

- не происходит развития аллергических реакций;

- улучшается психологический статус, повышается настроение, уменьшаются головные

боли;

- стимулируются подавленные регенераторные способности тканей.

Способ может быть применен как в качестве самостоятельного лечебного приема, так и вспомогательного в комплексе с другими терапевтическими мероприятиями, в подготовке 5 больных к проведению радикального хирургического восстановления нарушенного пассажа желчи.

Предложенный способ лечения механической желтухи с помощью специальной, оригинальной композиции не описан в литературе и является новым.

Заявленный технический результат достигнут только предложенным способом лечения, 10 поэтому предлагаемое изобретение соответствует критерию изобретательский уровень.

Заявленное изобретение может найти применение в клинической практике.

Формула изобретения

1. Способ лечения механической желтухи, включающий в комплексную терапию 15 энтеральное введение лекарственного средства, отличающийся тем, что в качестве лекарственного средства используют фармакологическую композицию, состоящую из следующих ингредиентов, мас. %:

ксимедон	0,25-0,3
магния сульфат	1,15-1,25
желчь	остальное

20

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что композицию вводят дробно 3-4 раза по 100-150 мл после или во время еды.

25

30

35

40

45

50