

УДК 615.244+616-08+616.366-003.7+616.37-002

© О.Л. ТКАЧУК, В.А. МЕСОЄДОВА

Івано-Франківський національний медичний університет

## Застосування антагоністів кальцію у комплексному лікуванні хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом

O.L. TKACHUK, V.A. MESOYEDOVA

Ivano-Frankivsk National Medical University

### APPLICATION OF CALCIUM ANTAGONISTS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS, COMPLICATIONS OF ACUTE BILIARY PANCREATITIS

Дослідження являє собою нерандомізований порівняльний аналіз результатів лікування хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим неструктивним біліарним панкреатитом. Хворі експериментальної групи отримували блокатор кальцієвих каналів – верапаміл. Досліджували безпосередній вплив експериментального лікування на динаміку холецистокініну сироватки крові, показники вуглеводного обміну, цитолітичний синдром та ферментну токсемію. Дослідження виявило ознаки позитивної дії цих препаратів на клінічну динаміку захворювання та відновлення функціонального стану підшлункової залози.

The investigation is a nonrandomized comparative analysis of treatment of patients with cholelithiasis, complicated by acute nondestructive biliary pancreatitis. Experimental group patients received calcium channel blocker - verapamil. There was studied the direct effect of experimental treatment on the dynamics of serum cholecystokinin, parameters of carbohydrate metabolism, enzyme cytolytic syndrome and toxemia. Research has shown the signs of positive action of these drugs on the dynamics of clinical disease and restoring the functional state of pancreas.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Інтестинальний пептид холецистокінін відкрили Jorges і Mutti, охарактеризувавши його як гормон, який стимулює панкреатичну секрецію та контролює скорочення жовчного міхура [1]. За даними сучасних досліджень, його розглядають як ключовий патогенетичний фактор виникнення гострого біліарного панкреатиту при жовчнокам'яній хворобі [2, 3, 8, 9, 10]. Такий патогенетичний механізм спонукає до пошуку нових шляхів лікування хворих на гострий біліарний панкреатит, оскільки ефективність лікування цієї патології залишається недостатньою.

Проаналізувавши літературні дані та результати власних досліджень про динаміку холецистокініну сироватки у хворих на гострий біліарний панкреатит [6, 7, 9], вважаємо, що медикаментозне лікування повинно бути спрямоване на зниження патологічного впливу гіперхолецистокініемії на підшлункову залозу як за рахунок препаратів, що є блокаторами холецистокінінових рецепторів (локсиглумід), так і за рахунок засобів, які є функціональними антагоністами холецистокініну, блокую-

чи його стимулюючий вплив на підшлункову залозу шляхом активації транспорту кальцію через клітинну мембрану.

Нами проведено пошук медикаментозних середників, які можна вважати функціональними антагоністами холецистокініну. Враховуючи численні дані про роль холецистокініну у патогенезі гострого біліарного панкреатиту, необхідними є препарати, які володіють прямим чи опосередкованим антихолецистокініновим ефектом. На жаль, в Україні ще не дозволені до клінічного застосування препарати, які блокують рецептори холецистокініну (локсиглумід, девазепід), однак опосередкований антихолецистокініновий ефект виявлено в антагоністів кальцію, які поряд із впливом на серцево-судинну систему впливають на регуляцію секреції внутрішніх органів [4, 5]. Нами застосовано препарат групи антагоністів кальцію – верапаміл.

**Мета роботи:** поліпшення ефективності лікування хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом, шляхом оптимізації періопераційного медикаментозного супроводу.

**Матеріали і методи.** Обстежено 57 хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений неструктурним реактивним панкреатитом, які госпіталізовані у відділення малоінвазивної хірургії Івано-Франківської ОКЛ. До дослідження не включали хворих на механічну жовтяницю, а також хворих із тяжким перебігом гострого панкреатиту, зокрема з деструктивними та септичними формами захворювання. Критерієм відбору була гіперамілаземія під час нападу жовчної коліки. Всім хворим у терміни до 48 год після госпіталізації проведена лапароскопічна холецистектомія. У періопераційному періоді хворі отримували інфузійну терапію, інгібітори протеаз, ненаркотичні анальгетики, антибіотики. З метою вивчення ефективності запропонованого лікування хворих поділено на дві групи: I група (27 хворих), яким проведена базова протипанкреатична терапія, та II група (30 хворих), до комплексу лікування яких включено антагоністи кальцію. У I групі було 20 жінок та 7 чоловіків. Серед досліджуваних хворих II групи було 27 жінок та 3 чоловіків. Групи були подібні за віковим розподілом.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

При проведенні аналізу результатів клінічної ефективності базисної протипанкреатичної терапії та терапії з включенням верапамілу встановлено: значне поліпшення загального стану на третю післяопераційну добу в 6 (22,2 %) хворих I групи та 14 (46,6 %) хворих II групи, на восьмий післяопераційний день – у 21 (77,8 %) та 16 (53,3 %) хворих I і II групи відповідно. Зникнення відчуття важкості в лівому підребер'ї на третю добу відмітили 10 (37,1 %) хворих I групи та 18 (60 %) пацієнтів II групи, на восьму добу – 17 (62,9 %) та 12 (40 %) хворих I та

II груп відповідно. Вже на другу добу після операції в II групі у хворих появлялася перистальтика кишок, нормалізувалися біохімічні показники крові.

Аналізуючи динаміку рівня  $\alpha$ -амілази (рис. 1) видно, що у хворих II групи наближення показників до норми спостерігається значно швидше, починаючи з 3-го післяопераційного дня. Рівень  $\alpha$ -амілази крові в I групі наближається до нормальних показників вже на 8-й день після операції.

Рівень  $\gamma$ -ГГТ (рис. 2) у 13 (48,1 %) хворих I групи нормалізувався на 8-й післяопераційний день, у хворих II групи концентрація  $\gamma$ -ГГТ починає наближатися до норми, починаючи з 3-го дня після операції.

Одержані результати свідчать про позитивний вплив антагоністів кальцію на продукцію ферментів підшлунковою залозою, що, в свою чергу, приводить до зменшення ферментної токсемії, поліпшення загального стану хворих.

Позитивна динаміка спостерігається і за даними біохімічних показників. Так, зниження рівня АлАТ відбувалося в перші післяопераційні дні у 26 (96,3 %) хворих I групи та у 22 (73,3 %) хворих II групи, незначне підвищення АсАТ утримувалося на 3-й післяопераційний день у 22 (81,5 %) хворих I групи.

Оцінювали динаміку рівня холецистокініну в крові (рис. 3). Цей гормон утримувався у великих концентраціях у I групі, показник знижувався на 3-тю добу після операції тільки у 7 (26 %) хворих. На 8-й післяопераційний день показники наближались до норми у 18 (66,7 %) хворих. На відміну від I групи, в II групі нормалізація показників спостерігається вже на 3-й день після операції у 21 (70 %) хворого. Отже, антагоністи кальцію мають чіткий антихолецистокініновий ефект, зменшуючи його вплив на секрецію підшлункової залози.

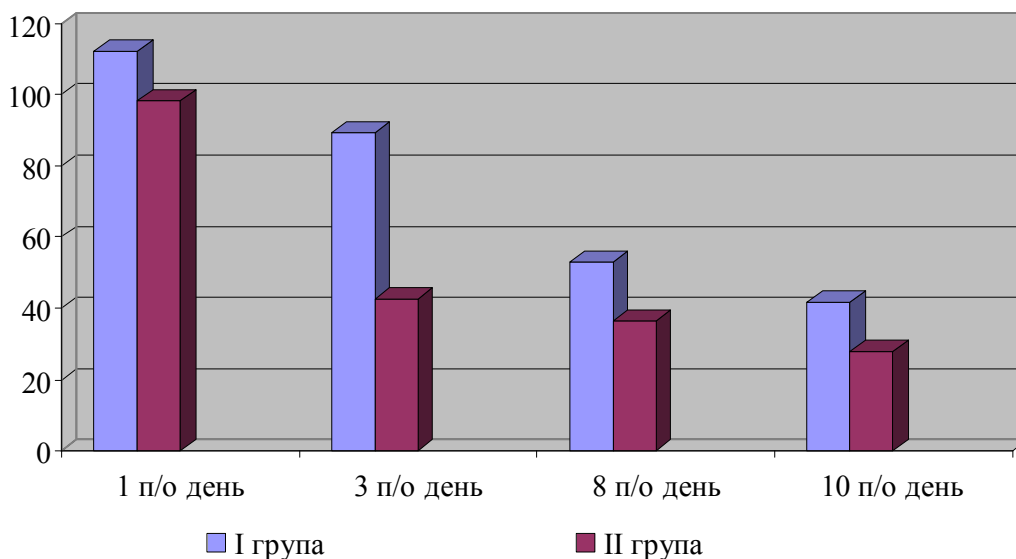


Рис. 1. Динаміка  $\alpha$ -амілази крові у післяопераційному періоді.

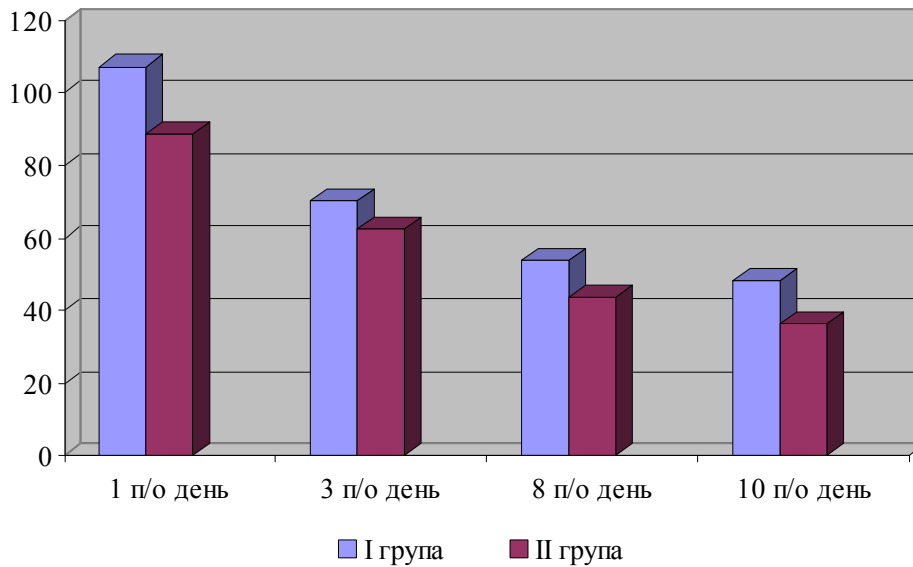
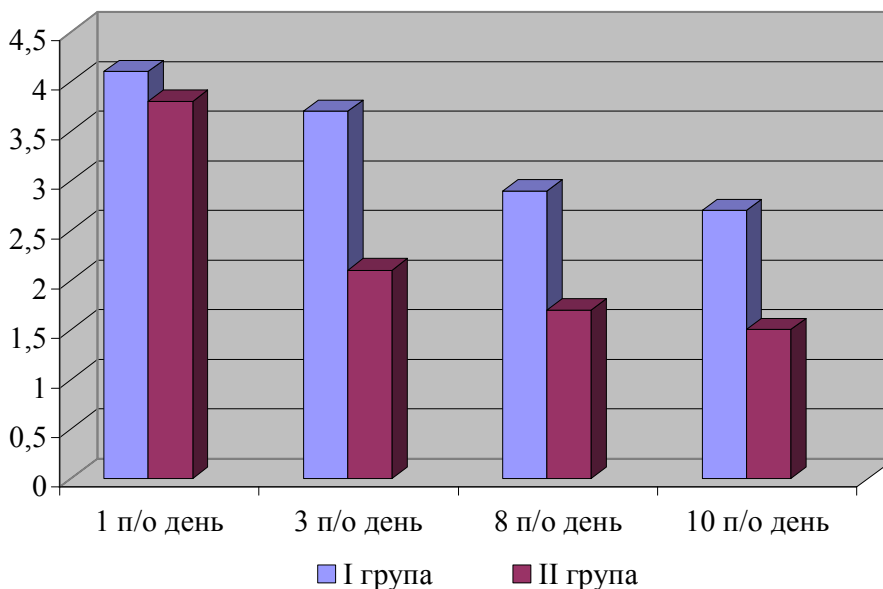
Рис. 2. Динаміка  $\gamma$ -ГТТ у післяопераційному періоді.

Рис. 3. Рівень ХЦК сироватки крові у післяопераційному періоді.

Паралельно для оцінки впливу верапамілу на функціональний стан підшлункової залози проводили також визначення показників гормонотворення та вуглеводного обміну.

У частини хворих I групи спостерігалось зниження показників утилізації глюкози, зменшення інсуліно-глюкозного індексу, які утримувалися у 18 (66,7%) пацієнтів на 3-й післяопераційний день. Поліпшення ендокринної функції підшлункової залози спостерігалось лише на 8-й післяопераційний день.

Показники панкреатичної гормонотворення та вуглеводного обміну в II групі свідчать про позитивний вплив антагоністів кальцію на відновлення

інкреторної функції підшлункової залози вже на 3-й післяопераційний день.

Покращується толерантність до глюкози, про що вказує достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) коефіцієнта утилізації глюкози в обох групах, зменшується показник затримки інсулінової відповіді. Показником позитивного впливу даного препарату на стан підшлункової залози є вищий порівняно з I групою показник інсуліно-глюкозного індексу.

Отже, під впливом верапамілу показники гормонотворення підшлункової залози мають тенденцію до поліпшення, що свідчить про стабілізацію функціонального стану підшлункової залози.

Середній термін перебування в стаціонарі склав для хворих I групи 16,4 дня, для II групи – 13,7 дня.

**Висновок.** Одержані дані свідчать, що препарати групи антагоністів кальцію мають суттєвий позитивний вплив на стан підшлункової залози, сприяють швидкій нормалізації її функціонального стану, внаслідок чого спостерігається сприятливіший перебіг гострого біліарного панкреатиту. Клінічне застосування антагоністів кальцію у комплексному періопераційному медикаментозному супроводі

сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом.

**Перспективи подальших досліджень.** Актуальним є дослідження клінічної ефективності блокаторів холецистокінінових рецепторів – локсиглуміду, проглуміду, девазепіду у хворих на гострий біліарний панкреатит та порівняння їх ефективності з протипанкреатичними препаратами інших груп, зокрема з даларгіном, сандостатином та інгібіторами панкреатичних ферментів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Геллер Л.И. Инкреция холецистокинина и фармакологическое влияние на нее у больных хроническим панкреатитом / Л.И. Геллер, М.М. Пашко // Терапевтический архив. – 1992. – Т. 64, № 2. – С. 32–35.
2. Горобець Р.М. Визначення вмісту гомоцистеїну та інтерлейкіну-6 як критерій прогнозу виникнення ускладнень при гострому холециститі / Р.М. Горобець, А.І. Годлевський, О.О. Пентюк // Клінічна хірургія. – 2003. – № 8. – С. 23–24.
3. Горобець Р.М. Прогнозування ускладнень калькульозного холециститу / Р.М. Горобець // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4-5. – С. 11.
4. Блокаторы кальциевых каналов в профилактике полиорганной недостаточности при деструктивном панкреатите / С.Г. Штогин, Д.Ю. Воевода, Ю.Г. Зайнугдинов [и др.] // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 1999. – № 4. – С. 40–42.
5. Манько Б. Ca<sup>2+</sup>-транспортувальні системи секреторних клітин екзокринних залоз / Б. Манько, В. Манько // Вісник Львів. ун-ту. – 2008. – вип. 48. – С. 3–21. – (Серія біологічна).
6. Месоедова В.А. Деякі аспекти патогенезу гострого набрякового панкреатиту у хворих на жовчнокам'яну хворобу / В.А. Месоедова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, № 1 (25). – С. 137–139.
7. Ткачук О.Л. До питання показань до дренування жовчних шляхів при гострому біліарному панкреатиті / О.Л. Ткачук, В.А. Месоедова, Р.Л. Федорика // Український журнал хірургії. – 2009. – № 2. – С. 136–138.
8. Cholecystokinin in acute alcoholic and biliary pancreatitis / Raty S., Sand J., Kempainen E. [et al.] // Int. J. Pancreatol. – 2000. – Vol. 28 (3). – P. 51–57.
9. Cholecystokinin induces caspase activation and mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells. Role in cell injury processes of pancreatitis / Gukovskaya A.S., Gukovsky I., Jung Y. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277 (25). – P. 22595–22604.
10. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis / Norman J. // Am. J. Surg. – 1998. – Vol. 175. – P. 76–83.

Отримано 9.08.10