



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17922 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61P 1/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, АСОЦІЙОВАНОМУ З *HELICOBACTER PYLORI*

1

2

(21) u200604553

(22) 25.04.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(73) Лещук Ярина Любомирівна

(57) Спосіб лікування хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helicobacter**pylori*, що включає використання в комплексному лікуванні антибактерійних засобів, який відрізняється тим, що як антибактерійний засіб призначають Флуренізид у дозі 2 таблетки (300,0 мг) двічі на добу впродовж 14 днів.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до гастроентерології, і може застосовуватись в комплексному лікуванні хворих на виразкову хворобу (ВХ) дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helicobacter pylori* із застосуванням нового антибактерійного засобу Флуренізіду.

ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки в багатьох країнах усе ще залишається однією з найбільш актуальних проблем гастроентерології і перебуває в центрі уваги лікарів-гастроентерологів, терапевтів, хірургів, оскільки має високу питому вагу серед інших захворювань травного каналу, часто рецидивує, викликає численні ускладнення, що зумовлює інвалідизацію і тривалу втрату працездатності. Не менш актуальною ця проблема є і для України, оскільки констатується невпинне зростання її поширеності. За інформацією вітчизняних медиків в Україні налічується близько п'яти мільйонів хворих на ВХ, щороку реєструються десятки тисяч нових випадків захворювання на цю недугу і тенденція до збільшення кількості хворих зберігається (на 2,6-4,6% за останні 4 роки). Первинна інвалідизація хворих на ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки становить в Україні в середньому 17,1% від усіх Гастроентерологічних захворювань. Інфікованість гелікобактерною інфекцією серед дорослого населення України складає 80-95%. Поширеність *Helicobacter pylori* у місті (52,4%) значно вища, ніж у сільській місцевості (38,6%) і збільшується з віком [1].

Однією з найактуальніших проблем залишається розробка оптимального комплексного лікування ВХ гастроудоденальної зони, асоційованої з *Helicobacter pylori*, яке повинно сприяти профілактиці рецидивів і хронізації перебігу захворювання.

До стандартних схем антигелікобактерного лікування включають не менше двох антибактерійних препаратів у поєднанні з інгібіторами протонної помпи. Вибір антибіотиків має вирішальне значення, оскільки вони визначають ефективність, переносимість та вартість лікування [2].

Відомі сучасні групи антибактерійних препаратів (нітроїмідазоли, макроліди, фторхінолони, напівсинтетичні пеніциліни, тетрацикліни, нітрофурані, солі колоїдного вісмуту), які широко використовуються в ерадикаційних схемах для лікування ВХ, не забезпечують бажаного ефекту, що зумовлено формуванням резистентності гелікобактерної інфекції до них. Хоча в Україні і відсутні широкомасштабні бактеріологічні дослідження *Helicobacter pylori*, очевидно є значна поширеність резистентних штамів, зокрема первинна резистентність становить понад 40%, вторинна - понад 70%. Виникнення таких побічних ефектів лікування як анорексія, нудота, блювання, порушення смаку, діарея, псевдомембранозний коліт, кандидоз, реакції за типом гіперчутливості тощо, відзначають у 40-80% хворих [3].

Сьогодні ВХ розглядають не лише як прояв патологічних змін верхніх відділів травного каналу, але і як захворювання організму загалом, спричинене порушенням як місцевих (на рівні слизової оболонки), так і системних захисних механізмів. Така системність проявляється різними функціональними змінами не лише в органах-мішенях - шлунку і дванадцятипалій кишці, але і в інших органах та в різних регуляторних системах, які тісно взаємопов'язані. Важливу роль у виникненні і прогресуванні ВХ відіграють: регулювальна дія вегетативної та центральної нервових систем, актива-

(19) UA (11) 17922 (13) U

ція процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та нагромадження недоокислених продуктів ліпопероксидації в клітинах і тканинах організму. Встановлено, що інтенсифікація ПОЛ мембран є універсальним механізмом пошкодження і загибелі епітелію, пригнічення резистентності слизової оболонки гастродуоденальної зони та виснаження біоантиоксидантної системи [4].

У відповідь на інвазію *Helicobacter pylori* як захисна реакція реагує імунна система організму. Однак, враховуючи специфічні властивості гелікобактера, активація неадекватна: окрім обмеження росту патогена, вона викликає загибель слизових клітин. В літературі немає жодної інформації, яка б вказувала на те, що імунна система здатна самотійно, без додаткового лікування призводити до повної ерадикації *Helicobacter pylori* [5].

Відомий спосіб лікування ВХ, у якому в комплексному лікуванні застосовують інгібітор протонної помпи та два антибактерійних засоби, одним з яких є антибіотик макролід - кларитроміцин [6]. Однак, відмічена низка недоліків, а саме зростання антибіотикорезистентності та наявність побічних дій. На нашу думку, в лікуванні ВХ, окрім обов'язкової ерадикації *Helicobacter pylori*, необхідно враховувати специфічні імунологічні та метаболічні порушення, а також зміни різних регуляторних систем, спрямувавши зусилля на їх корекцію.

В основу корисної моделі поставлено завдання вдосконалити спосіб лікування хворих на ВХ дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helicobacter pylori*, використовуючи новий антибактерійний засіб, в результаті чого буде досягнуто високий лікувальний ефект, знижені до мінімуму можливі рецидиви і частота побічних реакцій.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування хворих на ВХ дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helicobacter pylori*, який включає використання в комплексному лікуванні антибактерійних засобів, згідно з корисною моделлю, як антибактерійний засіб призначають Флуренізид у дозі по 2 таблетки (300,0мг) двічі на добу впродовж 14 днів.

Новий український, оригінальний антибактерійний засіб Флуренізид (N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотино-гідрозид) належить до нового класу лікарських засобів - сполук флуорену - і не має аналогів у зарубіжних і вітчизняних фармакопеях. Флуренізид проявляє високу антибактерійну, в т.ч. і антигелікобактерну та імуномодуляторну активність, не має тератогенних, ембріотоксичних, мутагенних і канцерогенних властивостей, не спричиняє алергічних реакцій, цілюще впливає на функцію тимуса, селезінки та печінки, не виявляє гепатотоксичної дії [7]. Флуренізида притаманні антиоксидантні властивості, зумовлені наявністю в його молекулі гідроксильної групи. Механізм антиоксидантного ефекту препарату полягає в його здатності перехоплювати вільні радикали і виводити їх із сфери реакції. Препарат легко проникає в клітини, тканини та рідини організму, проявляє свою активність як внутрішньоклітинне, так і позаклітинне, що сприяє ефективному лікуванню гелікобактерної інфекції [8].

Спосіб лікування ВХ дванадцятипалої кишки,

асоційованої з гелікобактерною інфекцією, здійснюють таким чином. Проводять комплексне обстеження пацієнта, а саме - клініко-лабораторні та інструментальні дослідження, зокрема езофагогастродуоденофіброскопію, визначення *Helicobacter pylori* двома способами (швидкий уреазний тест, імуноферментний аналіз), дослідження варіабельності серцевого ритму (BCP), езофагогастродуоденальний внутрішньопорожнинний рН-моніторинг. Після встановлення клінічного діагнозу призначають наступне лікування: 1 - дієтичне харчування; 2 - режим; 3 - медикаменти: Омепразол по 20,0мг двічі на добу, Амоксицилін по 1000,0мг двічі на добу, Флуренізид по 300,0мг двічі на добу (зранку та ввечері) диференційовано впродовж 14 днів.

Приклад 1. Пацієнтка А., 25 років, звернулася за консультацією на кафедру шпитальної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького зі скаргами на болі в епігастральній ділянці, які виникають натще і стихають після вживання їжі, печію, нудоту, періодичне блювання, зниження апетиту, різку загальну слабкість, підвищену дратівливість. З анамнезу відомо, що хворіє близько восьми років, відмічає загострення симптомів 2-3 рази на рік. Лікувалась неодноразово амбулаторно за місцем проживання з приводу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. Приймала антибіотики (кларитроміцин), антисекреторні препарати (інгібітори протонної помпи, блокери H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів).

З метою верифікації діагнозу була призначена низка обстежень. Під час езофагогастродуоденофіброскопії з біопсією виявлено виразку цибулини дванадцятипалої кишки діаметром 0,7см. Був проведений швидкий уреазний тест і діагностовано гелікобактерну інфекцію (URE-HP тест фірми Pliva - Lachema a.s., Чехія). Імуноферментним аналізом в крові виявлено підвищений титр сумарних анти-тіл (Ig G, Ig A, Ig M) до *Helicobacter pylori* (1:10). Езофагогастродуоденальним внутрішньопорожнинним рН-моніторингом встановлено підвищений рівень шлункової секреції. BCP характеризувалась напруженням нейро-гуморальної регуляції серцевої діяльності та зниженими адаптаційними резервами організму.

Встановлено кінцевий клінічний діагноз: Виразкова хвороба: ІБ стадія; Нр+; хронічна виразка цибулини дванадцятипалої кишки (середніх розмірів - до 0,7см), середньої важкості перебіг; з підвищеною кислототвірною функцією шлунка; фаза загострення; НТ І.

Призначено амбулаторне лікування: Омепразол по 20,0мг двічі на добу, Амоксицилін по 1000,0мг двічі на добу та Флуренізид по 300,0мг двічі на добу впродовж 14 днів. Під час лікування побічних реакцій не спостерігалось, потреби у відміні або корекції лікування не було.

Проведене комплексне лікування з включенням Флуренізида дало позитивні результати. Клінічне суб'єктивно і об'єктивно загальний стан пацієнта через місяць після проведеного лікування покращився, клінічні ознаки захворювання не спостерігались, скарг не було. Під час контрольної езофагогастродуоденофіброскопії з наступним проведенням швидкого уреазного тесту проявив

ураження гастродуоденальної зони та наявності гелікобактерної інфекції не було; за результатами імуноферментного аналізу титр сумарних антитіл зменшився до 1:5. Параметри ВСР значно покращились, структура спектру наближалась до норми, в регуляції серцевої діяльності переважала парасимпатична ланка вегетативної нервової системи. Диспансерне спостереження впродовж року рецидиву не виявило.

Приклад 2. Пацієнт М., 33 роки, звернувся за медичною консультацією на кафедру шпитальної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у зв'язку зі скаргами на інтенсивний біль в епігастральній ділянці, який посилюється переважно зранку та після вживання алкоголю, супроводжується нудотою, блюванням, зниженням апетиту, різкою загальною слабкістю. З анамнезу відомо, що хворіє близько одного року, коли вперше почав відмічати біль в епігастральній ділянці після приймання їжі. За медичною допомогою не звертався. Спадковість обтяжена по материнській лінії, яка хворіє виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Шкідливі звички - в помірних кількостях вживає алкоголь.

З метою верифікації діагнозу хворому було проведено комплексне обстеження. Езофагогастродуоденофіброскопічно з біопсією були виявлені ерозії дванадцятипалої кишки та антрального відділу шлунка, діаметром 0,2-0,5см. Швидкий уреазний тест - різко позитивний (URE-HP тест фірми Pliva - Lachema a.s., Чехія). Імуноферментним аналізом виявлено підвищений титр сумарних антитіл до *Helicobacter pylori* (1:20). За допомогою інтрагастральної рН-метрії встановлено значне посилення кислототвірної функції шлунка. ВСР свідчить про стійке напруження нейрорегуляторних процесів та надмірну активацію симпатичного відділу вегетативної нервової системи в регуляції серцевого ритму.

Встановлено кінцевий клінічний діагноз: Виразкова хвороба: ІА стадія; Нр+; хронічний ерозивний гастродуоденіт з наявністю множинних ерозій діаметром 0,2-0,5см; середньої важкості перебіг; з підвищеною кислототвірною функцією шлунка; фаза загострення; НТ І.

Призначено амбулаторне лікування: Омепразол по 20,0мг двічі на добу, Амоксицилін по 1000,0мг двічі на добу та Флуренізид по 300,0мг двічі на добу впродовж 14 днів.

Через місяць після проведеного лікування об'єктивний і суб'єктивний загальний стан пацієнта був оцінений як добрий. Під час контрольної езофагогастродуоденофіброскопії змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки не виявлено. Швидкий уреазний тест - негативний. Титр сумарних антитіл зменшився (1:5). Параметри

ВСР нормалізувались, в структурі спектру переважала парасимпатична нервова система в регуляції серцевого ритму.

Небажані побічні реакції під час приймання Флуренізиду не спостерігались, потреби у відміні препарату не виникало. Диспансерне спостереження впродовж року рецидиву не виявило.

Таким чином, запропонований спосіб лікування ВХ, асоційованої з *Helicobacter pylori* з використанням нового антибактерійного засобу Флуренізиду в лікувальному комплексі, забезпечує лікувальний ефект, є безпечним та доступним для пацієнтів.

Джерела інформації:

1. Передерій В.Г., Ткач С.М. Пептичні виразки гастродуоденальної зони: сучасні уявлення про причини виникнення, діагностику і лікування //Нова медицина. - 2003. - №6. - С.16-21.

2. Характеристика различных вариантов комплексного лечения язвенной болезни //М.А. Бутов, А.П. Алебастров, П.С. Кузнецов, Е.Ю. Карпова //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - №5. - С.31-34.

3. Метро Ф. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - №3. - С.71-79.

4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дахер Джордж М. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки //Сучасна гастроентерологія. - 2002. - №1. - С.49-52.

5. Юшук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммуни-тет при геликобактерной инфекции //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - №3. - С.37-43.

6. Эффективность и безопасность тройной терапии больных *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки //М.А. Ливзан, И.К. Предвечная, С.И. Мозговой, А.В. Кононов //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - №4. - С.25-29.

7. Пат. 53518 А, А61К31/435. Спосіб лікування пілоричного гелікобактеріозу у пацієнтів з розацеазною хворобою, системними та алергічними дерматозами //П.Є. Абрагамович, О.О. Абрагамович, Є.(О.)С. Абрагамович, Л.І. Петрух /UA/. - 2002075429; Заявл. 02.07.2002; Опубл. 15.01.2003, Бюл.№1.

8. Корда І.В., Петрух Л.І., Корда М.М. Антирадикальна й антиоксидантна активність N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду (флуренізиду) //Мед. хімія. - 2000. - Т.2, №2. - С.15-18.