



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36918 (13) A

(51) 6 A61K31/43, A61K31/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ, СПОЛУЧЕНОЇ З *HELICOBACTER PYLORI*

(21) 2000021090

(22) 24.02.2000

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Тіщенко Вікторія Вікторівна, Передерій Ольга  
Вячеславівна, Кляритьська Ірина Львівна(73) Національний медичний університет імені  
О.О. Богомольця

(57) Спосіб лікування виразкової хвороби, сполученої з *Helicobacter pylori*, що включає призначення антибактеріального препарату амоксициліну та інгібітора протонної помпи - пантопразолу, який відрізняється тим, що додатково призначають антибіотик азитроміцин (сумамед) у дозі 1000 мг один раз на день протягом 3 діб.

Винахід відноситься до медицини і може бути використаний в гастроентерології для лікування виразкової хвороби, сполученої з *Helicobacter pylori*.

Дослідженнями, проведеними в останні роки з'ясовано, що в етіопатогенезі виразкової хвороби важливу роль відіграє інфекційний фактор - *Helicobacter pylori*, який виявляється у слизовій оболонці у 90-100% хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та у 65% хворих на виразкову хворобу шлунку [1, 2].

З появою доказів патогенності бактерій *Helicobacter pylori* при виразковій хворобі суттєво змінилася терапевтична тактика цього захворювання, в наслідок чого були розроблені різноманітні стратегії лікування *Helicobacter pylori*-інфекції антибактеріальними препаратами [3]. Але ні один з вивчених антибіотиків не приводить до повної та стійкої елімінації *Helicobacter pylori*.

Неповний санаційний ефект антибіотиків пояснюється їх недостатньою стійкістю у різко кислому середовищі шлунку у хворих на виразкову хворобу, труднощами забезпечення високої концентрації на поверхні слизової оболонки [4, 9] та розвитком штамів *Helicobacter pylori*, резистентних до антибіотиків [5]. На теперішній час триває пошук нових антибактеріальних препаратів для елімінації *Helicobacter pylori*.

У зв'язку з цим наукові пошуки спрямовані на розробку нових комбінацій препаратів, які дозволяють зменшити частоту рецидивів виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, за рахунок більш високої ерадикації *Helicobacter pylori*.

Найближчим аналогом (прототипом) способу лікування виразкової хвороби асоційованої з *Helicobacter pylori* за винаходом є спосіб лікування блокатором протонної помпи омепразолом в ком-

бінації з амоксициліном та метронідазолом [6], згідно якої метронідазол призначається по 250 мг тричі на добу, амоксицилін по 1000 мг два рази на день та омепразол по 20 мг двічі на добу. Тривалість лікування досягала 14 днів.

У 84% була досягнута ерадикація *Helicobacter pylori*; побічна дія спостерігалася у 31% хворих.

Достатньо низький ефект прототипу способу лікування можливо пояснюється значною резистентністю *Helicobacter pylori* до вище згаданого препарату, яка на теперішній час у різних країнах, знаходиться на рівні 10-90% [7]. Такий високий рівень резистентності пов'язаний з широким використанням даного препарату в хірургії, гінекології, а також для лікування гельмінтозів. Треба відмітити, що у країнах Європи середній рівень резистентності *Helicobacter pylori* до метронідазолу достатньо швидко зростає та у 1996 році він досяг 50% [7, 8].

На жаль, використання цієї схеми лікування часто супроводжувалося побічною дією. Симптоми в більшості випадків виникали на другому тижні лікування. В середньому у 1/3 пацієнтів, які отримували цю терапію мали місце ті або інші прояви побічної дії, що спонукало хворих припинити лікування.

Задача, яка вирішується способом за винаходом, полягає у зменшенні частоти рецидивів виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки асоційованої з *Helicobacter pylori*, за рахунок комбінації двох антибіотиків - амоксициліну і азитроміцину, та блокатора протонної помпи - пантопразолу.

Технічний результат, що досягається, буде полягати у підвищенні частоти ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих на виразкову хворобу.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування виразкової хвороби асоційованої з *Helicobacter pylori*, яка включає призначення традиційної терапії у вигляді антибактеріального препарату амоксициліну та інгібітора протонної помпи - пантопразолу, згідно з винаходом, замість метронідазолу призначають антибіотик - азитроміцин (Сумамед®) у дозі 1000 мг один раз на день протягом 3 діб.

Ознаками, котрі відрізняють спосіб лікування виразкової хвороби асоційованої з *Helicobacter pylori* за винаходом від способу-прототипу, є використання азитроміцину, який швидко розповсюджується в організмі та досягає високих концентрацій у тканинах. Він має тривалий період полурозпаду (приблизно 68 годин), з повільнішим виділенням з тканин, що дозволяє приймати препарат один раз на добу та скорочує тривалість лікування. Азитроміцин - перший член нової макролідної категорії названої азалідами, має високу *in vitro* активність проти *Helicobacter pylori*; існує також доказ, що цей антибіотик досягає високої концентрації у тканині шлунку та ефективних концентрацій у шлунковому соку [10]. Високі рівні препарату, які оберігаються у тканині шлунку до 120 годин, після прийому однієї дози, дуже важливі, тому що завдяки цьому відбувається постійна доставка препарату до шлункових ямок, які є середовищем існування *Helicobacter pylori*, тому що азитроміцин підвищує частоту ерадикації цієї бактерії [11].

Також у способі за винаходом ми використовуємо замість омепразолу пантопразол (Контролок®), який має переваги над останнім, а саме - має більш низьке споріднення до печінкової цитохром Р450 ферментативної системи, не впливає на її активність [12].

За літературними даними, в Україні такий підхід до лікування виразкової хвороби, асоційованої з *Helicobacter pylori*, ще не відомий.

Спосіб здійснюється наступним чином: на фоні традиційної терапії у вигляді антибактеріального препарату амоксициліну по 1000 мг під час їжі двічі на день (через 12 годин) та пантопразолу по 40 мг за 40 хвилин до їжі двічі на добу, ці препарати хворі приймали щоденно протягом 7-10 діб, з урахуванням динаміки клінічних, інструментальних, лабораторних показників, а також щоденно протягом перших трьох діб пацієнтам призначали азитроміцин по 1000 мг під час їжі один раз на добу. Таким чином, антихелікобактерна терапія складала 7-10 днів. На основі аналізу клініко-лабораторних даних встановлено, що застосування препарату в дозах менших за 1000 мг зменшувало частоту ерадикації *Helicobacter pylori*, а збільшення дози 1000 мг не покращило антихелікобактерного ефекту, що сприяло розвитку побічних реакцій потребуючих негайного припинення лікування. Контроль ефективності проведеного лікування здійснюється на основі клініко-лабораторних, ендоскопічних даних та даних швидкого уреазного та дихального <sup>13</sup>С сечовинного тесту, гістологічного дослідження біоптату слизової оболонки шлунку, а надалі протягом року - клінічне спостереження з виконанням дихального <sup>13</sup>С сечовинного тесту через 6, 12 місяців після ерадикації *Helicobacter pylori*.

Конкретний приклад застосування

Хворий Г. (історія хвороби № 649) з діагнозом: виразкова хвороба у фазі загострення, активна виразка цибулини дванадцятипалої кишки (передня стінка 0,5х0,6 см, задня стінка 0,5х0,6 см). Уреазна активність біоптату різко позитивна. Позитивний дихальний <sup>13</sup>С сечовинний тест DOB-18,3‰. При мікроскопічному дослідженні мазків-відбитків біоптатів слизової оболонки шлунку виявлено сильне обсіювання її *Helicobacter pylori* (по Л. І. Аруїну). Призначене лікування включало 7-денний курс блокатора протонної помпи - пантопразолу (Контролок®) за 40 хвилин до їжі, по 40 мг двічі на день, а також напівсинтетичного пеніцилінового антибіотика амоксициліну по 1000 мг. двічі на день під час їжі та макролідного антибіотика азитроміцину (Сумамед®) у дозі 1000мг один раз на день протягом 3 діб.

Позитивна динаміка спостерігалася на 4 добу прийому терапії: перестали турбувати "голодні" та нічні болі у епігастральній ділянці. Контроль біохімічних показників крові (білірубін, АЛТ, АСТ, тимолової проби) проводили до лікування та відразу після закінчення: ніяких відхилень від норми не спостерігали. Тривалість амбулаторного антихелікобактерного лікування складала 7 днів. Через 4 тижні після ерадикаційної терапії було проведено ендоскопічне дослідження та взята біопсія з антрального відділу шлунку для проведення гістологічного дослідження, провели дихальний <sup>13</sup>С сечовинний тест отримані результати показали, що виразка загоєна і при гістологічному дослідженні *Helicobacter pylori* у слизовій оболонці шлунку не було виявлено та дихальний тест був негативний. Після закінчення лікування на протязі 12 місяців рецидивів виразкової хвороби та хелікобактерної інфекції не було.

У клініці кафедри факультетської терапії № 1 Національного медичного університету (Клінічна лікарня № 18. бул. Т.Шевченка, 17) було проліковано способом за винаходом 30 хворих з діагнозом: виразкова хвороба цибулини дванадцятипалої кишки, асоційована з *Helicobacter pylori*, легкої або середньої тяжкості, у стадіях загострення та ремісії, без ускладнень, підтвердженим анамnestичними, клініко-лабораторними, ендоскопічними даними та результатами швидкого уреазного та дихального <sup>13</sup>С сечовинного тестів.

В результаті проведеного лікування у 91% випадків спостерігалась ерадикація *Helicobacter pylori*, побічну дію відмічали 5,5% пацієнтів, які не потребували відміни призначеної терапії, протягом року у 4% хворих було відмічено загострення виразкової хвороби, при обстеженні яких знову було виявлено загострення виразкової хвороби, при обстеженні яких знову було виявлено *Helicobacter pylori*, тобто спостерігалась реінфекція.

Таким чином, спосіб лікування виразкової хвороби, асоційованої з *Helicobacter pylori*, за винаходом забезпечує більшу частоту ерадикації та безпечність терапії.

Запропонований спосіб лікування виразкової хвороби, асоційованої з *Helicobacter pylori*, відрізняється від загальновизнаних застосуванням антибіотика - азитроміцину першого члену нової макролідної категорії названої азалідами у комплексі з традиційною терапією (антибіотиком і блокатором протонної помпи). Амоксицилін (Флемоксин Солю-

таб®) призначали по 1000 мг під час їжі двічі на день (через 12 годин); пантопразол (Контролок®) по 40 мг за 40 хвилин до їжі двічі на добу (через 12 годин), ці препарати хворі приймали щоденно протягом 7-10 діб, а також щоденно на протязі перших трьох діб пацієнтам призначали азитроміцин по 1000 мг (Сумамед®) під час їжі один раз на день. Спосіб був апробований у клініці кафедри факультетської терапії № 1 Національного медичного університету. В результаті проведеного лікування 30 хворих на виразкову хворобу шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helicobacter pylori* (легкої або середньої тяжкості), частота ерадикації склала 91%, побічна дія 5,5%, число загострень протягом року склало 3%. Спосіб може бути рекомендованим для широкого використання у клінічній практиці.

#### Джерела інформації

1. Kuipers E., Thijs J., Festen H. // *Aliment. Phannacol. Ther.*, 1995, v. 9 (Suppl. 2), p. 59-69.
2. Pension J. // *Aliment. Phannacol. Ther.*, 1996, v. 10, p. 469-486.
3. Walsh J.H. et al. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in Management of Peptic Ulcer Disease. *N Engl J. Med.*, 1995; 12: 984-90.
4. Лапина Т.Л., Мягкова Л.П., Складанская О.А., Секамова С.М. Антибактериальные средства в лечении обострения язвенной болезни // *Materia Medica.* - 1995. - № 3. - С. 43-54.
5. Опыт изучения антибиотикорезистентных российских штаммов *Helicobacter pylori* / Л.В. Кудрявцева: Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. 27-28 мая 1999 г. - Новгород. - С. 11-14.
6. Рысс Е.С., Звартау Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни. - М., 1998. - С. 14.
7. Lee A., Megraud F., *Helicobacter pylori*: techniques for clinical diagnosis and basic research, 1996, p. 20-21.
8. Megraud F, Cayla R, Bouchar S, Damaillac Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to macrolides and nitroimidazole compounds at national level (abstract). *Am J Gastroenterol*, 1994, 89, 1368.
9. Логинов Ф.С., Ильенко Ф.Ф., Городинская В.С. Комбинированная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с хеликобактериозом // *Росс. журнал гастроэнт., гепатол., колопрокт.* - 1995. - № 1. - С. 45-48.
10. Hamson J.D. et al. Azitromycin Levels in Plasma and Gastric Tissue, Juice and Mucus. *Eur. J.Clin. Microbiol. Infect. Dis*: 1991, 10, 862-864.
11. Fould G., Johnson R.B. Selection of dose Regimens of azitromycin // *Journal ofAntimicrobial Chemotherapy*, 1993, 31 (supp. E), 39-50.
12. Irvin M. Modlin. From Prout to the Proton Pump, Hamburg, 1998, p. 24-30.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---