



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38252 (13) A

(51) 7 A61K31/43

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З *HELICOBACTER PYLORI*

(21) 2000063427

(22) 12.06.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Клярницька Ірина Львівна, Швець Наталія Іванівна

(73) Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

(57) Спосіб лікування виразкової хвороби, асоційованої з *Helicobacter pylori*, який включає застосування інгібітора протонної помпи з одночасним

використанням двох антибактеріальних препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково призначають препарат дріжджової рибонуклеїнової кислоти - нуклеїнат натрію, а в якості одного із антибактеріальних препаратів використовують кларитроміцин за такою схемою: контролок 40 мг один раз на день + амоксицилін 500 мг два рази на день + кларитроміцин 250 мг два рази на день курсом 7 днів і нуклеїнат натрію 0,5 г три рази на день курсом 21 день.

Винахід стосується медицини, а саме, гастроентерології, і може бути використаний для лікування виразкової хвороби.

За прототип обрано спосіб лікування виразкової хвороби, асоційованої з *Helicobacter pylori* (НР) (Рысс Е.С., Звартау Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни. - Санкт-Петербург, 1998. - 252 с.), який включає лікування інгібітором протонної помпи омепразолом в комбінації з амоксициліном і метронідазолом. Метронідазол призначається по 250 мг 3 рази на день, амоксицилін по 100 мг 2 рази на день та омепразол 20 мг 2 рази на день протягом 7 - 14 днів.

Ознаками, які співпадають з суттєвими ознаками способу, що пропонується, є застосування інгібітора протонної помпи з одночасним використанням двох антибактеріальних препаратів.

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

Причинами, що перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату, є низька ефективність лікування з-за резистентності НР-інфекції до метронідазолу, яка досягає 10 - 90% в різних країнах (Кудрявцева Л.В. Опыт изучения антибиотикорезистентных российских штаммов *Helicobacter pylori*: Матер. 7-ой сес. Рос. группы по изучению *Helicobacter pylori*. - Нижний Новгород, 1998. - с. 11-14), що пояснюється широким використанням метронідазолу в гінекології, хірургії, для лікування кишкових інфекцій, а також в результаті тривалого використання його в гастроентерології в лікуванні виразкової хвороби, гастритів в якості

монотерапії, а використання цієї схеми лікування супроводжується побічними ефектами у 1/3 пацієнтів, які часто призводять до відмови від терапії.

В основу винаходу поставлена задача вдосконалення способу лікування виразкової хвороби, асоційованої з *Helicobacter pylori* шляхом заміни одного із антибактеріальних препаратів на інший, який має більш високу *in vitro* активність проти *Helicobacter pylori*, і додаткового введення в лікувальний комплекс препарату дріжджової рибонуклеїнової кислоти, що дозволяє досягти очікуваний технічний результат при використанні винаходу.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі, який включає застосування інгібітора протонної помпи з одночасним використанням двох антибактеріальних препаратів, згідно з винаходом, додатково призначають препарат дріжджової рибонуклеїнової кислоти - нуклеїнат натрію, а в якості одного із антибактеріальних препаратів використовують кларитроміцин за такою схемою: контролок 40 мг один раз на день + амоксицилін 500 мг два рази на день + кларитроміцин 250 мг два рази на день курсом 7 днів і нуклеїнат натрію 0,5 г три рази на день курсом 21 день.

Між сукупністю суттєвих ознак запропонованого винаходу та очікуваним технічним результатом, проявляється такий причинно-наслідковий зв'язок: застосування замість метронідазолу іншого антибактеріального препарату - кларитроміцину, оскільки до нього низька первинна резистентність НР: 5 - 15%, а також цей антибіотик досягає високої концентрації у тканині шлунку та ефективних концентрацій у шлунковому соку, дозволяє приймати

(19) UA (11) 38252 (13) A

препарат два рази на день, що скорочує тривалість лікування і забезпечує більшу частоту ерадикації терапії, а додаткове включення в комплекс лікування нуклеїнату натрію, препарату дріжджової рибонуклеїнової кислоти, який наділений імуномодулюючими, вираженими техіфілаксічними, детоксикуючими, білковостимулюючими і регенераторними властивостями, дозволяє знизити дози препаратів, які у запропонованому способі нижчі, ніж в прототипі, завдяки чому вдається знизити побічні ефекти, а також зменшити витрати на придбання дорогих ліків, що робить запропоновану схему лікування економічно вигідною.

Запропонований спосіб заключається в наступному.

Після встановлення діагнозу хворому після проведення ендоскопічного дослідження шлунково-кишкового тракту з підтвердженням НР-інфекції за допомогою 13С сечовинного дихального тесту призначають потрійну терапію з включенням нуклеїнату натрію за наступною схемою: контролок (пантопрозол) 40 мг один раз на день + амоксицилін 500 мг два рази на день + кларитроміцин 250 мг два рази на день + нуклеїнат натрію (виробництва Японія) 0,5 г три рази на день (добова доза 1,5 - 2 г). Режим призначали на 7 днів, а прийом нуклеїнату натрію продовжуємо 21 день.

Контроль за ерадикацією здійснюють за допомогою 13С сечовинного дихального тесту через 4 - 6 тижнів, якщо ерадикація підтверджується, то виразку вважають зарубцьованою і необхідності в контрольній ендоскопії немає, що дозволяє знизити травматичність повторної процедури ендоскопії, дозволяє уникнути реінфекції.

Нуклеїнат натрію, який застосовується в схемі лікування, - продукт гідролізу дріжджових клітин, наділений імуномодулюючими, вираженими тахіфілаксічними, детоксикуючими, білковостимулюючими і регенераторними властивостями. Точки прикладення та альтернативні ефекти нуклеїнату натрію - стовбурові клітини, В-клітини, Т-клітини, К-НК-клітини, КІП, імуноглобуліни, кооперація, метаболізм (Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. - Киев: Здоров'я, 1995. - 211 с.). Патогенетичним обґрунтуванням дієвості нуклеїнату натрію при хронічному гастриті є стимуляція синтезу рибонуклеїнової кислоти (РНК), яка веде до покращення диференціювання клітин і репаративних процесів. Дріжджова РНК зменшує або відновлює характерні для цих станів дисгенераторно-дистрофічні процеси, покращує репаративні процеси в слизовій оболонці, стимулює слизоутворення та функцію кори надниркових залоз.

Препарат дріжджової РНК прискорює загоєвання експериментальних гістамінових виразок у шлунку, а попереднє його введення попереджає їх виникнення. Призначення нуклеїнату натрію хворим з виразковими ураженнями гастродуоденальної зони нормалізує рівень нуклеотидів РНК в сироватці крові, показники клітинного імунітету, збільшує деякі захисні чинники, прискорює загоєвання виразок.

Було вивчено вплив нуклеїнату натрію на деякі чинники, такі як об'єм секреції, концентрацію вільної соляної кислоти, пепсину, білка та вуглеводів

слизу, а також ступінь регенерації покривно-язмочного епітелію. Кількість захисних чинників достовірно збільшилася, наприклад, вміст білка, гексозамінов, фукози, сіалових кислот.

Встановлено, що нуклеїнат натрію діє на кислотнотворюючу функцію шлунка по-різному, залежно від вихідного стану її показників. При понижень кислотності достовірно збільшилася концентрація соляної кислоти, при нормальній - залишалась без змін, а при високій - дещо знижувалася. Під впливом екзогенної РНК нормалізується проліферація та диференціювання клітин поверхневого епітелію.

Також в запропонованому способі ми використовуємо замість омепразолу - пантопрозол, який має переваги над останнім, а саме впливає меншою мірою на систему цитохром Р450 ферментативної системи печінки, ніж омепразол і лансопрозол.

Конкретний приклад застосування

Хвора Ф., історія хвороби № 1176, з діагнозом: виразкова хвороба у фазі загострення, активна виразка дванадцятипалої кишки (0,8 x 0,4 см). Уреазна активність біоптату різко позитивна. Позитивний 13С-дихальний сечовинний тест (13С-UBT) - 25,5%. При мікроскопічному дослідженні мазків-відбитків слизової оболонки шлунка виявлено виражене обсіменіння *Helicobacter pylori* (за Аруїним Л.І.). Призначено лікування: інгібітор протонної помпи - контролок - 40 мг 1 раз на день вранці за 40 хв. до їди, амоксицилін - антибіотик напівсинтетичний пеніцилінового ряду по 500 мг 2 рази на день після їди, кларитроміцин - антибіотик із групи еритроміцинів по 250 мг 2 рази на день після їди і препарат дріжджової РНК - нуклеїнат натрію по 0,5 г 3 рази на день перед їдою протягом 21 дня. Курс лікування 7 днів.

Позитивна динаміка відмічена на третій день прийому терапії: зникли "голодний" і нічний біль в епігастральній зоні. Контроль клінічних і біохімічних показників крові: загальний аналіз крові, білірубін, печінкові трансмінази, тимолова проба, проводили до і після лікування. Відхилень від норми не зафіксовано. Через 4 тижні після завершення курсу лікування було проведено ендоскопічне дослідження з біопсією із антрального відділу шлунка для гістологічного аналізу і 13С-UBT. Результати обстеження показали, що виразка зарубцьовалася, при гістологічному дослідженні НР в слизовій шлунка не виявлено і 13С-UBT - негативний. При спостереженні протягом 12 місяців рецидиву виразкової хвороби і НР-інфекції не було.

В клініці кафедри внутрішніх хвороб Кримського державного медичного університету і в клініці кафедри факультетської терапії № 1 Національного медичного університету було проліковано запропонованим способом 30 хворих з діагнозом: виразкова хвороба луковиці дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori* легкого або середнього ступеня тяжкості, в стадії загострення, без ускладнень, яка підтверджена анамнестично, клініко-лабораторними, ендоскопічними даними і результатами швидкого уреазного тесту 13С-UBT.

В таблиці наведена порівняльна характеристика показників схем лікування прототипу та запропонованого способу.

Таблиця

Спосіб лікування	Кількість хворих	Рубцювання	Ерадикація	Побічні ефекти
Схема лікування за прото-типом	150	139/150 (92,7%)	71/150 (47,3%)	45/150 (30%)
Запропонована схема лікування	30	29/30 (96,7%)	29/30 (96,7%)	2/30 (6,7%)

Додаткове призначення нуклеїнату натрію до потрійної терапії приводило до того, що через 1 рік в цій групі підтримувався вищий рівень ерадикації 85% проти 49,3% в групі 1, ($p < 0,001$), і рецидиви виразки мали місце у 7,5% пацієнтів в групі 2, в порівнянні з групою 1 без нуклеїнату натрію, де рецидиви зареєстровані у 50,7% пацієнтів.

Застосування нуклеїнату натрію в поєднанні з потрійним режимом веде до оптимізації ерадикації НР-інфекції, до більш стійкого підтримування стану ерадикації та мінімальному числу рецидивів у пацієнтів з виразковою хворобою луковиці дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori*, скорочує до мінімуму побічні ефекти і переборює резистентність до антибактеріальної терапії. Потрійний режим в комплексі з

препаратом дріжджової РНК можна застосувати в якості терапії 1-ї лінії у пацієнтів НР-асоційованої виразкової хвороби, а також у випадку невдачі стандартної терапії з метою переборювання резистентності до антибіотиків та уникнення або для зведення до мінімуму побічних ефектів, тобто в якості 2-ї лінії терапії у пацієнтів.

Запропонований спосіб лікування виразкової хвороби, асоційованої з *Helicobacter pylori*, веде до підвищення ефективності лікування: підвищується рівень ерадикації НР-інфекції, зменшується число побічних ефектів, знижуються дози антибактеріальних препаратів, які входять в схему, що веде за собою ще й економічну вигоду, знижується число рецидивів виразкової хвороби протягом року. Спосіб може бути рекомендованим для широкого використання у клінічній практиці.

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 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

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