



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15742 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 36/00
A61K 31/42

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ

1

(21) u200600395
(22) 16.01.2006
(24) 17.07.2006
(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.
(72) Губергриц Наталя Борисівна, Прилуцька Ольга
Олександрівна
(73) Губергриц Наталя Борисівна, Прилуцька Ольга
Олександрівна

2

(57) Спосіб лікування хелікобактеріозу, що вклю-
чає пероральний прийом препарату "Орністат" по
одній дозі двічі на день впродовж семи днів, який
відрізняється тим, що додатково призначають
препарат "Тіоктацид" перорально по 600 мг один
раз на добу за півгодини до сніданку впродовж 2-4
тижнів.

Корисна модель належить до медицини, точні-
ше до гастроентерології, і може бути використа-
на для лікування хворих на хронічні захворювання
шлунково-кишкового тракту, що перебігають на тлі
хелікобактеріозу (ХБ).

Хронічні захворювання шлунково-кишкового
тракту, зокрема ерозивні, виразкові чи запальні
захворювання шлунка, 12-палої кишки, запалення
підшлункової залози, ховчного міхура чи жовчних
шляхів, посідають одне з провідних місць в сучас-
ній гастроентерології. В останні роки намітилась
тенденція зростання поширеності ерозивно-
виразкових захворювань шлунка та 12-палої кишки
до 10-25%. Це пов'язано з порушеннями функціо-
нально-морфологічного стану та інфікованістю
Helicobacter pylori (Hr) слизової оболонки шлунка.
Доведено, що Hr може не викликати хворобливих
змін слизової оболонки шлунка, проте він є основ-
ним етіологічним фактором гастриту та виразкової
хвороби. Більш ніж 90% хронічних гастритів є хелі-
кобактерними. В середньому 70-90% випадків ви-
разкових захворювань шлунка та 90-100% випад-
ків виразкової хвороби 12-палої кишки асоційовані
з Hr. Окрім того, Hr є однією з причин раку шлунка
(60-70% випадків), а також ініціює розвиток полі-
поподібних утворень слизової оболонки шлунка.

За заключенням Міжнародного Агентства по
вивченню рака (IARC) Hr є канцерогеном I катего-
рії для людини. Доведено, що в разі ерадикації Hr,
рак шлунка може бути попереджено у 462-609 тис.
людей на рік [В.Т. Ивашкин, В.А. Исаков, Т.Л. Ла-
пина. Какие рекомендации по лечению заболева-

ний, ассоциированных с *H. pylori*, нужны в России?
/ Анализ основных положений Маастрихтского
соглашения-2. - М.: РГА, 2000.-Т.4, №1. - С.20-24.].

Сучасну клініку не влаштовує локалістичний
підхід в рішенні проблем хелікобактеріозу. Тому
пошук ефективного комплексного лікування даної
інфекції є важливою науковою та практичною за-
дачею.

Відомий спосіб лікування хелікобактеріозу [Ко-
рнєєв Борис Іванович. Особливості діагностики і
фармакотерапії хронічного безкам'яного холецист-
иту у зв'язку з порушеннями функціонально-
морфологічного стану та інфікованістю
Helicobacter pylori слизової оболонки шлунка /
Дис.... к.мед.н. -Вінниця, 1998.-С. 43-44], який
включає прийом препаратів „Квамател” (14 днів),
„Амоксицилін” (14 днів), „Де-нол” (30 днів), „Метро-
нідазол” (14 днів) в рекомендованих дозах.

Недоліком відомого способу-прототипу є не-
достатня ефективність терапії (срадикація складає
23,3%).

Причиною недостатньої ефективності відомого
способу є відсутність протизапальної терапії, сла-
бке зниження шлункової секреції „Квамателом”,
резистентність штамів Hr до лікувального компле-
ксу „Амоксицилін” - „Де-нол” - „Метронідазол”.

Відомий обраний за прототип спосіб лікування
хелікобактеріозу, ерадикація за яким складає 90%
і який включає пероральний прийом препарату
комплексної дії „Орністат” в рекомендованих дозах
і режимах [Н.Б. Губергриц, О.А. Прилуцкая. Клини-
ко-патогенетические особенности и лечение гаст-

(13) U

(11) 15742

(19) UA

ро-дуоденальної патології, асоційованої з різними штаммами *Helicobacter pylori*. // Сучасна гастроентерологія. -2005.- Т.21, №1. - С.19-30].

Недоліком відомого способу-прототипу є недостатня ефективність терапії хелікобактеріозу.

Причиною недостатньої ефективності відомого способу є відсутність цілковитої ерадикації хелікобактеріозу, оскільки не всі відомі штами *H.p.* проявляють однакову чутливість до антибактеріальної дії препарату „Орністат”. За відомим способом ерадикація *H.p.* відбувається на 90%. Неліквідовані 10% бактерій після закінчення курсу лікування за відомим способом відновлюють обсіменіння шлунково-кишкового тракту, і хвороба починає новий оберт.

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі лікування хелікобактеріозу шляхом додаткового введення нового препарату забезпечити підвищення повноти ерадикації *H.p.* При цьому ефективність способу, що заявляється, складає 98,3%, а відомого способу - 90%.

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб лікування хелікобактеріозу шляхом перорального прийому препарату „Орністат” по одній дозі в продовж семи днів.

Новим в запропонованому рішенні є те, що додатково призначають препарат „Тіоктацид” перорально по 600 мг один раз на добу за півгодини до сніданку впродовж 2-4 тижнів.

Між сукупністю ознак корисної моделі і технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причино-наслідковий зв'язок.

Останніми науковими дослідженнями доведено [В.Г. Передерий, В.В. Чернявський. Как вылечить гастрит, язвенную болезнь желудка, 12-перстной кишки и предупредить рак желудка? - Луганск: Ред.-изд. Отдел ОАО «Луганская областная типография», 2005.-С.196-7], що для ерадикації *H.p.* необхідна дія двох ефективних щодо неї антибіотиків, протизапальних засобів та інгібітора протонної помпи (ІПП).

Застосовуваний згідно з відомим способом засіб комплексної дії „Орністат” включає 500мг антибіотика „Кларитроміцин”, 500мг протизапального засобу - нітроїмідазолу „Орнідазол” та 20мг ІПП „Рабепразол”. ІПП в даному складі проявляє потужну антисекреторну та деяку антихелікобактерну активність. Вивчення активності „Рабепразолу” *in vitro* щодо 133 штамів *H.p.* показало, що він проявляє синергізм з „Кларитроміцином” та препаратами імідазолу [Y. Kawakami et al. // Antimicrob. Agents Chemother. - 2000. - Vol.44, №2.-P.458-61].

Відомий спосіб-прототип здійснює ерадикацію хелікобактеріозу тільки на 90%, оскільки не всі відомі штами *H.p.* проявляють однакову чутливість до антибактеріальної дії препарату „Орністат”. Неліквідовані 10% бактерій після закінчення курсу лікування за відомим способом відновлюють обсі-

меніння шлунково-кишкового тракту, і хвороба розвивається далі.

Застосовуваний згідно зі способом, що заявляється, засіб „Тіоктацид” (Asia Medica A.G., ФРН) є ендogenous антиоксидантом, що зв'язує вільні радикали. Основа „Тіоктациду” - тіоктова (α -ліпоєва) кислота бере участь у мітохондріальному обміні речовин в біологічній клітині, виконує функцію кое-нзиму в комплексі перетворення речовин з виразною антиоксидантною дією [Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФарм-Сервис, 2004. - С. Б-846]. Тіоктова кислота сприяє усуненню негативних побічних ефектів багатьох лікарських засобів, проявляє гепатопротекторну дію та пригнічує синтез монооксиду азоту (NO), на відміну від інших антиоксидантів (глутатіон, N-ацетилцистеїн), які посилюють вироблення NO [Н.Ю. Ивашкина, Ю.О. Шульпекова, В.Т. Ивашкин. Всё ли мы знаем о лечебных возможностях антиоксидантов? / РМЖ - 2000. - Т.8, №4]. При введенні в лікувальний комплекс за способом, що заявляється, препарату „Тіоктацид” терапія переносилась хворими без будь-якого прояву негативних побічних реакцій завдяки зниженню рівня метаболітів NO. Клінічні дослідження показали також і прояв неочікуваного ефекту „Тіоктациду” - посилення антибактеріальної дії „Орністату”. Механізм цього впливу невідомий.

В клініці були обстежені 120 хворих з хелікобактеріозом. Серед обстежених були 24 жінки та 96 чоловіків у віці від 28 до 62 років. Хворих розділили на 2 групи по 60 чоловік: основну та порівняння. Групу основну лікували за способом, що заявляється, а групу порівняння - за відомим способом-прототипом. Всі хворі мали порівнювану тривалість захворювання. Контрольну групу склали 30 здорових (волонтерів). Обстеження проводили за відомими, прийнятими в гастроентерології методами [Барановський А.Ю. Реабилитация гастроэнтерологических больных в работе терапевта и семейного врача. - С-Пб.: Фолиант, 2001. - С.259-308]. В гастроентерологічній клініці піддослідним провели ^{13}C -дихальний тест (на наявність хелікобактеріозу) та перевірили рівень метаболітів NO в перший день лікування та через місяць після його закінчення. ^{13}C -дихальний тест виконували на інфрачервоному аналізаторі марки "IRIS", ФРН. Для визначення в крові рівня стабільних метаболітів NO - нітратів/нітритів використовували набори для аналізу фірми R&D Systems (США). Проводили реакцію відновлення нітратів до нітритів, а потім реакцію Гриса. Результати оцінювали за фотокolorиметричним способом по абсорбції при довжині хвилі 540-570нм. У здорових рівень метаболітів NO в крові складав $44,2 \pm 3,5$ мкмоль/л, а носіями *H.p.* були 60% здорових. Результати досліджень занесено до таблиці.

Результати дослідження ефективності способу, що заявляється, та відомого способу лікування хелікобактеріозу.

Таблиця

Показник	Заявлений спосіб		Відомий спосіб		Здорові
	Основна група (n=60)		Група порівняння (n=60)		Контрольна група (n=30)
	до лікування	після лікування*	до лікування	після лікування*	
Рівень нітратів/нітритів в крові, мкмоль/л	55,3±2,6	43,8±3,2	54,7±2,5	47,2±2,2	44,2±3,5
Відсутня ерадикація Нр, у чол. (%)	60(100)	1(1,7)**	60(100)	6(10)	18(60)

Примітка:

* - тестування виконували через місяць після закінчення курсу терапії

** - у одного хворого виявлено штам babA

Дослідження показали (див. Табл.), що лікування хелікобактеріозу за способом, що заявляється, ефективніше, ніж за відомим способом. Частота ерадикації Нр складає за способом, що заявляється, 98,3%, а за відомим - 90%. Це свідчить про посилення антибактеріальної дії „Орністату” присутністю в лікувальному комплексі „Тіоктациду”, адже порівняно з відомим способом в терапію за способом, що заявляється, ні новий додатковий антибіотик не вводився, ні доза „Орністату” не збільшувалась. Рівень метаболітів NO (нітратів/нітритів) в крові у хворих, які лікувались за способом, що заявляється, знизився до рівня здорових, а у хворих, що лікувались за відомим способом, він вищий за норму. Реалізація способу, що заявляється, сприяє досягненню швидкого клінічного ефекту, підвищенню внутрішньошлункового рівня рН, довготривалому утриманню його на досягнутому рівні для заживлення виразок та ерозій, коригуванню рівня метаболітів NO в крові у хворих.

Спосіб лікування хворих на хелікобактеріоз, що заявляється, реалізують наступним чином. Після встановлення діагнозу хворому на хелікобактеріоз призначають пероральний прийом препаратів: „Орністат” (MILLI, Великобританія) по одній дозі двічі на день впродовж семи днів та „Тіоктацид” (Asia Medica A.G., ФРН) по 600мг один раз на добу за півгодини до сніданку впродовж 2-4 тижнів.

Наводимо конкретні приклади реалізації способу лікування хворих на хелікобактеріоз, що заявляється, та відомого.

Приклад 1. Хворий С., 52 років, поступив до гастроентерологічної клініки зі скаргами на біль в епігастрії натщесерце і вночі, печію, погіршення стану здоров'я весною та восени. В гастроентерологічній клініці хворому С. провели дослідження за методом фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) та виконали ¹³С-дихальний тест. За результатами ФГДС (фіброендоскоп "OLIMPUS GIF Q 10", Японія) виявлена виразка цибулини 12-палої кишки. Результат ¹³С-дихального тесту на обмінення Нр: ++++. За методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням наборів Хелікопол II (Літех, РФ) установили I серотип штамів Нр (sagA+, vac+), генотип babA. Внутрішньошлунковий рівень рН виміряли апаратом ІКШ-2 (Медприбор, Вінниця): рН=0,9 (гіперацидність). Рівень метаболітів NO

(нітратів/нітритів) в крові у хворого С., встановлений з використанням наборів для аналізу фірми R&D Systems (США), відповідав 58,3мкмоль/л. Діагноз хворого С., встановлений в клініці: виразка цибулини 12-палої кишки в стадії загострення, хелікобактеріоз. Хворого С. лікували за відомим способом-прототипом. Через місяць після закінчення курсу терапії скарги на біль та печію зберегались. Хворому виконали контрольні ФГДС, ¹³С-дихальний тест, ПЛР, рН-метрію, тест на метаболіти NO. За контрольними даними ФГДС набряки та гіперемія слизової оболонки шлунка зменшились, але виразка цибулини 12-палої кишки не зникла. ¹³С-дихальний тест на обмінення Нр показав: ++. За результатами контрольної ПЛР присутні штами Нр I серотипу (sagA+ та vac+), генотип babA. За даними контрольної рН-метрії): рН=1,2 (гіперацидність). Контрольний тест на метаболіти NO показав 57,8мкмоль/л. Отже стан здоров'я хворого С. дещо поліпшився, але діагноз залишився таким, як до лікування: виразка цибулини 12-палої кишки в стадії загострення, хелікобактеріоз.

Приклад 2. Хворий Ю., 48 років, поступив до гастроентерологічної клініки зі скаргами на біль в епігастрії натще, вночі, печію, погіршення стану здоров'я весною та восени. В гастроентерологічній клініці хворому Ю. провели дослідження за прикладом 1. Результати досліджень: ФГДС - виявлена виразка цибулини 12-палої кишки; ¹³С-дихальний тест - обмінення Нр ++++; ПЛР -1 серотип штамів Нр (sagA+ та vac+), генотип babA; рН=1,0; рівень метаболітів NO-57,9мкмоль/л. Діагноз хворого Ю., встановлений в клініці: виразка цибулини 12-палої кишки в стадії загострення, хелікобактеріоз. Хворого Ю. лікували за способом, що заявляється. Йому призначили пероральний прийом препаратів: „Орністат” (MILLI, Великобританія) по одній дозі двічі на день впродовж семи днів та „Тіоктацид” (Asia Medica A.G., ФРН) по 600 мг один раз на добу за півгодини до сніданку впродовж 3 тижнів. Через місяць після закінчення курсу терапії скарги на біль та печію зникли. Хворому виконали контрольні ФГДС, ¹³С-дихальний тест, ПЛР, рН-метрію, тест на метаболіти NO. За контрольними даними ФГДС на місці виразкового дефекту цибулини 12-палої кишки сформувався рубець. ¹³С-дихальний тест на обмінення Нр показав: - (мінус). За результатами контрольної

ПЛР штами Нр не виявлені. За даними контрольної рН-метрії: рН=1,9 (нормацидність). Контрольний тест на метаболіти NO показав 42,8мкмоль/л. У хворого Ю. скарги на стан здоров'я відсутні.

Впродовж наступних 6 місяців пацієнт дотримуввся рекомендацій лікаря щодо режиму харчування та дієти. Скарг не пред'являв.