



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38571 (13) A

(51) 7 A61K31/196, A61K31/557

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ, ІНДУКОВАНИХ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

(21) 2000074518

(22) 27.07.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Свінціцький Анатолій Станіславович, Пузано-  
ва Ольга Геннадіївна(73) Національний медичний університет ім. .О.О.  
Богомольця(57) Спосіб профілактики ерозивно-виразкових  
уражень гастроудоденальної системи, індукованих  
нестероїдними протизапальними препаратами  
(НПЗП), що поєднує призначення кишковорозчин-

ної лікарської форми такого препарату, наприклад  
диклофенаку натрію, із застосуванням гастропротекторного простагландину, наприклад мізопростолу, який **відрізняється** тим, що протягом перших 3-5 днів лікування НПЗП-ами призначають кишковорозчинну форму диклофенаку натрію в ефективній дозі, а далі, при збереженні клініко-лабораторних ознак запалення, переходять на комбінацію простої форми диклофенаку натрію з мізопростолом з розрахунку 0,004 частини мізопростолу на 1 частину диклофенаку, до зникнення вказаних ознак.

Винахід відноситься до медицини, зокрема до гастроентерології та ревматології, і призначений для профілактики ерозивно-виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки, які виникають при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і дають характерну клініко-ендоскопічну картину.

Такі ураження визначаються терміном НПЗП-гастропатія. Частота їх є високою і складає 20-50%, з максимальним ризиком виникнення в перші 30 днів застосування НПЗП [1]. Механізми розвитку НПЗП-індукованих ерозивно-виразкових уражень гастроудоденальної системи (ГДС) представлені місцевим токсичним впливом препаратів на слизову оболонку (СО) і ефектами гальмування ними циклооксигенази (простагландинсинтетази) [2,3]. Відповідно, профілактичні заходи для зменшення частоти ускладнень НПЗП-терапії передбачають застосування кишковорозчинних лікарських форм цих препаратів або призначення сумісно з НПЗП гастропротекторних простагландинів (PgE1) чи їх синтетичних аналогів. Проте, такий підхід не дозволяє зменшити частоту виникнення ерозивно-виразкових уражень ГДС, що можна пояснити неврахуванням специфічності механізмів їх розвитку на різних етапах НПЗП-терапії.

Так, відомий спосіб профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДС, індукованих НПЗП, із використанням кишковорозчинних лікарських форм цих препаратів [2], що захищає СО шлунка від їх прямих місцевих впливів -гострого ураження гідрофобного шару на поверхні СО, погіршення

складу фосфоліпідів, гальмування секреції компонентів шлункового слизу, ушкодження енергоутворюючих систем в епітеліоцитах, автолізу клітин. При 1-2-тижневому прийомі покриті кишковорозчинною оболонкою НПЗП викликають значно менш виражені ушкодження ГДС (від геморагій до ерозій) і з меншою частотою, ніж прості форми препаратів. Але при більш тривалому прийомі кишковорозчинних форм НПЗП ускладнення спостерігаються не рідше, ніж при застосуванні простих форм, і досягають 40 %. Це можна пояснити існуванням інших специфічних механізмів розвитку ерозивно-виразкових уражень ГДС.

Відомий також спосіб профілактики НПЗП-індукованих ерозивно-виразкових уражень ГДС з використанням синтетичного аналога гастропротекторного PgE1, мізопростолу, на тлі прийому НПЗП [3]. Він передбачає призначення 200 мкг мізопростолу разом з НПЗП 4 рази на добу, чим забезпечуються такі захисні ефекти вказаних простагландинів, як підтримання кровотоку в СО, стимуляція секреції бікарбонатів і слизу, підсилення клітинної проліферації, стимуляція клітинного іонного транспорту та продукції циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), активація синтезу поверхнево-активних фосфоліпідів, стабілізація сульфгідрильних компонентів слизової оболонки і клітинних мембран та лізосом, а також гальмування шлункової кислотопродукції. Частота виникнення ерозивно-виразкових уражень ГДС при 4-8-тижневому застосуванні такої комбінації ліків є досить низькою [4,5]. Однак, нерідко визначались

(19) UA (11) 38571 (13) A

випадки виникнення виразкових уражень ГДС на першому тижні використання комбінації НПЗП з мізопростолом, чого не спостерігалось при використанні кишковорозчинних форм НПЗП. Поясненням цього може бути неврахування специфічних місцевих впливів НПЗП на СО як початкового етапу ушкодження. Крім того, поява ускладнень (діареї та болю в животі) і дорожняча мізопростола змушують обмежувати тривалість застосування аналогів простагландинів та зменшувати їх дозу, а також додатково призначати антацидні засоби на першому тижні лікування [4].

Найближчим аналогом (прототипом) цього способу є спосіб профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДС, індукованих НПЗП, з використанням препарату Артротек («Searle», США), зареєстрованого в Роді [6]. Препарат представлений комбінацією 50 мг диклофенаку натрію (НПЗП) в кишковорозчинній оболонці з 200 мкг мізопростола, що оточують його у вигляді мантиї. При пероральному введенні такої комбінованої таблетки мізопростол у кислому середовищі шлунка вивільнюється одразу, а диклофенак починає всмоктуватись тільки в дванадцятипалій кишці. Внаслідок цього усуваються місцеві ушкоджуючі ефекти НПЗП на СО шлунка, а наступне сповільнене всмоктування диклофенаку в кишківнику зменшує його системний гальмуючий вплив на цитопротекторні простагландини. Частота виникнення ерозивно-виразкових уражень ГДС при 4-тижневому застосуванні препарату є досить низькою [7]. В той же час така комбінація диклофенаку і мізопростола в одній таблетці не зменшує частоту та вираженість наведених побічних ефектів мізопростола.

Винахід вирішує завдання зменшення як місцевих гастротоксичних впливів НПЗП, так і їх простагландин-залежних ефектів за рахунок призначення кишковорозчинних форм НПЗП в перші 3-5 днів лікування цими препаратами, коли переважну роль відіграють місцеві впливи, з переходом на сумісне застосування простої форми НПЗП з мізопростолом в період значущості дефіциту простагландинів.

Технічний результат, що досягається, полягає у зменшенні частоти ерозивно-виразкових уражень ГДС, індукованих НПЗП, на всіх етапах застосування препаратів цієї групи.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДС, індукованих НПЗП, який поєднує призначення кишковорозчинної форми такого препарату, наприклад диклофенаку, із застосуванням гастропротекторного простагландину, наприклад мізопростола, згідно винаходу, протягом перших 3-5 днів лікування НПЗП-ами призначають кишковорозчинну форму диклофенаку натрію в ефективній дозі, а далі, при збереженні клініко-лабораторних ознак запалення, переходять на комбінацію простої форми диклофенаку натрію з мізопростолом з розрахунку 0,004 частини мізопростола на 1 частину диклофенаку, до зникнення вказаних ознак.

Відмінною особливістю такого способу є врахування стадійності розвитку ерозивно-виразкових уражень ГДС за обома вказаними специфічними механізмами. Теоретичним підґрунтям є встановлення переважної значущості місцевих гастроток-

сичних впливів цих препаратів на початку їх приймання і поступового, протягом 3-5 днів, розвитку адаптації СО шлунка до НПЗП з коротким періодом напіввиведення, зокрема до диклофенаку. Початковим етапом ушкодження СО є дифузія НПЗП, які представляють собою слабкі органічні кислоти, неіонізовані при звичайних значеннях внутрішньошлункового рН, через мембрани клітин шлункового епітелію в цитоплазму, де відбувається їх іонізація та акумуляція у високих концентраціях, і внаслідок цього реалізуються місцеві токсичні ефекти НПЗП - гостре ураження епітеліоцитів (ушкодження енергоутворюючих систем в них, автоліз клітин, ураження гідрофобного шару на поверхні СО, погіршення складу фосфоліпідів, гальмування секреції компонентів шлункового слизу). Адаптація полягає в становленні місцевих захисних реакцій СО, що є не простагландин-залежними, а опосередкованими підсиленням експресії деяких ростових факторів, і проявляється зменшенням глибини уражень навіть при відсутності безпосереднього контакту СО з НПЗП [8]. Таким чином, призначення кишковорозчинних форм НПЗП протягом перших 3-5 днів лікування цими препаратами запобігає розвитку ерозивно-виразкових уражень ГДС за місцевими механізмами при одночасному розвитку адаптації СО. Далі переважну роль в патогенезі ушкоджень ГДС відіграє гальмуюча дія препаратів на циклооксигеназу (простагландинсинтетазу), внаслідок чого зменшується вміст ендогенних захисних простагландинів в СО шлунка, що викликає погіршення кровотоку в СО, зниження секреції бікарбонатів і слизу, гальмування клітинної проліферації, іонного транспорту, продукції цАМФ та синтезу поверхнево-активних фосфоліпідів, а також дестабілізацію сульфгідрильних компонентів мембран клітин слизової оболонки і лізосом, підсилення шлункової кислотопродукції. Наведеним ефектам запобігає призначення гастропротекторних простагландинів, а саме мізопростола. З огляду на наявність в цей період адаптації СО до диклофенаку, призначається його проста форма.

За доступними літературними джерелами, такий спосіб профілактики НПЗП-індукованих ерозивно-виразкових уражень ГДС не відомий.

Спосіб профілактики здійснюється наступним чином. Призначають кишковорозчинну форму НПЗП з коротким періодом напіввиведення, такого як диклофенак натрію, протягом 3-5 днів. Вибір диклофенаку як базового препарату також обумовлений його високою протизапальною і знеболюючою ефективністю та порівняно низькою гастротоксичністю, а крім того, наявністю у нього таких властивостей, як «хондронейтральність» (тобто, відсутність гальмуючого впливу на синтез колагену і глікозаміногліканів в суглобовому хрящі) і здатність зменшувати активність металопротеаз та цитокін-опосередковану хрящову резорбцію. Препарат призначають в ефективній протизапальній та знеболюючій дозі під контролем больового, суглобового та запального індексів. Саме в перші 3-5 днів лікування НПЗП-ами ушкоджуюча дія обумовлена їх місцевими гастротоксичними впливами, і саме в цей початковий період відбувається становлення механізмів адаптації СО до диклофенаку, тому використання кишковорозчинної форми

НПЗП протягом вказаного часу запобігає виникненню ерозивно-виразкових уражень ГДС. З 3-5-го дня лікування диклофенаком СО шлунка є адаптованою до місцевих впливів препарату, і з цього часу існує необхідність захисту її від простагландин-залежних ефектів НПЗП. Тому при збереженні клініко-лабораторних ознак запалення подальше приймання НПЗП поєднують з гастропротекторним простагландином мізопростолом. Тривалість лікування НПЗП визначається динамікою вказаних ознак. Необхідна для захисту СО доза мізопростола розрахована на основі клінічних спостережень і становить 200 мкг на 50 мг диклофенаку (тобто 0,004 частини на 1 частину). Контроль ефективності профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДС проводять при ендоскопічному дослідженні в динаміці приймання НПЗП.

Конкретний приклад втілення:

Хвора Р., 1951 року народження. Історія хвороби № 317/76. Знаходилась на стаціонарному лікуванні в базовому відділенні кафедри госпітальної терапії №2 НМУ - в II терапевтичному відділенні Київської Центральної Басейнової клінічної лікарні з 2.02.99 по 23.02.99 року. Діагноз: остеоартроз первинний, повільно прогресуючий олігоартроз з переважним ураженням гомілкових суглобів, незначним реактивним синовітом, II стадія рентгенологічних змін, функціональна недостатність суглобів 1 ступеня. Хронічний гастродуоденіт в фазі нестійкої ремісії, диспептичний синдром. Звернулася зі скаргами на помірні болі в гомілкових суглобах механічного, стартового характеру, також скаржилась на епізодичну відрижку кислим. З анамнезу хвороби: вперше болі в суглобах виникли 4 роки тому, час від часу застосовувала різні НПЗП (ортофен, ібупрофен) без помітного ефекту. Частота загострень — двічі на рік, погіршення пов'язує з фізичним перевантаженням, місцевим охолодженням. Спадковість не обтяжена. Виразкової хвороби в анамнезі немає.

Перед даною госпіталізацією амбулаторно проведено клініко-лабораторне і інструментальне обстеження (в тому числі езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) з приводу вказаних диспептичних явищ і наявності гострих ерозій в анамнезі. Заключення: СО візуально без патології). В стаціонарі - загальний та біохімічний аналізи крові, вміст глюкози в крові, загальний аналіз сечі, аналіз калу на приховану кров в динаміці, електрокардіографія, рентгенографія гомілкових суглобів, ЕГДС на 5-й та 15-й дні НПЗП-терапії, визначення *Helicobacter pylori* (НР) — інфікованості при проведенні серологічного дослідження (вміст антитіл IgG до НР в сироватці крові) і уреазним методом. НР-статус позитивний. Клінічні індекси до початку лікування: больовий - 2 бала, суглобовий — 2 бала, індекс локального набряку (запальний індекс) — 1 бал.

Призначено диклобрю 50 (кишковорозчинна лікарська форма диклофенаку натрію) по 1 таблетці 3 рази на добу після їжі з невеликим об'ємом рідини. Появи болю в животі не спостерігалось. Локальний статус на 5-й день НПЗП-терапії: больовий індекс - 1 бал, суглобовий - 1 бал, індекс локального набряку (запальний індекс) — 0-1 бал.

ЕГДС від 7.02.99: стравохід не змінений. Шлунок рівномірно розправляється повітрям, натще містить помірну кількість рідини. Невелика гіпер-

емія слизової оболонки шлунка, складки незмінні. Пілоричний канал без особливостей. Цибулина дванадцятипалої кишки звичайної форми, слизова її рожева.

З 7.02.99 — відміна диклобрю, призначена комбінація простої форми диклофенаку натрію з мізопростолом (50 мг та 200мкг, відповідно, тричі на добу протягом 5 днів; далі при значному зменшенні артралгії дозу зменшили вдвічі — до 25 мг та 100 мкг, відповідно, тричі на день до 10 днів).

ЕГДС від 17.02.99: в порівнянні з ЕГДС №201 від 7.02.99 - зникла гіперемія СО шлунка.

В травні 1998 року з приводу загострення остеоартрозу проходила курс стаціонарного лікування в III терапевтичному відділенні (історія хвороби № 1168/246). Була призначена комбінація диклофенаку 50 мг з мізопростолом 200 мкг тричі на день. При проведенні ендоскопічного дослідження ГДС на 5-й день комбінованої терапії виявлені поодинокі гострі ерозії антрального відділу шлунка (ЕГДС №512 від 15.05.98). Ендоскопію проводили з приводу появи незначних болей в епігастральній ділянці. Зазначену терапію продовжено, болі в животі поступово зникли. При повторній гастроскопії (ЕГДС № 576 від 25.05.98) визначено епітелізацію ерозій.

В даному випадку спостерігалась краща суб'єктивна оцінка ефективності лікування і ендоскопічно підтверджена толерантність СО шлунка до НПЗП-терапії, особливо на першому тижні, в порівнянні з результатами попереднього курсу лікування.

В період з вересня 1996 по липень 2000 року на кафедрі госпітальної терапії №2 НМУ обстежено 79 хворих на остеоартроз, які з протизапальною та знеболюючою метою отримали курс НПЗП-терапії препаратами диклофенаку. Ефективність лікування НПЗП оцінювалась за динамікою суглобового синдрому з урахуванням больового, суглобового та запального клінічних індексів, а також за динамікою лабораторних ознак запалення. Для оцінки безпечності НПЗП-терапії проводили ендоскопічне дослідження стану гастродуоденальної системи на 4-5й (проведено у 74 хворих) та 16-21й (у всіх 79 хворих) дні лікування.

При застосуванні простої таблетованої форми диклофенаку натрію (група 1,  $n = 19$ ) виникнення ерозивно-виразкових уражень ГДС протягом перших 5 днів спостерігали в  $52,63 \pm 17,07$  % випадків, при застосуванні комбінації простої таблетованої форми диклофенаку натрію з мізопростолом (група 2,  $n = 21$ ) - в  $19,05 \pm 9,71$  % ( $P > 0,05$ ). При застосуванні диклофенаку натрію в таблетках з кишковорозчинним покриттям (група 3,  $n = 34$ ) таких ускладнень з боку ГДС не виявлено (при порівнянні з першою групою  $P < 0,001$ , з другою —  $P = 0,05$ ).

На третьому тижні НПЗП-терапії частота виникнення ерозивно-виразкових уражень ГДС складала  $25,00 \pm 10,37$  % та  $31,25 \pm 14,36$  % у пацієнтів, які продовжили лікування, відповідно, простою ( $n = 24$ ) чи кишковорозчинною ( $n = 16$ ) лікарською формою НПЗП ( $P > 0,05$ ). Значно рідше спостерігали появу ерозивних уражень ГДС в разі переходу з кишковорозчинної форми диклофенаку на комбінацію диклофенаку з мізопростолом ( $n = 18$ ) - у  $5,56 \pm 5,69$  % (виникнення виразок не відбулось). В

групі пацієнтів, які протягом всього дослідження приймали диклофенак з мізопростолом (n = 21), нових ускладнень на 16-21й день НПЗП-терапії не спостерігалось.

Таким чином, початкове застосування кишковорозчинної лікарської форми диклофенаку натрію з наступним переходом на комбінацію простої таблетованої форми диклофенаку натрію з синтетичним гастропротекторним простагландином мізопростолом запобігало виникненню ерозивно-виразкових уражень ГДС в перші дні НПЗП-терапії та зменшувало частоту їх виникнення протягом подальшого курсу лікування.

Додатковими перевагами вказаного способу профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДС, індукованих НПЗП, виявились менша частота виникнення діареї та зниження вартості лікування за рахунок скорочення терміну приймання мізопростолу.

#### Література:

1. Рекомендации по профилактике и лечению поражений слизистой оболочки желудка, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС гастропатии) // Рос гастроэнтерологическая ассоциация, Москва, 1999. — 8с.
2. Бондарев А.И., Зарудый Ф.С. К механизму ulcerогенного действия нестероидных противовоспалительных препаратов // Эксперим. и клин. фармакол. - 1994. -Т.57. - №1. - С.66-73.

3. Крайер Б., Билхарц Л.И. Нестероидные противовоспалительные препараты и поражения желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. - №5. — С.77-88.

4. Raskin J.B., White R.H., Jaszewski R., Korsten M.A., Schubert T.T., Fort J.G. Misoprostol and Ranitidine in the Prevention of NSAID-Induced Ulcers: A Prospective, Double-Blind, Multicenter Study // Am.J.Gastroenterol. -1996. - Vol.91, №2. - P.223-227.

5. Свиницкий А.С., Хомченкова Н.И., Пузанова О.Г. Сравнительная оценка эффективности различных мер профилактики синдрома гастропатии, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях // Укр.мед.часопис.- 1998.- №3 (5). - С.77-80.

6. Артротек. Решение проблемы безопасного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) // Метод, рекомендации, Москва, 1999.- 16с.

7. Silverstein F.E. New Strategies for Prevention of Serious Upper GI Complications from NSAIDs: Lessons from the MUCOSA Trial // New Standarts in Arthritis Care. - 1996. - Vol.5, №1, - P.2-6.

8. Skeljo M.V, Coek G.A., Elliott S.L., Giraud N.D., Yeomans N.D. Gastric Mucosal Adaptation to Diclofenac Injury// Digestive Diseases and Sciences,- 1996. - Vol.41, №1. - P.32-39.

---

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

---