



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62791 (13) A

(51) 7 A61K31/00, A61K39/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВАНADЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З *HELICOBACTER PYLORI*

1

2

(21) 2003054964

(22) 30 05 2003

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

(72) Мосійчук Лідія Миколаївна, Демешкіна Лариса Вікторівна, Бондаренко Таміла Вікторівна, Степанова Олена Василівна, Крилова Олена Олександрівна, Петішко Оксана Павлівна, Крекнін Олександр Федорович, Зак Максим Юрійович

(73) ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori* (Hr), який включає визначення ступеня обсе-

меніння слизової оболонки шлунка, використання антимікробних і антисекреторних засобів, який відрізняється тим, що як антимікробні засоби використовують фуразолідон 0,1г 4 рази на добу і гастронорм 120мг 4 рази на добу, як антисекреторний засіб - омепразол 20 мг 2 рази на добу, причому термін призначення антихелікобактерної терапії залежить від ступеня заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori* і складає при I ступені заселення слизової оболонки шлунка (до 20 мікробних тіл в полі зору) 7 днів, при II (20-30 мікробних тіл в полі зору) - 10 днів, при III (понад 50 мікробних тіл в полі зору) - 14 днів

Винахід відноситься до медицини, а саме до способів лікування захворювань людини і може бути використаний для лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori* (Hr)

Виразкова хвороба (ВХ) - це одне з найпоширеніших захворювань органів травлення. З відкриттям хелікобактерної інфекції і визначенням її провідної ролі у виникненні і прогресуванні гастродуоденальної патології пов'язані суттєві зміни у теорії виразкоутворення, а також в діагностиці та лікуванні цих захворювань [1-2]. За даними мультицентрових досліджень в різних країнах з персистенцією Hr пов'язано більш, ніж 90 % виразок дванадцятипалої кишки і 60 % виразок шлунка, а хелікобактеріоз більшістю авторів визнається однією з найбільш розповсюджених інфекцій людини. Міжнародне агентство по дослідженню раку при ВООЗ ще в 1994 році віднесло інфекцію Hr до канцерогенів I класу і визнало її як основну причину розвитку раку шлунка людини.

Незважаючи на численні запропоновані способи лікування ВХ, асоційованої з Hr, не завжди вдається досягти ерадикації Hr. Це пов'язано з різким збільшенням в популяції долі штамів Hr, резистентних до антибіотиків і метронідазолу, які

використовуються в схемах лікування [3]. Крім того, схеми, що застосовуються, не враховують ступінь заселення Hr у даного хворого. Зокрема, результати досліджень Інституту гастроентерології АМН України показали, що найбільша кількість випадків неефективної ерадикації мапа місце у хворих з високим рівнем Hr-заселення.

Вченими продовжується пошук найбільш ефективних схем лікування ВХ, сполученої з Hr. Вирішити цю проблему можливо за допомогою різних підходів: по-перше, заміни одних протимікробних засобів, більш ефективними для даного регіону, по-друге, підбором терміну використання антихелікобактерних схем в залежності від ступеню Hr заселеності та штаму Hr у даного хворого.

Способи лікування ВХ дванадцятипалої кишки (ДПК), асоційованої з Hr, досить поширені і розповсюджені. Один з них - відомий спосіб лікування так званою потрійною терапією, що складається з комбінації омепразолу по 20мг на 2 добу, амоксициліну 1000мг 2 рази на добу, фуразолідону 200мг 3 рази на добу. Цей спосіб не враховує вихідний ступінь заселення слизової оболонки (СО) Hr і всім хворим призначається запропонована схема на 7-денний термін. Спосіб забезпечує ерадикацію Hr у 73,7% випадків [4].

(19) UA (11) 62791 (13) A

Відомий спосіб лікування ВХ, асоційованої з Нр, який включає використання доксициліну по 1,0 г, метронідазолу по 1,0 г, 20% розчину димексиду 10,0 мл та фамотидину по 20,0 мг, які вводять у пілоричний відділ шлунка 2 рази на тиждень з перервою 3 дні протягом 12-14 днів [5]

Відомий спосіб лікування ВХ, асоційованої з Нр, що включає сполучення ряду засобів пантопразол по 40 мг двічі на добу, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу, використовувався протягом 10 днів. Спосіб забезпечує ерадикацію Нр у 73,3% хворих [6]

Цей спосіб, як найбільш близький до того, що заявляється, по технічній суттєвості, прийнято за прототип. Прототип має ряд недоліків. Курс лікування забезпечує низький відсоток ерадикації Нр, тому що не враховує ступінь заселення СО шлунка хелікобактеріями. А саме не враховується I і II ступінь Нр-заселеності СО, приймається до уваги лише III ступінь та відповідно не розроблений термін призначення антихелікобактерної терапії (АХТ) при мінімальному і середньому ступенях обсіменіння.

В основу винаходу покладено завдання розробити такий спосіб лікування ВХ, асоційованої з Нр, застосування якого дозволило б одночасно підвищити ефективність лікування та забезпечити більш високий відсоток ерадикації Нр, що сприяє подовженню тривалості ремісії.

Поставлене завдання, згідно предмету винаходу, досягається тим, що в якості антихелікобактерних засобів використовують амоксицилін 1,0 г 2 рази на добу, фуразолідон 0,1 г 4 рази на добу і гастронорм 120 мг 4 рази на добу, омепразол 20 мг 2 рази на добу, а термін лікування визначають з урахуванням ступеню заселеності СО шлунка Нр і становить при I ступені заселення (до 20 мікробних тіл в полі зору) 7 днів, при II (20-30 мікробних тіл в полі зору) - 10 днів, при III (понад 50 мікробних тіл в полі зору) - 14 днів.

Спосіб лікування, що заявляється та прототип мають спільні ознаки використання антибіотику (амоксициліну).

Відрізняючими ознаками є

- використання фуразолідону 0,1 г 4 рази на добу,
- використання гастронорму 120 мг 4 рази на добу,
- використання омепразолу 20 мг 2 рази на добу,
- призначення АХТ в залежності від ступеню заселеності СО шлунка Нр, а саме при I ступені 7 днів, при II - 10 днів, при III - 14 днів.

Сполучення відомих і відрізняючих ознак в способі лікування, який пропонується, забезпечує ремісію захворювання і високий ступінь ерадикації Нр.

Обґрунтуванням використання фуразолідону замість метронідазолу є резистентність Нр до останнього препарату, яка складає 20-56% за даними різних науково-дослідних центрів.

Призначення АХТ в залежності від ступеню Нр заселеності обумовлено результатами досліджень в Інституті гастроентерології АМНУ, які встановили, що при I, II та III ступенях Нр обсіменіння най-

більш оптимальним є відповідно 7, 10 та 14 днів терміну використання АХТ.

Використання ерадикаційної терапії за наведеною схемою забезпечує вирішення поставленого завдання: підвищенню ефективності лікування та забезпеченню більш високого відсотка ерадикації Нр, що сприятиме подовженню тривалості ремісії.

Таким чином, досягнутий технічний результат є наслідком сукупності відомих і відрізняючих ознак та взаємозв'язку між ними.

Подібне сполучення ознак явно не виходить з відомого рівня техніки.

Спосіб може бути використано у лікувальних закладах.

Вище наведену АХТ призначають при виявленні загострення ВХ і наявності Нр, які виявляються за допомогою не менш як двох відомих діагностичних тестів: уреазний, цитологічний, ПЛР тощо.

Спосіб, який заявляється, стосується лікування ВХ ДПК, асоційованої з Нр. Спосіб включає виявлення Нр в СО шлунка, визначення ступеню її обсіменіння, використання антихелікобактерних засобів і відрізняється від відомого тим, що термін призначення ерадикаційної терапії залежить від ступеню заселеності СО Нр і складає при I ступені (до 20 мікробних тіл в полі зору) 7 днів, при II (20-30 мікробних тіл в полі зору) - 10 днів, при III (понад 50 мікробних тіл в полі зору) - 14 днів. При застосуванні способу використовуються втчизняні доступні засоби.

Після курсу лікування виконують контрольні ендоскопічні дослідження і визначають ефективність ерадикації двома різними методами.

Для ілюстрації наводимо приклади використання заявляемого способу лікування.

Приклад 1

Хворий Ж, 20 років, поступив у клініку Інституту гастроентерології АМНУ 29.11.2002 р. (№ історії хвороби 3273) із скаргами на сильний біль в надчревіній зоні, який посилювався натще, пркоту у роті, зниження ваги тіла. Стан хворого - задовільний. З боку серця, легень, нирок патології не виявлено. Живіт м'який, помірно болючий в гастродуоденальній зоні.

Дані обстеження ЕГДС від 02.12.2002р. - виразка цибулини ДПК (0,5х0,7 см), ерозивний бульбіт, рубцево-виразкова деформація цибулини ДПК. Поверхневий гастрит. Уреазний тест на Нр - позитивний. При цитологічному дослідженні виявлено I ступінь (до 20 мікробних тіл в полі зору) хелікобактерного заселення СО у тілі і антрумі шлунка.

В результаті проведених досліджень встановлено діагноз: виразкова хвороба, фаза загострення, активна виразка ДПК, рубцево-виразкова деформація ДПК, активний гастродуоденіт, асоційований з Нр, із збереженою секреторною функцією шлунка.

Лікування АХТ протягом 7 днів (гастронорм 120 мг 4 рази на добу, фуразолідон 0,1 г 4 рази на добу, омепразол 40 мг 2 рази на добу, амоксицилін 1 г 2 рази на добу), а також маалокс 15 мл 3 рази на добу протягом 28 днів, фамотидін 20 мг 2 рази на добу протягом 21 дня (після 7-денного прийому омепразолу).

В результаті лікування самопочуття хворого покращилося, біль та диспепсичні явища перестали турбувати на 5 день

При контрольних дослідженнях на ЕГДС від 24 12 2002р рубцево-виразкова деформація цибулини ДПК, помірно виражений бульбїт. Уреазний тест на Нр став негативним. При цитологічному дослідженні Нр не виявлені.

Висновки у результаті проведеної терапії наступила клінічна ремісія (зникли біль та диспепсичні явища, загоїлася виразка), відбулося зникнення хелікобактерій за даними 2-х методів дослідження (уреазного тесту і цитологічного).

Приклад 2

Хворий Д., 19 років, поступив у клініку Інституту гастроентерології АМНУ 18 12 2002 р. (№ історії хвороби 3478) із скаргами на помірний біль в верхній частині живота, періодично печію, нудоту, загальну слабкість. Стан хворого - задовільний. З боку серця, легень, нирок патології не виявлено. Живіт м'який, помірно болючий в епігастральній області, в правому і лівому підребер'ях.

Дані обстеження ЕГДС від 20 12 2002р - виразка цибулини ДПК (0,5х0,7см), бульбїт, рубцево-виразкова деформація цибулини ДПК. Поверхневий гастрит. Ознаки дуодено-гастрального рефлюксу. Недостатність кардії. Езофагїт. Уреазний тест на Нр - позитивний. При цитологічному дослідженні виявлено II ступінь (20-50 мікробіних тіл в полі зору) хелікобактерного заселення СО у тілі і антрумі шлунка.

В результаті проведених досліджень встановлено діагноз: виразкова хвороба, фаза загострення, активна виразка ДПК, рубцево-виразкова деформація ДПК, активний гастродуоденїт, асоційований з Нр, із збереженою секреторною функцією шлунка.

Лікування АХТ протягом 10 днів (гастронорм 120мг 4 рази на добу, фуразолідон 0,1г 4 рази на добу, омепразол 40мг 2 рази на добу, амоксицилін 1 г 2 рази на добу), а також маалокс 15мл 3 рази на добу протягом 33 днів, фамотидін 20мг 2 рази на добу протягом 23 днів (після 10-денного прийому омепразолу).

В результаті лікування самопочуття хворого покращилося на 5 день, (біль та диспепсичні явища зменшилися), на 10 день - зникли больовий і диспепсичний синдроми.

При контрольних дослідженнях на ЕГДС від 16 01 2003р рубцево-виразкова деформація цибулини ДПК. Поверхневий гастрит. Недостатність кардії. Уреазний тест на Нр став негативним. При цитологічному дослідженні Нр не виявлені.

Висновки у результаті проведеної терапії наступила клінічна ремісія (зникли біль та диспепсичні явища, загоїлася виразка), відбулося зникнення хелікобактерій за даними 2-х методів дослідження (уреазного тесту і цитологічного).

Приклад 3

Хворий К., 40 років, поступив у клініку Інституту гастроентерології АМНУ 11 02 2002р. (№ історії хвороби 440) із скаргами на помірний біль в епігастрії, правому підребер'ї, який посилюється натще, часом - нічний біль, печію, відрижку. Стан хворого - задовільний. З боку серця, легень, нирок патології не виявлено. Живіт м'який, помірно болючий в гастродуоденальній зоні.

Дані обстеження ЕГДС від 12 12 2003р - виразки (2) цибулини ДПК (розмір виразок 1,0 і 0,7см), виражена деформація цибулини ДПК. Хронічний дифузний гастрит, загострення. Дуодено-гастральний рефлюкс. Недостатність кардії, рефлюкс-езофагїт. Уреазний тест на Нр - різко позитивний. При цитологічному дослідженні виявлено III ступінь (понад 50 мікробіних тіл в полі зору) хелікобактерного заселення СО шлунка.

В результаті проведених досліджень встановлено діагноз: виразкова хвороба, фаза загострення, середній ступінь тяжкості, активна виразка ДПК, активний гастродуоденїт, асоційований з Нр, із збереженою секреторною функцією шлунка.

Лікування АХТ протягом 14 днів (гастронорм 120мг 4 рази на добу, фуразолідон 0,1г 4 рази на добу, омепразол 40мг 2 рази на добу, амоксицилін 1г 2 рази на добу), а також маалокс 15мл 3 рази на добу протягом 26 днів, фамотидін 20мг 2 рази на добу протягом 12 днів (після 14-денного прийому омепразолу).

В результаті лікування самопочуття хворого покращилося. Болі та диспепсичні явища зменшилися на 6 і 4 день та зникли на 10 і 6 день відповідно.

При контрольних дослідженнях на ЕГДС від 5 03 2003р виражений вогнищевий бульбїт. Різко виражена деформація пілоробульбарного відділу, хронічний антральний гастрит. Недостатність кардії. Уреазний тест на Нр став негативним. При цитологічному дослідженні Нр не виявлені.

Висновки у результаті проведеної терапії наступила клінічна ремісія (зникли біль та диспепсичні явища, загоїлася виразка), відбулося зникнення хелікобактерій за даними 2-х методів дослідження (уреазного тесту і цитологічного).

У клініці Інституту гастроентерології АМНУ спосіб, що заявляється, було використано для лікування 20 хворих на ВХ ДПК, асоційовану з Нр (основна група).

Контрольну групу склали 20 хворих, які були приблизно рівні за віком, тривалістю і перебігом ВХ у порівнянні з хворими основної групи. Лікування хворих обох груп проводили однаковими засобами, але з різною тривалістю АХТ.

Так, хворим основної групи АХТ призначалася в залежності від ступеню Нр заселеності (при I-7 днів, при II-10, при III - 14 днів). Хворі контрольної групи отримували ерадикаційну терапію протягом 7 днів. Основні показники перебігу ВХ у обстежених груп хворих наведені у таблиці.

Таблиця

Клінічні показники перебігу ВХ у досліджених хворих

	Основна група, n=20			Контрольна група, n=20		
	In=7	IIn=6	IIIn=6	In=6	IIn=7	IIIn=7
Термін зникнення больового синдрому (дні)	5,2±1,4	6,0±0,2	5,0±0,4	6,0±0,6	5,0±1,3	6,0±0,5
Термін зникнення диспепсичних синдромів (дні)	6,3±0,3	8,2±0,7	7,1±0,9	7,3±0,5	8,5±0,4	9,2±1,4
Загоювання виразкового дефекту (%)	100%	100%	100%	100%	100%	85,7%
Відсутність Нр після лікування (%)	100%	100%	100%	100%	85,7%	71,4%

Як видно з наведеної таблиці, використання способу лікування, що заявляється, дозволило підвищити ерадикацію Нр при II і III ступенях заселення за рахунок терміну проведення АХТ в чіткій залежності від початкового ступеню Нр обсіменіння. Так, якщо в основній групі рівень ерадикації при II і III ступенях Нр-обсіменіння досягав 100 %, то в контрольній групі лише 85,7% та 71,4%, відповідно. Вище наведені дані дозволяють зробити висновок, що використання відомих і відрізняючих ознак дозволило отримати технічний ефект і підвищити результативність ерадикаційної терапії.

При використанні способу, що заявляється, побічних ефектів не було.

Список використаних джерел інформації

1 Звягинцева Т.Д., Ермолаев Д.Н. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori* вопросы диагностики и лечения // Проблемы медичної науки та освіти - 2002 - №1 - С 17-19

2 Ипченко А.А. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori* вопросы диагностики и лечения // Росс ж гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии -2000 -№ 3 - С 22-31

3 Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г. Гастро-дуоденальні захворювання: раціональна амбулаторна фармакотерапія, загальні, регіональні та індивідуальні аспекти ерадикації *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія - 2002 - № 3(9) - С 92-96

4 Бабак М.О., Фадєєнко Г.Д. Порівняльна ефективність потрійних схем антихелікобактерної терапії у хворих з виразкою дванадцятипалої кишки, асоційованою з резистентними штамми *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія - 2002 - № 1 (7) - С 39-41

5 Пат. 25778 А (Укр) А61 К3 1/5 5 5 Спосіб лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* Бабак О.Я. и др. Заявл. 10.12.96 Промислова власність, 1998, № 6

6 Тищенко В.В. Порівняльна ефективність антихелікобактерної терапії у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки з обсіменінням високого ступеня слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія - 2002 - № 3(9) - С 44-46