



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97587 (13) C2  
(51) МПКA61K 31/22 (2006.01)  
A61K 31/196 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/505 (2006.01)  
A61P 1/06 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОІДНИЙ АРТРИТ

1

2

(21) a201013552

(22) 15.11.2010

(24) 27.02.2012

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) ПАСІЄШВІЛІ ЛЮДМИЛА МИХАЙЛІВНА, ЗА-  
ЗДРАВНОВ АНДРІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, ПАРОВІНА  
ГАННА ВОЛОДИМИРІВНА(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ(56) G.N.Tytgat, K.Mccoll, J.Tack et al. New  
Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal  
Reflux Disease. Aliment. Pharmacol. Ther.– 2008.–  
Vol. 27.– P. 249–256Бзарова Т.М., Щербаков П.Л., Алексеева Е.И. и др.  
Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болез-  
ни у детей с юношеским артритом // Вопросы  
современной педиатрии. - 2007. - Т. 6, № 4. - С.  
17-22Вязникова О.А. Синдром диспепсии и патология  
верхних отделов желудочно-кишечного тракта убольных ревматоидным артритом: Автореф. дис.  
... канд. мед. наук/14.00.05. - Нижний Новгород,  
2008. - 28 с.Mancino Gaetano. A pain in the joint Educ. Chem..  
2005. 42, N 6, с. 2-3. 2006-05 ВІ24 БД ВИНТИ.(57) Спосіб лікування гастроєзофагеальної реф-  
люксної хвороби у хворих на ревматоїдний артрит,  
що включає призначення кислотосупресивної, ба-  
зисної та протизапальної терапії, який **відрізня-**  
**ється** тим, що як кислотосупресивну терапію при-  
значають препарат рабепразолу по 20 мг на добу,  
як базисну терапію призначають препарат метот-  
рексату по 15 мг на тиждень в комбінації з препа-  
ратом симвастатину по 20 мг на добу, а як проти-  
запальну терапію призначають препарат  
диклофенаку натрію по 25 мг тричі на добу до но-  
рмалізації клінічної картини та ендоскопічних пока-  
зників.

Винахід належить до медицини, а саме до гас-  
троентерології та ревматології, і може бути вико-  
ристаний для лікування гастроєзофагеальної ре-  
флюксної хвороби (ГЕРХ) у хворих на  
ревматоїдний артрит (РА).

Відомо, що закономірним ускладненням у хво-  
рих на РА є ГЕРХ. Згідно з Монреальським консе-  
нсом 2006 р. ГЕРХ визначається як захворюван-  
ня, що виникає, якщо рефлюкс шлункового вмісту  
спричиняє характерні симптоми (печія, регургіта-  
ція) та/або ускладнення. Внаслідок впливу рефлю-  
ксату на слизову оболонку стравоходу відбуваєть-  
ся метаплазія плаского епітелію в кишковий  
циліндричний, виникає так званий стравохід Бар-  
рета. Даний стан є підґрунтям для виникнення  
аденокарциноми стравоходу, однієї з найбільш  
агресивних форм раку, ризик виникнення якої при

наявності стравоходу Барретта збільшується в 40  
разів [New Algorithm for the Treatment of Gastro-  
Oesophageal Reflux Disease / G.N.Tytgat, K.Mccoll,  
J.Tack et al. // Aliment. Pharmacol. Ther.– 2008.–  
Vol. 27.– P. 249–256].

Печія, основна ознака ГЕРХ, спостерігається у  
пацієнтів ревматологічного профілю в 1,6 разу  
частіше, ніж в популяції, а серед хворих на РА - в  
2,4 разу частіше [Поширеність гастроєзофагеаль-  
ної рефлюксної хвороби серед хворих ревматоло-  
гічного профілю / В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд,  
Я.С. Денисюк та ін. // Український терапевтичний  
журнал. - 2006. - №4. – С. 65-67]. Отже, приймаю-  
чи до уваги значущість РА, надзвичайну пошире-  
ність ГЕРХ в "ревматологічній популяції" та її ево-  
люцію в рак стравоходу, потреба в корекції даного  
патологічного стану є актуальною.

(13) C2

(11) 97587

(19) UA

В основі патогенезу ГЕРХ лежить порушення моторики стравоходу та шлунка, а також захисних механізмів: антирефлюксної бар'єрної функції гастроєзофагеального з'єднання, нижнього стравохідного сфінктеру, езофагеального кліренсу, нормальної резистентності слизової оболонки стравоходу, контролю кислотопродукуючої функції шлунка [Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с юношеским артритом / Бзарова Т.М., Щербаков П.Л., Алексеева Е.И. и др. // Вопросы современной педиатрии. - 2007. - Т. 6, № 4. - С. 17-22].

Згідно з міжнародними рекомендаціями, провідним напрямком лікування ГЕРХ є кислотосупресивна терапія, а саме використання інгібіторів протонної помпи (ІПП) [Asia Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: Update / F. Kwong Ming F., N.J. Talley, R. Fass et al. // J. Gastroenterology and Hepatology. - 2008. - № 23. - P. 8-22; New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease / G.N. Tytgat, K. McColl, J. Tack et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2008. - Vol. 27. - P. 249-256].

На сьогодні усі наявні ІПП в порівнянних дозах однаково ефективно приводять до загоєння дефекту слизової оболонки стравоходу наприкінці курсу лікування. Жоден з консенсусів з лікування ГЕРХ не надає переваги якомусь конкретному препарату з групи ІПП. В даному контексті вибір лікарем певного ІПП повинен базуватися на клінічній важливості в цілому незначних розбіжностей між ними [Чернявский В.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Практические вопросы и возможные пути решения / В. В. Чернявский // Рациональная фармакотерапия. - 2009. - № 4. - С. 15-19].

Усе вищевикладене обумовлює необхідність пошуку нових, більш безпечних в порівнянні з існуючими, способів лікування уражень стравоходу у хворих на РА. Важливим напрямком в даному пошуку є використання сучасних препаратів, які не лише купірують клінічні прояви захворювання, але й профілактують загрозливі для життя ускладнення.

Для лікування ГЕРХ у дітей з ювенільним РА на тлі базисної (метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин, лефлуномід) та протизапальної (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди) терапії використовували езомепразол [Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с юношеским артритом / Бзарова Т.М., Щербаков П.Л., Алексеева Е.И. и др. // Вопросы современной педиатрии. - 2007. - Т. 6, № 4. - С. 17-22]. Між тим езомепразол, так само як і інші препарати омепразолової групи (омепразол, пантопразол, лансопразол), пригнічують моторно-евакуаторну функцію шлунка, що є етіологічним чинником ГЕРХ [A Double-Blind Placebo-Controlled Study on the Effects of Omeprazole on Gut Hormone Secretion and Gastric Emptying Rate / L. Rasmussen, N. Qvist, E. Oster-Jorgensen et al. // Scand. J. Gastroenterol. - 1997. - Vol. 32(9). - P. 900-905; Старостин Б.Д. Ингибиторы протонной помпы в гастроэнтерологии / Б.Д. Старостин // Рус. мед. журнал. - 1998. - Т. 6, №19. - С. 18-21].

Відомо також, що при лікуванні ГЕРХ у дорослих хворих на РА призначали ерадикаційну терапію: омепразол по 20 мг двічі на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу або метронідазол по 500 мг 2 рази на добу в перебігу 10 днів [Вязникова О.А. Синдром диспепсии и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук /14.00.05. - Нижний Новгород, 2008. - 28 с].

Даний спосіб лікування ГЕРХ у хворих на РА є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано як прототип.

Основним недоліком прототипу та відомих аналогів є наявність езофаготоксичної дії використаної базисної та протизапальної терапії, негативний вплив омепразолу й інших ІПП омепразолової групи на моторно-евакуаторну функцію шлунка та відсутність профілактичного впливу терапії на виникнення стравоходу Баррета й аденокарциноми стравоходу.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу поставлено задачу підвищення ефективності лікування ГЕРХ у хворих на РА, профілактики виникнення стравоходу Баррета й аденокарциноми стравоходу, сприяння позитивному перебігу РА.

Задачу, яку поставлено в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі лікування ГЕРХ у хворих на РА, що включає призначення кислотосупресивної, базисної та протизапальної терапії, згідно з винаходом, як кислотосупресивну терапію призначають препарат рабепразолу - рабепразол-Здоров'я по 20 мг на добу, як базисну терапію призначають препарат метотрексату - метотрексат-оріон по 15 мг на тиждень в комбінації з препаратом симвастатину - симвакор-Дарниця по 20 мг на добу, а як протизапальну терапію призначають препарат диклофенаку натрію - диклофенак-Дарниця по 25 мг тричі на добу до нормалізації клінічної картини та ендоскопічних показників.

Застосування статинів при РА базується на їх здатності пригнічувати синтез прозапальних цитокінів, зменшувати активність запалення, рівень С-реактивного протеїну та ШОЕ [Клиническая эффективность статинов при ревматоидном артрите - пилотное исследование / Ширинский И.В., Желтова О.И., Соловьева Н.Ю. та ін // Мед. иммунология. - 2007. - Т. 9, № 4-5. - С. 505-508; Grip O. Pravastatin down-regulates inflammatory mediators in human monocytes in vitro / O. Grip, S. Janciauskiene, S. Lindgren // Eur. J. Pharmacol. - 2000. - Vol. 410. - P. 83-92.]. В контексті проблеми, що розглядається, надзвичайно важливим є доведена езофагеальна безпечність статинів [Statin use and risk of gastroduodenal ulcer and reflux esophagitis / T. Fujii, T. Nakabayashi, S. Hashimoto et al. // Hepatogastroenterology. - 2009. - Vol. 56 (91-92). - P. 641-644]. Одним з найбільш ефективних препаратів з даної групи є симвастатин [Целуйко В.И. Эффективность симвастатина у больных ревматоидным артритом, рефрактерным к базисной терапии / В.И. Целуйко, В.В. Ярош // Укр. ревматолог, журнал. - 2006. - № 3 (25). - С. 62-64; Anti-

inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia / J.Musial, A.Undas, P.Gajewski et al. // *Int. J. Cardiol.* - 2001. - Vol. 77. - P. 247-253].

Вибір диклофенаку натрію обумовлено кількома властивостями препарату. По-перше, диклофенак належить до групи найбільш безпечних НПЗП стосовно травного тракту [Особенности применения различных НПВП в клинической практике / О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд, А.А. Савенков и др. // *Рус. мед. журнал.* - 2009. - Т. 17, №20. - С. 1298-1304; Якимова С.С. Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами / С.С.Якимова // *Consilium medicum, приложение „гастроэнтерология“.* - 2010. - № 1. - С. 9-15]. По-друге, диклофенак не справляє негативного впливу на метаболізм хряща суглобів [Мазуров В.И. Диклофенак натрия в терапевтической практике / В.И. Мазуров., В.А. Якушева // *Рус. мед. журнал.* - 2004. - Т. 12, № 12. - С.712-714]. По-третє й найголовніше, диклофенак - єдиний відомий препарат, вживання якого профілактує виникнення аденокарциноми стравоходу [Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer / D.C.Farrow, T.L.Vaughan, P.D.Hansten et al. // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 1998. - Vol. 7, №2. -P. 97-102].

Використання рабепразолу у хворих на ГЕРХ на тлі РА обумовлено тим, що на відміну від ІПП омепразолової групи даний препарат не порушує моторно-евакуаторну функцію шлунка, що є надзвичайно важливою його перевагою над іншими ІПП [Старостин Б.Д. Неэрозивная рефлюксная болезнь / Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина // *Рус. мед. журнал.* - 2004. - Т. 6, № 2. - С.79-83].

Клінічний ефект винаходу проявлявся зникненням диспепсичного, дисфагічного та суттєвим зменшенням проявів суглобового та астеновегетативного синдромів. Позитивна динаміка вищевказаних синдромів у хворих, які приймали запропоновану терапію, йшла з випередженням порівняно з пацієнтами, які отримували лікування згідно до відомого способу-прототипу, в середньому на 4-6 діб.

Спосіб виконують наступним чином:

Хворим на РА з ГЕРХ як кислотосупресивну терапію призначають препарат рабепразолу - рабепразол-Здоров'я по 20 мг на добу. Як базисну терапію призначають препарат метотрексату - метотрексат-оріон по 15 мг на тиждень. Його комбінують з препаратом симвастатину - симвакор-Дарниця по 20 мг на добу. Як протизапальну терапію призначають препарат диклофенаку натрію - диклофенак-Дарниця по 25 мг тричі на добу. Терапевтичний комплекс призначають до нормалізації клінічної картини та ендоскопічних показників.

Ефективність способу ілюструє наступний приклад.

Приклад

Хвора С., 47 років, була прийнята до терапевтичного відділення зі скаргами на припухлість та болі в променево-зап'ясткових та ліктьових суглобах обох рук, ранкову скутість в них, що триває вранці близько трьох годин; епізоди блідості шкіри

кистей з відчуттям болю та поколювання в пальцях, які мають місце на холоді протягом 15-20 хвилин; епізоди печії та відрижки після їжі та вночі (щоденно або через день), загальну слабкість.

Вважає себе хворою впродовж чотирьох років, коли після перенесеного грипу почали турбувати болі в суглобах. При обстеженні було діагностовано ревматоїдний артрит. Лікувалася стаціонарно та амбулаторно. Теперішнє погіршення стану протягом останнього тижня, що хвора пов'язує із переохолодженням. Впродовж останнього року з'явилися диспепсичні скарги.

При огляді - загальний стан задовільний, нормостенік. Зріст - 159 см, вага - 61 кг. Ліктьові та променево-зап'ясткові суглоби деформовані, активні і пасивні рухи в них обмежені. Шкіра бліда, на верхніх та нижніх кінцівках - livedo reticularis. Периферичні лімфовузли не збільшені. Над легеньми везикулярне дихання. Тони серця звучні, ритм серцевої діяльності правильний. АТ=130/80 мм рт.ст. Пульс = 76 за 1 хв. Язик обкладено білим нальотом. Живіт звичайної форми, не болісний. Печінка - у краю реберної дуги, селезінка не виступає з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Випорожнення та діурез не змінені.

Дані додаткових досліджень:

Клінічний аналіз крові - Hb - 114 г/л, Ер -  $4,0 \times 10^{12}$ /л, Лейк. -  $9,2 \times 10^9$ /л; ШОЕ - 32 мм/год., рівень глікемії - 4,7 ммоль/л. Біохімічний аналіз крові - загальний холестерин - 6,34 ммоль/л, бета-ліпопротеїди 61 од, диспротеїнемія: загальний білок - 68,0 г/л, альбуміни - 42 %, гамма-глобуліни - 27 %; С-РБ -8,7 мг/л. Ревматоїдний фактор - позитивний (титр 1:32).

На ЕКГ - ритм синусовий, гіпоксичні зміни міокарду дифузного характеру.

ФГЕДС - ознаки катарального езофагіту.

Рентгенограма правого ліктьового суглоба - помірне звуження та деформація суглобової щілини, крайові узури, епіфізарний остеопороз.

Встановлений діагноз: Ревматоїдний артрит, серопозитивний, активна фаза, поліартрит, з переважним ураженням променево-зап'ясткових та ліктьових суглобів, повільно прогресуючий перебіг, II рентгенологічна стадія, ПФС - II. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ендоскопічно позитивна, катаральний езофагіт.

Був призначений терапевтичний комплекс, що заявляється: метотрексат-оріон 15 мг на тиждень, симвакор-Дарниця 20 мг 1 раз на день, диклофенак-Дарниця 25 мг тричі на день, рабепразол-Здоров'я 20 мг 1 раз на день.

Спостереження за клінічними проявами в динаміці показало, що диспепсичний та дисфагічний синдроми зникли на 3 добу лікування, больовий суглобовий синдром значно зменшився на 5 добу лікування, астеновегетативний - на 6 добу.

Паралельно клінічному покращенню спостерігалась позитивна динаміка біохімічних показників.

Клінічний аналіз крові - Hb - 117 г/л, Ер -  $4,2 \times 10^{12}$ /л, Лейк. -  $9,8 \times 10^9$ /л; ШОЕ - 28 мм/год., рівень глікемії - 4,7 ммоль/л. Біохімічний аналіз крові - загальний холестерин - 6,31 ммоль/л, бета-ліпопротеїди 61 од, диспротеїнемія: загальний

білок - 68,0 г/л, альбуміни – 42 %, гамма-глобуліни – 27 %; С-РБ - 8,4 мг/л. Ревматоїдний фактор - позитивний (титр 1:32).

На ЕКГ - ритм синусовий, гіпоксія міокарду дифузного характеру.

ФЕГДС - слизова оболонка стравоходу візуально не змінена.

Рентгенограма правого ліктьового суглоба - помірне звуження та деформація суглобової щілини, крайові узури, епіфізарний остеопороз.

Таким чином, під впливом запропонованої терапії досягнуто зменшення не тільки клінічних та лабораторних проявів РА, а й нормалізовано стан слизової оболонки стравоходу. Заявлений спосіб не потребує значних економічних витрат та дефі-

цитних ліків, адже три з чотирьох запропонованих препаратів виробляються в Україні; частота ускладнень та побічних ефектів не більше, ніж при традиційній терапії. У зв'язку з цим заявлений спосіб можна рекомендувати для широкого використання в клінічній практиці.

При відстроченому (впродовж 3 років) нагляді за пацієнтами з ГЕРХ на тлі РА було виявлено, що рецидиви ГЕРХ в групі хворих, яким проводилось запропоноване лікування, спостерігались на 60 % менше, ніж серед хворих, які використовували традиційну терапію. Жодного випадку виникнення аденокарциноми стравоходу зареєстровано не було.