



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53189 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61P 19/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГАСТРОДУОДЕНОПАТІЙ, ІНДУКОВАНИХ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ, У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ**

1

(21) u201004008  
(22) 06.04.2010  
(24) 27.09.2010  
(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.  
(72) ФЕДІВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, ГОНЧАРУК ЛЮДМИЛА МИХАЙЛІВНА  
(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ  
(57) Спосіб лікування гастродуоденопатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеоартроз, при відсутності

2

інфекції *Helicobacter pylori* шляхом призначення базисного лікування - рабепразол по 20мг 2 рази на добу впродовж 4 тижнів, який відрізняється тим, що додатково призначають препарат "Мукоген" по 1 таблетці 3 рази на добу впродовж 4 тижнів, який має антиоксидантні та гастропротекторні властивості, що дозволяє покращити результати лікування, забезпечує покращання показників протеолітичної, фібринолітичної систем та морфофункціонального стану еритроцитів і, як наслідок, зменшення терміну госпіталізації.

Корисна модель належить до медицини, а саме до гастроентерології та ревматології, і може бути використана для лікування гастродуоденопатій, спричинених нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), у хворих на остеоартроз (ОА).

ОА є важливою медико-соціальною проблемою, що призводить до тимчасової непрацездатності, інвалідності та суттєвого зниження якості життя пацієнтів. НПЗП займають провідне місце в лікуванні ОА. Однак використання цих засобів є частою причиною запалення та виразок слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Актуальність проблеми НПЗП-асоційованих гастропатій обумовлена тим, що із прийомом НПЗП пов'язано приблизно 20% всіх виразок шлунка і 10% виразок ДПК, більше половини яких ускладнюються кровотечею і перфорацією [Щокіна К.Г. Порівняння гастротоксичності сучасних і перспективних НПЗП / К.Г. Щокіна, О.П. Вікторов // Ліки. - 2005. - №3-4. - С.47-53]. Тому питання ефективного лікування гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у хворих на ОА залишається важливим і потребує вдосконалення.

Відомий обраний за найближчий аналог спосіб лікування гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, шляхом призначення базисного лікування: препаратами вибору для лікування гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у випадку відсутності *Helicobacter pylori*, є ІПП - омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол. Тривалість лікування згідно з найближчим аналогом повинна бути не менше 4 тижнів, а при великих розмірах та локалізаціях в шлунку - 8-12 тижнів. При наявності *Helicobacter pylori* проводиться ера-

дикаційна терапія впродовж 7 днів, з наступним прийомом ІПП (Бенца Т.М. Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами / Т.М. Бенца // Рациональная фармакотерапия. -2007. - N4. - С.39-45). Недоліками відомого способу-найближчого аналога є недостатня ефективність призначення базисного комплексного лікування та тривалий термін терапії.

В основу корисної моделі поставлено завдання вдосконалити спосіб лікування гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у хворих на остеоартроз шляхом призначення препарату «Мукоген» з гастропротекторними та антиоксидантними властивостями з метою підвищення ефективності лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб лікування гастродуоденопатій, спричинених НПЗП, у хворих на ОА, згідно корисній моделі, шляхом додаткового призначення на фоні базисного лікування препарату «Мукоген» (ребаміпід, Macleods Pharmaceuticals Limited).

Спільними ознаками найближчого аналога та способу, що заявляється, є призначення базисного лікування.

Відмінними ознаками в запропонованому способі є те, що додатково призначають препарат, зареєстрований в Україні, що має гастропротекторні та антиоксидантні властивості, «Мукоген» по 1 таблетці 3 рази на добу впродовж 4 тижнів.

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

Препарат «Мукоген» є гастропротектором та наділений антиоксидантними властивостями. Даний препарат підвищує вміст ендогенних простаг-

(19) UA (11) 53189 (13) U

ландинів E<sub>2</sub> та I<sub>2</sub> в слизовій оболонці шлунка і тим самим підвищує регенераторну властивість слизової, забезпечує захист її від пошкоджуючих чинників. Він стимулює секрецію бікарбонатів для підтримання градієнта рН, покращує кровообіг в слизовій оболонці і підсилює проліферацію клітин. Кількість поверхневого шлункового слизу під впливом лікування ребаміпідом підвищується на 160%. Також мукоген пригнічує міграцію і активацію нейтрофілів, зменшує адгезію *Helicobacter pylori* (Hр) до слизової оболонки шлунка та не впливає на базальну і стимульовану шлункову секрецію хлоридоводневої кислоти. Мукоген сприяє утворенню "плаского" рубця із зменшенням ремоделювання стінки шлунка, нормалізації мікроциркуляції і відновлення адекватної епітелізації [Федів О.І. Особливості гоєння ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки під впливом ребаміпіду / О.І. Федів, В.М. Багрій, В.В. Труш [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 3. - С.53-56]. Під впливом ребаміпіду відбувається активація ангиогенезу, активується ангиогенний фактор росту в шлунковому епітелії. Окрім того, мукоген володіє здатністю безпосередньо впливати на капілярні епітеліоцити [Tarnawsky A.S. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox-2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing acton / A.S. Tarnawsky, J. Chai, R. Pai et al. // Dig. Dis. Sci. -2004. - Vol.49., № 2. - P. 202-209]. Ребаміпід зменшує секрецію збудником прозапальних цитокінів (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) та інфільтрацію слизової оболонки шлунка макрофагами, мононуклеарами та гранулоцитами. Мукоген також зменшує звільнення еластази з активованих Hр нейтрофілів. Препарат також пригнічує водорозчинні токсини, які виділяє Hр, знижуючи, таким чином, активність нейтрофілів [Губергріц Н.Б. Ефективність препарату "Мукоген" при ерозивно-виразкових ураженнях гастродуоденальної зони, асоційованих з *Helicobacter pylori* (Частина I) / Н.Б. Губергріц, І.В. Василенко, О.М. Агібалов, П.Г. Фоменко та ін. // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - №1 (45). - С.67-82].

Спосіб лікування гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, при відсутності *Helicobacter pylori*, у хворих на ОА, що заявляється, здійснюється наступним чином: хворим призначаються рабепразол по 20мг 2 рази на добу та мукоген по 1 таблетці 3 рази на день впродовж 4 тижнів.

Ефективність та безпечність лікування гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у хворих на ОА за способом, що заявляється, доведені клінічними дослідженнями. Було обстежено 40 хворих на ОА із супутніми гастродуоденопатіями, викликаними НПЗП, *Helicobacter pylori* негативні. Серед обстежених хворих було 33 жінки та 7 чоловіків, у віці від 31 до 75 років. Хворі були поділені на дві групи - основну та порівняння. Хворих основної групи лікували за способом, що заявляється, а хворих групи порівняння - за відомим способом-найближчим аналогом. Всім хворим було проведено збір скарг та анамнезу, біохімічні дослідження крові та фіброгастродуоденоскопію з прицільною біопсією, визначення *Helicobacter pylori*. Обстеження проводились двічі, на початку та в кінці лікування.

Дослідження показали, що спосіб лікування гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у хворих на ОА, що заявляється, ефективніше та безпечніше ніж спосіб-найближчий аналог.

Больовий та диспепсичні синдроми, що зумовлюються виникненням гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у хворих, яких лікували за запропонованим способом, були мінімальними. У хворих основної групи прояви больового синдрому майже повністю зникали до 3-4 доби лікування, 40% хворих групи порівняння турбував біль різного характеру впродовж 7-8 днів лікування. В кінці лікування біль та відчуття дискомфорту, тяжкості в епігастрії були відсутніми або мінімальними у 17 (85%) хворих основної групи та у 15 (75%) хворих групи порівняння. Нудота та блювання не турбували жодного хворого з основної групи, у 2 (10%) хворих групи порівняння була нудота.

У всіх хворих основної групи спостерігали загоєння ерозивно-виразкових уражень травного каналу, у 10% хворих групи порівняння після проведеного лікування спостерігали виникнення повторних ерозій.

Таблиця 1

Результати порівняння лікування гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у хворих на остеоартроз традиційними засобами та способом, що пропонується

Ознака	Найближчий аналог	Спосіб, що заявляється
1	2	3
Зникнення больового синдрому	7-8 доба	3-4 доба
Зникнення диспепсичного синдрому у хворих (%)	15 (75%)	17 (85%)
Покращання показників протеолітичної активності у хворих (%)	15 (75%)	18 (90%)
Покращання показників фібринолітичної активності у хворих (%)	12 (60%)	16 (80%)

Продовження таблиці 1

1	2	3
Покращання показників морфофункціонального стану еритроцитів у хворих (%)	8 (40%)	14 (70%)
Термін госпіталізації	16±2,46	14±1,25

У хворих основної групи ефективніше, ніж в групі порівняння, знижувались показники необмеженої протеолітичної активності та фібринолітичної активності крові. Рівень лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу у хворих основної групи знижувався відповідно на 23,15%, 29,19% та 38,06%. У групі порівняння дані показники зменшувались відповідно на 19,26%, 17,88% та 26,83%. У хворих, що лікувались відповідно до способу лікування, що заявляється, зниження показників протеолітичної активності було більш виражене, ніж в групі, що лікувались за відомим способом-найближчим аналогом.

Фібринолітична активність також зменшувалась більшою мірою в основній групі (сумарна фібринолітична активність знижувалась на 23,17%, неферментативна фібринолітична активність - на 31,91%, ферментативна - на 56,6%), ніж в контрольній (на 14,08%, 13,33% та 35,3% відповідно).

Дослідження показників морфофункціонального стану еритроцитів показали, що у хворих основної групи індекс деформабельності еритроцитів зростав на 43,06%, на відміну від даного показника в групі порівняння було на 22,5%. Коефіцієнт в'язкості еритроцитів теж ефективніше знижувався в основній групі на 42,5%, ніж в групі порівняння, де даний показник знизився лишень на 21,8%.

Наводимо конкретні приклади реалізації способу лікування гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у хворих на ОА, що заявляється та відомого.

#### Приклад 1

Хворий С., 76 років, поступив в гастроентерологічне відділення зі скаргами на біль в ділянці надчерев'я, відчуття важкості в епігастрії, періодичну печію, нудоту, здуття живота, біль в колінних суглобах, припухлість суглобів, обмеження рухливості. При опитуванні встановлено, що хворіє на ОА близько 2-ох років. В анамнезі шлунково-кишкова кровотеча після прийому диклофенака. Продовжує періодично приймати німесіл, кетанов. При проведенні фіброгастродуоденоскопії з прицільною біопсією виявлені множинні ерозії в області цибулини дванадцятипалої кишки. Інфекцію *Helicobacter pylori* не виявлено. Рівень лізису азоальбуміну 3,2мл/год, азоказеїну - 4,8мл/год та азоколу 1,2мл/год. Сумарна фібринолітична активність становила 2мл/год, ферментативна - 1мл/год, неферментативна - 1мл/год. Показники морфофункціонального стану еритроцитів: індекс деформабельності 31,47% та коефіцієнт в'язкості еритроцитів був відповідно 1,32ум.од. Був виставлений діагноз: ОА колінних суглобів, рентгенологічна стадія I, ФНС I. Хронічний ерозивний дуоденіт, *Helicobacter pylori* негативний, фаза загострення.

Призначено базисну терапію. Біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці, диспепсичні прояви майже повністю зникли на 7 день госпіталізації. Хворий в задовільному стані був виписаний додому на 16 день лікування з рекомендаціями щодо лікування вдома. Через 4 тижні після проведеного лікування була зроблена контрольна фіброгастродуоденоскопія з прицільною біопсією, виявлено поодинокі ерозії в цибуліні дванадцятипалої кишки. Рівень лізису азоальбуміну 3мл/год, азоказеїну - 4,4мл/год та азоколу 1мл/год. Сумарна фібринолітична активність становила 1,8мл/год, ферментативна - 1мл/год, неферментативна - 0,8мл/год. Показники морфофункціонального стану еритроцитів: індекс деформабельності 40,81% та коефіцієнт в'язкості еритроцитів був відповідно 1,31ум.од. Протеолітична та фібринолітична активність крові, показники морфофункціонального стану еритроцитів дещо покращились, однак діагноз залишився таким самим, як до лікування.

#### Приклад 2

Хвора К., 55 років, поступила в ревматологічне відділення зі скаргами на біль в колінних та гомілково-ступневих суглобах, ранкову скутість, припухлість суглобів, обмеження рухливості, відчуття важкості та періодичний біль в ділянці епігастрію, періодичну печію. З анамнезу відомо, що хворіє на ОА близько 10 років, періодично приймає наклофен, німесіл та кетанов. Було проведено фіброгастродуоденоскопію із прицільною біопсією, виявлено множинні ерозії в антральному відділі шлунка. Інфекцію *Helicobacter pylori* не виявлено. Рівень лізису азоальбуміну 3,2мл/год, азоказеїну - 5,6мл/год, та азоколу 1,4мл/год. Сумарна фібринолітична активність становила 2мл/год, ферментативна - 1мл/год, неферментативна - 1мл/год. Показники морфофункціонального стану еритроцитів: індекс деформабельності 27,68% та коефіцієнт в'язкості еритроцитів був відповідно 1,53ум.од. Був виставлений діагноз: ОА колінних та гомілковоступневих суглобів, рентгенологічна стадія I, ФНС I. Хронічний ерозивний гастрит, *Helicobacter pylori* негативний, фаза загострення. Хворій до лікування ОА було призначено рабепразол по 20мг 2 рази на добу та мукоген по 1 таблетці 3 рази на день впродовж 4 тижнів. На фоні проведеного лікування біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці, печія повністю зникли на 4 день лікування. Хвора була виписана в задовільному стані через 14 днів додому з рекомендаціями щодо лікування вдома. Через 4 тижні після проведеного лікування була проведена контрольна фіброгастродуоденоскопія: патологічних змін зі сторони шлунка та дванадцятипалої кишки не виявлено. Рівень лізису азоальбуміну 2,6мл/год, азоказеїну - 4,8мл/год, та азоколу 0,4мл/год. Сумарна фібри-

нолітична активність становила 1,4мл/год, ферментативна - 0,8мл/год, неферментативна - 0,6мл/год. Показники морфофункціонального стану еритроцитів: індекс деформабельності 50,07% та коефіцієнт в'язкості еритроцитів був відповідно 1,15ум.од.

Таким чином, лікування гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у хворих на ОА, запропонува-

ним способом лікування ефективніше, ніж за відомим способом, що підтверджується більш вираженим зменшенням проявів больового та диспепсичного синдромів, суттєвим покращанням показників протеолітичної, фібринолітичної систем крові та морфофункціонального стану еритроцитів та зменшенням терміну госпіталізації.