



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110408** (13) **U**  
(51) МПК

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 31/166** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2016 03219</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>28.03.2016</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.10.2016</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.10.2016, Бюл.№ 19</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Гуцаленко Ольга Олексіївна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ",</b> вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)</p>
--	--

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування дуоденогастрального рефлюксу у хворих на хронічний гастрит включає базисну терапію основного захворювання в поєднанні зі стимулятором перистальтики (прокінетиком) "Метоклопрамід" з дотриманням дієтичних рекомендацій. Крім цього, додатково призначається препарат "Еглоніл" за аналогічним принципом в режимі короткочасної ступеневої терапії за схемою: спочатку парентерально (внутрішньом'язово "Еглоніл" по 2 мл (100 мг) на ніч 6 днів та паралельно "Метоклопрамід" по 2 мл (10 мг) через 12 год. - 5 днів) з подальшим переходом на прийом їх всередину протягом 14 днів ("Еглоніл" по 1 капсулі (50 мг) двічі на добу і "Метоклопрамід" по 1 таблетці (10 мг) три рази за 30 хв. до їди). Загальна тривалість лікування складає 20 днів.

UA 110408 U



Запропонована корисна модель належить до галузі медицини, а саме до гастроентерології. Може бути використана для підвищення ефективності лікування хронічного гастриту (ХГ) з супутнім дуоденогастральним рефлюксом (ДГР), сприяє тривалій ремісії захворювання та значно поліпшує якість життя хворих.

5 За даними публікацій останніх років, патологія гастродуоденальної зони (ГДЗ) все частіше супроводжується рефлюксами - гастроєзофагеальним (ГЕР) та ДГР або  
 10 дуоденогастроєзофагеальним (ДГЕР). Під ДГР (міліарний або жовчний рефлюкс) прийнято розуміти ретроградне закидання (зворотний потік) жовчі у складі рефлюксата із дванадцятипалої кишки (ДПК) у анатомічно вищерозміщені органи, а саме - порожнину шлунка,  
 з можливим попаданням у стравохід і навіть у ротову порожнину та розвитком пошкодження  
 слизових оболонок цих органів травлення (ОТ). Якщо закидання шлункового вмісту у стравохід  
 до певної міри є нормальним явищем - так званий фізіологічний ГЕР, то міліарний рефлюкс  
 із ДПК у вищерозміщені відділи ОТ. По висоті міліарний рефлюкс може бути ДГР, ДГЕР і  
 15 дуоденогастроєзофагооральним.

ДГР є важливу окремою клінічною проблемою. В цілому наявність ДГР визначають у 70 %  
 пацієнтів з диспепсичними скаргами [J.Y. Mabrut, J.M. Collard, J. Baulieux  
 Duodenogastricandgastroesophagealbilereflux //J. Chir. (Paris), 2006, 143(6), P. 355-365]. В  
 20 більшості випадків ДГР діагностується на фоні багатьох функціональних і органічних  
 захворювань ОТ (у 45-98 % випадків), перш за все ГДЗ, що накладає відбиток на клінічну  
 симптоматику рефлюксу, в значній мірі маскуючи його. Саме тому ДГР досить часто  
 залишається "непоміченим" клініцистами і оцінюється як такий, що не потребує додаткового  
 лікування. З іншого боку, дослідження останніх років довели, що ДГР є важливим компонентом  
 25 гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) - у 20 % випадків, спричинюючи навіть тяжчі  
 форми езофагіту, ніж ізольований кислотний рефлюкс, і є незаперечним фактором канцерогенезу.  
 Наявні дані літератури свідчать про більш тяжчий перебіг захворювань шлунково-кишкового  
 тракту (ШКТ) з супутнім ДГР, який нерідко є імовірною причиною відсутності адекватної клінічної  
 відповіді на монотерапію антисекреторними засобами у 15-20 % хворих, чи рефрактерності  
 30 захворювань ГДЗ і ГЕРХ до базисної терапії [Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И.  
 Дуоденогастральный рефлюкс в практике врача-гастроэнтеролога: очевидные опасности и  
 скрытая угроза //Здоров'я України, 2012, № 1 (23), С. 11; Гнатейко О.З., Личковська О.Л.  
 Дуоденогастральный рефлюкс у дітей як причина рефлюкс-гастриту та рефлюкс-езофагіту  
 /Обоснованный выбор в лечении гепатобилиарной системы, изд. 2-е (дополн.), 2009, С. 9-12].

Основними агресивними компонентами дуоденального вмісту визнані жовчні кислоти,  
 35 панкреатичні ферменти і лізолецитин. Доведено, що кон'юговані жовчні кислоти (в першу чергу  
 тауринові кон'югати) і лізолецитин володіють більш вираженим пошкоджуючим впливом на  
 слизову оболонку шлунка (СОШ) і стравоходу при кислому рН, що визначає їх синергізм з  
 соляною кислотою (НСІ) в патогенезі ХГ і езофагіту [Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2012]. ДГР  
 є однією із двох основних причин виникнення ХГ типу С (хімічного) - рефлюкс-гастриту. За  
 40 даними російських вчених, на тлі ДГР любого ступеню вираженості частіше виявляються ознаки  
 антрального гастриту. ДГР служить механізмом нейтралізації НСІ в антральному відділі шлунка  
 та спричиняє ерозивні зміни за рахунок дуоденального вмісту [Барт Б.Я., Михайлулов С.В.,  
 Силуянов С.В. и др. Антрум гастрит и дуоденогастральный рефлюкс, Режим доступа: [http://www.nc-i.ru/main/tezis\\_text/44.html](http://www.nc-i.ru/main/tezis_text/44.html)]. Наявність інфекції *Helicobacter pylori* посилює  
 45 пошкоджуючий вплив рефлюксату на СОШ. Агресивний вплив дуоденального вмісту на СОШ  
 проявляється у вигляді наростаючої атрофії, метаплазії і дисплазії, які вважаються потенційно  
 небезпечними у плані гастроканцерогенезу. Тож основними патогенетичними механізмами  
 розвитку ДГР є: 1) недостатність сфінктерного апарату ШКТ: дуоденальний вміст може вільно  
 досягати шлунка і стравоходу через пілоричний і нижній стравохідний сфінктери, які розділяють  
 50 порожнисті органи, що забезпечує доступ агресивних субстанцій рефлюксату у вищерозміщені  
 відділи і призводить до відхилень у роботі травного конвеєра; 2) антродуоденальна  
 дисмоторика з розвитком антиперистальтики - порушення координації між антральним,  
 пілоричним відділами шлунка і ДПК, які управляють напрямком току дуоденального вмісту, що  
 спричиняє ретроградний рух рефлюксату з ДПК в шлунок.

55 Враховуючи особливості патогенетичних механізмів розвитку ДГР, актуальним постає  
 питання розробки ефективних способів його лікування, які б забезпечували максимальний  
 лікувальний ефект на тлі мінімальних побічних впливів. Відсутність клінічних рекомендацій при  
 цій патології обумовлюють велику кількість запитань по тактиці ведення таких хворих.

60 У літературі наведено мало відомостей, які стосуються виключно терапії ДГР. Більшість  
 наукових розробок стосується лікування ГЕРХ, функціональної диспепсії (ФД) чи СРК.

Медикаментозне лікування ДГР проводиться в комплексі з базисною терапією основної хвороби на фоні дотримання дієтичних рекомендацій. Терапія ДГР направлена на нейтралізацію подразнюючої дії компонентів дуоденального вмісту (жовчних кислот, лізолецитину і трипсину) на СОШ і стравоходу (застосування препаратів урсодезоксихолевої кислоти) та на нормалізацію пропульсивної активності ШКТ. В таких випадках засобами патогенетичної терапії та препаратами вибору за наявності ДГР є прокінетики, які підвищують тонус і стимулюють моторику ШКТ, усувають антиперистальтику.

Відомий спосіб лікування моторно-евакуаторних порушень при органічних захворюваннях верхнього відділу травного каналу (хронічний гастрит, хронічний гастродуоденіт) передбачає дотримання дієтичних рекомендацій, проведення базисної терапії (обволікаючі, в'язучі препарати з гастроцитопротекторною дією, антихелікобактерна терапія за показаннями) у поєднанні з прокінетиком [Кушниренко І.В., Майкова. Т.В., Сиротенко І.А. Нарушения моторно-евакуаторной функции желудка. Современные методы их коррекции при хроническом гастродуодените. Обзор и собственные исследования //Новости медицины и фармации. - 2011, № 382, С. 13-17].

Базисна терапія, згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної медичної допомоги "Диспепсія", затвердженого наказом МОЗ України № 600 від 03.08.2012 р. поєднується зі стимулятором перистальтики (прокінетиком) "Метоклопрамід" або "Домперидон".

Фармакологічні ефекти метоклопраміда (подвійний механізм дії: D<sub>2</sub>-антагоніст і 5-HT<sub>4</sub>-агоніст) і домперидона (D<sub>2</sub>-антагоніст) пов'язані з блокадою дофамінових рецепторів. Антагоністи дофамінових рецепторів підвищують тонус нижнього стравохідного сфінктера, посилюють скорочувальну здатність шлунка і перешкоджають його релаксації, прискорюють евакуацію із шлунка і покращують антродуоденальну координацію, що сприяє тим самим усуненню ДГР. Ефективність цих препаратів у відновленні моторики шлунка складає 70 %, а розвиток побічних ефектів - 25-30 % [Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2012].

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб лікування ДГР у хворих на ХГ, що включає додаткове призначення до загальноприйнятої базисної терапії прокінетика домперидон (оригінальний препарат "Мотиліум") в дозі 1 таблетка (10 мг) 3-4 рази на добу протягом 2-4 тижнів. [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Современные представления о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и месте прокинетики в их лечении, режим доступа: <http://www.remedium.ru>, 2009], який найчастіше призначався лікарями при ДГР [Коруля І.А., Марухно І.С, Герасименко О.М. Проблеми діагностики та лікування пацієнтів з хронічним гастритом //Здоров'я України. - 2014, № 1 (31), С. 28-29].

Так, до весни 2015 р., домперидон вважався препаратом з добре вивченим профілем ефективності та безпеки і основним прокінетичним засобом, що застосовувався для лікування диспепсичного синдрому та ДГР.

Відомий спосіб лікування забезпечує ефективну корекцію моторно-евакуаторних порушень, що підтверджено результатами багаточисельних клінічних досліджень (досвід застосування понад 30 років більш ніж у 50 країнах світу, де він був дозволений до вживання, але не у США), проте має місце доведений кардіотоксичний ефект домперидону (подовження інтервалу QT, підвищений ризик розвитку серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті) [Doggrell S.A., Hancox J.C. Expert Opin. Drug Saf. - 2014; 13 (1); 131-138].

Комітет по оцінці ризиків, пов'язаних з безпекою лікарських засобів (ЛЗ) (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRACEMA) рекомендував внести зміни в інструкцію по використанню препаратів на основі домперидону на усій території Європейського Союзу, в т.ч. використовувати ці ЛЗ лише для полегшення симптомів нудоти і блювання. PRAC вважає, що зниження рекомендованої дози (до 10 мг тричі на добу *per os*) і тривалості лікування (не більше 1 тижня) є ключовим моментом в мінімізації ризиків використання цього ЛЗ. Тож у березні 2015 р. в Україні змінена інструкція для медичного застосування ЛЗ "Мотиліум". Зміни внесені згідно з наказом МОЗ України № 961, реєстраційне посвідчення № UA/10190/01/01 від 08.11.10 р. Остання інструкція для медичного застосування препарату старого зразка датована 2014 р. (Електронна версія Державного формуляра ЛЗ, випуск 6, Київ 2014), який є офіційним державним керівництвом з безпечного та раціонального використання ЛЗ.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити надійний спосіб лікування ДГР у хворих на ХГ, шляхом удосконалення відомого, досягти підбору ЛЗ, з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку ДГР, з широким спектром дії та з мінімальним побічним впливом, який дозволить усунути основний симптомокомплекс клінічних проявів та забезпечить підвищення ступеня ефективності лікування.

Поставлену задачу вирішують створенням способу лікування ДГР у хворих на ХГ, що включає, на фоні дотримання дієтичних рекомендацій, базисну терапію в поєднанні зі

стимулятором перистальтики (прокінетиком) "Метоклопрамід" згідно з Протоколом первинної медичної допомоги "Диспепсія", затвердженого наказом МОЗ України № 600 від 03.08.2012 р., який згідно з корисною моделлю відрізняється тим, що додатково призначається препарат "Еглоніл" за аналогічним принципом в режимі короткочасної ступеневої терапії за схемою: спочатку парентерально (внутрішньом'язово "Еглоніл" по 2 мл (100 мг) на ніч 6 днів та паралельно "Метоклопрамід" по 2 мл (10 мг) через 12 год. - 5 днів) з подальшим переходом на прийом їх всередину протягом 14 днів ("Еглоніл" по 1 таб. за 30 хв. до їди). Загальна тривалість лікування складає 20 днів. Саме існування двох форм цих прокінетиків - ін'єкційної і таблетованої, дозволяє проводити ступеневу терапію, швидко і дієво корегуючи рефлюкс-синдром.

Метоклопрамід - давно відомий препарат, який понад 40 років широко використовувався у клінічній практиці і не дарма був удостоєний почесного звання "робоча конячка прокінетиків". Виразність побічних ефектів за умови тривалого застосування перевищують позитивні прокінетичні антиеметичні ефекти метоклопраміду та обмежують тривалість його прийому [Бабак О.Я., Можина Т.Л. Прокінетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці, Сучасна гастроентерологія, 2008, № 5, С. 4-11].

Еглоніл (сульпірид) належить до ЛЗ, що має багатосторонні (плейотропні) клінічні ефекти, який може застосовуватися для лікування пацієнтів із хворобами ШКТ, особливо при вираженому больовому синдромі і порушенні моторики ворота, дискінезії ДПК і стравоходу. Еглоніл є ефективним препаратом при лікуванні хворих на виразкову хворобу, хронічний холецистит, панкреатит, СРК із наявними соматоформними розладами, які супроводжуються диспепсичними проявами, пов'язані з порушенням евакуації із шлунка, дуоденостазом, моторно-евакуаторною дисфункцією [Дегтярева І.І., Скрыпник І.Н., Козачок Н.Н. и др. Эффективность применения сульпирида в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения: (обзор литературы и собственные исследования) //Сучасна гастроентерологія, 2002, № 3 (9), С. 69-76; Гуцаленко О.О., Катеренчук І.П., Сало Л.М. та ін. Терапевтична ефективність застосування еглонілу в комплексному лікуванні хворих з поєднаною патологією шлунково-кишкового тракту та психосоматичними розладами. //Міжвідомчий збірник Гастроентерологія, випуск 36, Дніпропетровськ, 2005, С. 617-622.].

Еглоніл є центральним холінолітиком і атипичним нейрорептиком, який має також і виражені прокінетичні властивості, оскільки як і метоклопрамід та домперидон належить до антагоністів дофамінових рецепторів. Еглоніл відповідає як основним вимогам до психотропних засобів для терапії психосоматичних розладів, так і має декілька лише йому притаманних властивостей, доцільних як в гастроентерології в цілому, так і в лікуванні ДГР. Додатковими особливостями і перевагами еглонілу є наступні: 1) еглоніл сприяє підвищенню тонуусу нижнього стравохідного, пілоричного сфінктерів і тонуусу сфінктера Одді, посилює і синхронізує гастродуоденальну моторику, усуває ДГР і ГЕР, нормалізує моторику кишечника і жовчного міхура; 2) еглоніл покращує кровопостачання СОШ і ДПК, виявляє виражений трофічний ефект та прискорює регенерацію; 3) виражений антипсихотичний ефект при використанні високих доз (800-2800мг/добу); антидепресивний, протитривожний, протибольовий, антиеметичний (протиблювотний) ефекти при застосуванні малих доз (50-300 мг/добу); 4) в ефективних для гастроентерології дозах не викликає вираженого седативного впливу, загальмованості [Вельтищев Д.Ю. Многоликий эглонил. //Рус. мед. журн., 2001, Т.9, № 25, С. 69-75; Губергриц Н.Б. //Хроническая абдоминальная боль. Билиарная боль. - Донецк: ООО "Лебедь", 2006, С. 68-72].

Запропонований спосіб лікування здійснюють наступним чином.

Після проведення всебічного обстеження, що включає ретельне вивчення скарг з оцінкою особливостей розвитку больового та диспепсичного синдромів, анамнестичне та клінічне обстеження пацієнтів із застосуванням загальноклінічних, біохімічних, інструментальних (ФЕГДС з біопсією для морфологічного підтвердження ХГ і визначення Нр-інфекції, рН-метрія, УЗД органів черевної порожнини (ОЧП)) та лабораторних досліджень, для лікування хворих на ХГ за наявності ДГР, на фоні дотримання дієтичних рекомендацій, призначають базисну терапію згідно з Протоколом первинної медичної допомоги "Диспепсія" від 03.08.2012 р., та рекомендаціями Консенсусу Маастрихт III (2005) і Маастрихт IV (2010) у поєднанні зі стимулятором перистальтики (прокінетиком) "Метоклопрамід" спочатку внутрішньом'язово по 2 мл (10 мг) через 12 год. протягом 5 днів з подальшим переходом на прийом всередину протягом 14 днів по 1 таблетці (10 мг) тричі в день за 30 хв. до їди та додаткове використання другого ЛЗ із прокінетичною дією "Еглоніл" за аналогічним принципом в режимі короткочасної ступеневої терапії (спочатку внутрішньом'язово по 2 мл(100 мг) на ніч протягом 6 днів, в подальшому "Еглоніл" приймають всередину по 1 капсулі (50 мг) 2 рази на добу протягом 14 днів).

Приклад: Пацієнтка А., 23 років, студентка, звернулася по допомогу зі скаргами на пекучий біль у підложечковій ділянці, що зменшується після прийому їжі, постійну нудоту, відрижку повітрям, відчуття тривоги. Вперше перераховані скарги з'явилися більше півроку тому. Лікувалася самостійно - приймала омепразол, але без ефекту. Після всебічно проведеного

5 обстеження, що включало загальноклінічні, біохімічні, інструментальні (ФЕГДС з біопсією для морфологічного підтвердження ХГ і визначення Нр-інфекції, рН-метрія, УЗД ОЧП) та лабораторні дослідження, встановлено діагноз: Хронічний гастрит типу ВС (H.pylori-асоційований+рефлюкс-гастрит), з помірно вираженою секреторною недостатністю, стадія вираженого загострення. Дуоденогастральний рефлюкс.

10 Пацієнтці на фоні дотримання дієтичних рекомендацій було призначено лікування запропонованим способом: базисна терапія, що включала призначення класичної трикомпонентної ерадикаційної антихелікобактерної терапії у поєднанні з двома прокінетичними препаратами "Еглоніл" і "Метоклопрамід" за аналогічним принципом в режимі короткочасної ступеневої терапії. На 4-й день від початку терапії зменшилися нудота, інтенсивність болювих відчуттів у підложечковій ділянці; на кінець 1-го тижня зникли відрижка повітрям, нудота, біль, покращились настрої, загальний стан, зменшилися хвилювання та тривога, а на 14-й день – наступила клінічна ремісія (повністю зникли всі симптоми диспепсії і рефлюксу). Пацієнтка продовжувала прийом ЛЗ з метою досягнення стійкого позитивного терапевтичного ефекту та розвитку тривалої ремісії.

20 Запропонованим способом лікування ДГР у хворих на ХГ проліковано 36 пацієнтів, віком від 18 до 62 років. Чоловіків було 9, жінок 27. За даними ФГДС у всіх хворих виявлені ознаки рефлюкс-гастриту (гастрит типу С), із них у 26-наявність *Helicobacter pylori* (хелікобактерний гастрит типу В).

25 Аналіз результатів лікування свідчить про ефективність запропонованого способу. Застосування двох прокінетиків дозволило у більшості хворих усунути прояви ДГР, істотно покращити стан пацієнтів та у цілому підвищити якість їх життя. Про клінічну ефективність даного способу свідчить купірування болювого синдрому та усунення таких клінічних ознак диспепсичного та рефлюкс-синдромів як відчуття дискомфорту, тяжкість у шлунку, відрижка повітрям, нудота, гіркота у роті, які під впливом лікування до 3-5 дня суттєво зменшувалися, а до 10-12 дня зникали взагалі, що значно скорочувало тривалість терапії.

30 Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що спосіб лікування ДГР у хворих на ХГ, відповідає поставленому завданню та забезпечує одержання позитивного терапевтичного ефекту за рахунок підбору ЛЗ синергічної дії та потенціювання їх прокінетичного впливу, з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку ДГР, з широким спектром дії та з мінімальним побічним впливом, що суттєво підвищує ступінь ефективності лікування захворювання.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Спосіб лікування дуоденогастрального рефлюксу у хворих на хронічний гастрит, що включає базисну терапію основного захворювання в поєднанні зі стимулятором перистальтики (прокінетиком) "Метоклопрамід" з дотриманням дієтичних рекомендацій, який **відрізняється** тим, що додатково призначають препарат "Еглоніл" за аналогічним принципом в режимі короткочасної ступеневої терапії за схемою: спочатку парентерально (внутрішньом'язово

45 "Еглоніл" по 2 мл (100 мг) на ніч 6 днів та паралельно "Метоклопрамід" по 2 мл (10 мг) через 12 год. - 5 днів) з подальшим переходом на прийом їх всередину протягом 14 днів ("Еглоніл" по 1 капсулі (50 мг) двічі на добу і "Метоклопрамід" по 1 таблетці (10 мг) три рази за 30 хв. до їди), загальна тривалість лікування складає 20 днів.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601