



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106946** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2013 10434</p> <p>(22) Дата подання заявки: 27.08.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.10.2014</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 12.05.2014, Бюл.№ 9</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.10.2014, Бюл.№ 20</p> <p>(72) Винахідник(и): Мелащенко Сергій Григорович (UA), Чернобровий В'ячеслав Миколайович (UA), Байол Яна Олександрівна (UA), Лук'янчикова Лариса Павлівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>	<p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, Fennerty MB. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease // Arch Intern Med. 1999 Oct 11;159(18):2161-8</p> <p>R. W. Ten Kate, H. A. Tuynman, H. P. Festen, G. Pals, and S. G. Meuwissen. Effect of high dose omeprazole on gastric pepsin secretion and serum pepsinogen levels in man // European Journal of Clinical Pharmacology, – 1988. – vol. 35, no. 2, – pp. 173–176 (реферат)</p> <p>Meijer J.L., Jansen J.B., Biemond I., Lamers C.B. Effect of short-term administration of omeprazole on serum gastrin and pepsinogens in antrectomized patients // Digestion. – 1993. –v. 54, № 3. – p. 139-142 (реферат)</p> <p>Biemond I, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, Meuwissen SG. Serum pepsinogens after interruption of long-term maintenance therapy with omeprazole in patients with reflux esophagitis // Dig Dis Sci. 1993 May;38(5):932-6 (реферат)</p> <p>de Leone A, Tonini M, Dominici P, Grossi E, Pace F. The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: optimal cut-off value and duration // Dig Liver Dis. 2010 Nov;42(11):785-90</p> <p>Чернобровий В.М., Чернова І.В., Морозова О.І. Особливості кислотопрігнічувального впливу пантопразолу на показники експрес-гастро-рН-моніторингу в динаміці лікування хворих на пептичні пілородуоденальні ерозивно-виразкові захворювання // Сучасна гастроентерологія, № 3 (23), 2005. – С. 15-18</p> <p>В. М. Чернобровий, С. Г. Мелащенко. Ефективність терапії інгібіторами протонної помпи у хворих на функціональну шлункову диспепсію з патологічним гастроєзофагеальним рефлюксом, констатованим за допомогою багатогодинного мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу // Гастроентерологія (міжвідомчий збірник). – 2012. – Вип. 46. – С. 367-372</p> <p>US 6365128 B1, 02.04.2002 RU 2247981 C1, 10.03.2005</p>
--	---

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ АНТИСЕКРЕТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ОМЕПРАЗОЛУ У ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, зокрема гастроентерології, і стосується способу оцінки антисекреторної активності омепразолу у гастроентерологічних хворих, який полягає в тому, що

UA 106946 C2

вимірюють концентрацію пепсиногену-I в сироватці крові до та після 7 днів прийому стандартної дози омепразолу 20 мг двічі на день і визначають адекватну антисекреторну активність за абсолютним зростанням концентрації пепсиногену-I на 7 мкг/л і більше.

Винахід належить до медицини, зокрема гастроентерології, і може бути використаний для проведення контрольованого лікування захворювань, де є показаним застосування омепразолу - гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), пептичні виразки дванадцятипалої кишки та шлунка, функціональна шлункова диспепсія (ФШД), хронічні панкреатити, гастропатії при прийомі нерестероїдних протизапальних препаратів, шлунково-кишкових кровотечах і т. ін.

Визначення антисекреторної активності інгібіторів протонної помпи (ІПП), до яких відносять омепразол, є важливою практичною задачею. Завдяки встановленню факту неадекватного пригнічення шлункової секреції, з'являється можливість фармакологічної корекції зі збільшенням дози препаратів або їх комбінації з антагоністами H₂-рецепторів гістаміну. Резистентність до ІПП є одним з критеріїв проведення оперативного лікування ГЕРХ та деяких інших станів. В протилежній ситуації адекватного пригнічення секреції, але відсутності закономірної позитивної клінічної динаміки, ставиться під сумнів правильність встановленого діагнозу кислотозалежного захворювання (ГЕРХ) [Fass R., Ofman J.J., Gralnek I.M. et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease // Arch Intern Med.-1999. - V.159, N 18. - P. 2161-2168].

Відомий спосіб оцінки чутливості шлункових залоз до антисекреторних препаратів, який полягає в реєстрації внутрішньопорожнинного рН за допомогою спеціальних зондів, що вводяться в шлунок. Підвищення рН з 1,0-2,0 до 4,0-6,0 після прийому ІПП всередину або внутрішньовенно розглядається як показник доброї чутливості до даного препарату, а, відповідно, відсутність зміни рН свідчить про резистентність до нього [Monitoring gastrointestinal function to guide care of high risk patients: Patent US 6365128: IPC-A61K/4900 / Bennett-Guerrero E., Mythen M.G.]. Істотним недоліком даного способу є необхідність проведення рН-метрії впродовж доби, тому що ІПП мають доволі складну фармакодинаміку, яка мало залежить від концентрації препарату в крові, чутлива до режиму прийому їжі та нашаровується на власний циркадний ритм секреції шлункового соку пацієнта [Kirchheiner J. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // Eur.J.Clin.Pharmacol.-2009. - V.65(l). - P. 19-31.; Ladas S.D., et al. Selection of patients for successful maintenance treatment of esophagitis with low-dose omeprazole: use of 24-hour gastric pH monitoring // Am. J. Gastroenterol.-2000. - V.95. N 2. - P. 374-380]. Спроби скоротити фармакологічні проби до 2-3-х годин або обійтись експрес-методиками значно зменшують надійність такої діагностики [Чернобровий В.М. та співавт. Особливості кислотопригнічувального впливу езомепразолу на показники експрес-гастро-рН-моніторингу в динаміці лікування хворих на пептичну виразку (ерозію) дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - Т. 17, № 3. - С. 35-38], вони в принципі неспроможні виявити так звані "нічні прориви кислотності".

Аналогічний підхід з короткотривалою пробою, але без залучення рН-метричної техніки, полягає в проведенні хромоендоскопії шлунка [Спосіб експрес-діагностики фармакологічної чутливості до інгібіторам жодудочної секреції: Патент RU 2247981: МПК G01N 33/00, G01N 33/50 / Звягин А.А. (RU), Почивалов А.В.]. Результат досягається тим, що хворому після прийому ІПП, через три години проводиться фіброгастроуденоскопія, потім через ендоскопічний катетер вводиться в шлунок 0,3 % розчин конго червоного і проба вважається позитивною при збереженні червоного кольору, що свідчить про хорошу чутливість до даного препарату, а при появі темно-синього або чорного забарвлення - негативною, що свідчить про резистентність до препарату.

Недоліками відомих способів є: 1) інвазивність дослідження з необхідністю введення в порожнину шлунка рН-метричних зондів або фіброєзофагогастроскопа; 2) відсутність узагальнюючої оцінки кислотоутворення за всю добу, а тільки в короткотривалому часовому вікні; 3) неможливість відрізнити анацидність шлунка фармакологічну (з-за дії ІПП) від патологічної (атрофічний гастрит).

Запропонований спосіб немає аналогів.

В основу винаходу "Спосіб оцінки антисекреторної активності омепразолу у гастроентерологічних хворих" поставлена задача забезпечити можливість інтегративної оцінки фармакодинаміки омепразолу за добовий цикл шляхом беззондового, малоінвазивного тесту.

Поставлене завдання досягається способом, який полягає в тому, що вимірюють концентрацію сироваткового пепсиногену-І (ПГ-І) до та після тижня прийому стандартної дози омепразолу 20 мг двічі на день. При суттєвому пригніченні шлункової секреції буде наростати концентрація ПГ-І. Порогове значення приросту ПГ-І, яке відмежовує ситуацію наявності пригнічення секреції від відсутності, слід проводити за абсолютним "О" з додаванням між- та внутрішньозразкового коефіцієнту варіабельності ("Inter and Intra-Assay coefficients of variation") методів (так званий "сумнівний результат"). В нашому винаході порогове значення складає +7 мкг/л. Пепсиногени потрапляють в системний кровоплин в результаті зворотної дифузії з

просвіту шлунка. Стимуляторами секреції ПГ-I головними клітинами є, в основному, гастрин, секретин, холецистокінін. Закономірне зростання концентрації гастрину у відповідь на блокування шлункової секреції ІПП розглядається як причина зростання концентрації ПГ-I. В той же час існує низка доказів, яка доводить, що основним механізмом такого підвищення є зростання концентрації ферментів у шлунковому соку внаслідок суттєвого зменшення об'єму секреції на тлі прийому ІПП [Meijer J.L. et al. Effect of short-term administration of omeprazole on serum gastrin and pepsinogens in antrectomized patients // Digestion.-1993. - V.54, N 3. - P. 139-142.; Ten Kate R.W. et al. Effect of high dose omeprazole on gastric pepsin secretion and serum pepsinogen levels in man // Eur.J. Clin. Pharmacol.-1988. - V.35, N 2. - P. 173-1766]. Сьомий день для повторної оцінки ПГ-I вибраний на підставі відомих даних про досягнення до цього строку максимальних концентрацій омепразолу в крові і, відповідно, досягнення максимальної інгібіції кислотної продукції [Klotz U. Proton pump inhibitors-their pharmacological impact on the clinical management of acid-related disorders // Arzneimittelforschung. - 2009. - V.59, N 6. - P. 271-282]. Концентрацію ПГ-I в сироватці відрізняє відносна стабільність впродовж доби і відсутність суттєвих коливань внаслідок прийому їжі.

Спосіб здійснюється таким чином:

- За десять днів до проведення дослідження забороняється прийом ІПП та/або антагоністів H2-рецепторів гістаміну для преведення стану секреції у базальний (вихідний) стан.

- Вранці першого дня, натще (12 годин від останнього прийому їжі), у хворого здійснюється забір венозної крові у кількості 2 мл, з якої відбирається сироватка за звичайною технологією (відстоювання, центрифугація).

- Після забору крові хворий приймає 20 мг омепразолу перорально, а через 30 хвилин він може поспідати. Далі препарат приймається двічі на день по 20 мг за 30 хвилин до вечері та сніданку впродовж 1 тижня.

- Вранці 8-го дня, натще, у хворого здійснюють повторний забір венозної крові у кількості 2 мл, з якої відбирається сироватка.

- В обох зразках сироватки визначається концентрація ПГ-I будь-яким відомим методом - твердофазного імуоферментного аналізу або радіоімунного аналізу. Після того обраховується абсолютний приріст концентрації ПГ-I (Δ ПГ-1) і якщо він є меншим за порогове значення (+7 мкг/л), констатується відсутність адекватної ацидоінгібіції у хворого. При вихідній концентрації сироваткового ПГ-I менше 50 мкг/л, констатується стан гіпо-анацидності, при якому подальший прийом ІПП немає сенсу.

Дослідження процесу діагностики, що заявляють, проведені в клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова протягом 2013 року на 40 пацієнтах (22 жінки та 18 чоловіків). Середній вік обстежуваних становив $49,75 \pm 2,35$ років. В структурі патології шлунково-кишкового тракту переважали ФШД - 42,5 % (17 випадків), ГЕРХ - 47,5 % (19 випадків) та пептична виразка дванадцятипалої кишки - 10,0 % (4 випадків). Усі хворі попередньо пройшли фіброезофагогастроуденоскопію, УЗД органів черевної порожнини, загальноклінічні методи діагностики.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: вік до 20 років або після 75 років, вагітність та лактація. В нього не включалися пацієнти, які перенесли резекцію шлунка, стравоходу, підшлункової залози, пластику стравоходу, які мали синдром Золлінгера-Еллісона, неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона у активній фазі, хронічну серцеву недостатність вище IIIФК за NYHA, хронічні захворювання нирок з ШКФ менше 30 мл/хв, легеневу недостатність вище II ст., явища печінкової енцефалопатії вище II ст., портальної гіпертензії II-IV ст. за Baveno.

У якості основного методу використовували набір реагентів "Пепсиноген 1 - ИФА - БЕСТ" ЗАО "Вектор-Бест" для кількісного визначення ПГ-I методом твердофазного імуоферментного аналізу.

Клінічна ефективність лікування оцінювалася за допомогою опитувальника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), валідизованого для російської мови [Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине // М.: ЗАО "ОЛМА медиа групп", 2007.-320 с.], до призначення ІПП, та через тиждень прийому омепразолу 40 мг. Відповіді на 15-ть запитань опитувальника групувались у кластери: AP - (abdominal pain syndrome-1, 4 питання), RS (reflux syndrome-2, 3, 5), CS (constipation syndrome-10, 13, 15), DS (diarrhea syndrome-11, 12, 14), IS (indigestion syndrome-6, 7, 8, 9) з обрахування середнього значення балів у кожному кластері.

Режим прийому подвійних стандартних доз ІПП повністю відповідав проведенню класичного ІПП-тесту діагностики ГЕРХ. В кінці тижня лікування його результат оцінювався пацієнтом за

візуально-аналоговою шкалою 10 см. При відсутності покращення більше ніж на 75 %, тест розцінювався як негативний.

Рівень сироваткового ПГ-I до призначення препарату виявився $126,88 \pm 6,53$ мкг/л. Призначення подвійної стандартної дози омепразолу 40 мг/день призвело до очікуваного суттєвого зростання рівня ПГ-I. ПГ-1 виріс на 28,4 % (до $162,97 \pm 7,27$ мкг/л) (дивись Фіг. 1).

Серед обстежених було двоє хворих на ФШД з явними ознаками атрофічного гастриту: у першого ПГ-1=19,5 мкг/л, співвідношення ПГ-1/ПГ-2=1,95 та у другого ПГ-1=23,0 мкг/л, співвідношення ПГ-1/ПГ-2=1,11. В обох практично була відсутня динаміка в рівнях ПГ-1, незважаючи на прийом омепразолу. Дані особи складають особливу клінічну групу. У них не тільки нема реакції на призначення ІПП, але і сенс такого призначення зникає. В подальшого їх виключили з статистичної обробки матеріалу.

Внаслідок того, що обстежені пацієнти відповідали критеріям кислотозалежних захворювань, спостерігалась виражена позитивна клінічна динаміка у переважній більшості хворих (дивись Фіг. 2). Це стосувалось синдрому епігастрального болю, симптоматики гастроєзофагеального рефлюксу, в деякій мірі симптоматики постпрандіального дистрес-синдрому. В шкалі GSRS вони відображались в кластерах AP (abdominal pain), RS (reflux syndrome), IS (indigestion syndrome) відповідно. Відзначений позитивний кореляційний зв'язок між зменшенням симптомів гастроєзофагеального рефлюксу (кластер RS-GSRS) та абсолютним зростанням ПГ-1- $r=0,30$ ($p=0,05$). Синхронно з цим, ІПП-тест також показав достовірний зв'язок. Наприклад, між абсолютним зростанням ПГ-1 та ІПП-тестом коефіцієнт рангової кореляції Спірмена був $r=0,36$ [95 % ДІ: 0,05-0,60] ($p=0,024$).

Співвідношення розподілу пацієнтів в залежності від результатів ІПП-тесту та ступеня зростання сироваткового пепсиногену-I наведено в таблиці 1. Пацієнти з вираженим клінічним покращенням (позитивним ІПП-тестом) в переважній більшості (25 з 27) мали позитивну динаміку ПГ-1. Серед хворих з негативним ІПП-тестом майже у половини (5 з 11) не було адекватного наростання ПГ-I. Такий розподіл вказує на існування суттєвого вірогідного зв'язку ($p=0,014$ за точним методом Фішера) між зростанням ПГ-I та антисекреторною активністю ІПП.

Кількість пацієнтів зі зниженою чутливістю до ІПП залежить від багатьох факторів: інфікування *Helicobacter pylori*, наявність пептичних виразок, генетичних особливостей метаболізму ксенобіотиків цитохромом-P450 2C19. В середньому серед гастроентерологічних пацієнтів ця категорія складає шосту частину [Kirchheiner J. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // Eur.J.Clin.Pharmacol.-2009. - V.65(1). - P. 19-31]. В варіаційній статистиці це відповідає діапазону за межами - 1σ (тобто - 2σ та - 3σ стандартних відхилень) від середньої арифметичної, який охоплює 15,8 % всіх варіант. В нашому випадку абсолютний приріст ПГ-I (ΔПГ-I) складав 36,19 мкг/л, а одне стандартне відхилення - 29,48 мкг/л. Таким чином, межа - 1σ ($36,19$ мкг/л- $29,48$ мкг/л ≈ 7 мкг/л) буде дорівнювати нашому пороговому рівню між адекватною та недостатньою анти секреторною активністю - 7 мкг/л.

Можливість здійснення запропонованого способу оцінки підтверджується клінічними прикладами:

Приклад 1

Хвора Н-на М.С., 73 років. Клінічний діагноз: "ГЕРХ, неерозивна. Синдром подразненої товстої кишки з переважанням закрепів. Хронічний безкам'яний холецистит". Без прийому омепразолу пред'являла скарги на помірні печію, голодні та ранні болі в епігастрії, виражені здуття та бурчання у животі з розподілом балів по кластерам опитувальника GSRS: AP - 7; RS-9; IS-11, CS-11, DS-3. Через тиждень прийому омепразолу інтенсивність скарг зменшилась навпіл: AP - 5; RS-6; IS-7, CS-6, DS-3. Загальне покращення симптоматики з верхніх відділів травного тракту було оцінено хворою як 50 %, що не досягало порогового значення 75 % і тому ІПП-тест був розцінений як негативний. Концентрація ПГ-1 з 191,3 мкг/л без прийому омепразолу не збільшилась, а навпаки зменшилась - 180,2 мкг/л. Пацієнтці був проведений 24-годинний мультіканальний інтралумінальний імпеданс-pH-моніторинг стравоходу на тлі прийому омепразолу у подвійній дозі (40 мг/доб) (дивись Фіг. 3). За його результатами, незважаючи на прийом високих доз ІПП були часті епізоди кислотних рефлюксів (8 за день), асоційовані з епізодами печії (Індекс "Symptom Association Probability" $=97,5$ %). Це підтвердило зафіксовану низьку антисекреторну активність омепразолу у даної пацієнтки.

Приклад 2

Хвора І-к Т.Є., 56 років. Клінічний діагноз: "ГЕРХ, неерозивна. Синдром подразненої товстої кишки з переважанням закрепів". Без прийому омепразолу пред'являла скарги на печію, ниючі болі за грудиною, зригування шлункового вмісту в рот, закрепи з розподілом балів по кластерам опитувальника GSRS: AP - 4; RS-5; IS-4, CS-6, DS-3. Через тиждень прийому омепразолу

інтенсивність скарг не зменшилась: AP - 5; RS-5; IS-4, CS-9, DS-3. Загального покращення симптоматики з верхніх відділів травного тракту на тлі прийому препарату не було, більш того, хвора відзначила посилення закрепів, що в цілому було розцінено як негативний ІПП-тест. Концентрація ПГ-1 з 152,1 мкг/л без прийому омепразолу закономірно збільшилась до 169,3 мкг/л. Пацієнті був проведений 24-годинний мультиканальний інтралумінальний імпеданс-pH-моніторинг стравоходу на тлі прийому омепразолу у подвійній дозі (40 мг/доб) (дивись Фіг. 4). За його результатами, епізоди кислотних рефлюксів практично відсутні. Асоціації рефлюксів з епізодами печії не було (Індекс "Symptom Association Probability"=78,3 %). Це дозволило підтвердити адекватне пригнічення секреції при оцінці динаміки сироваткового ПГ-І. В даній клінічній ситуації діагноз ГЕРХ можна відкинути на користь діагнозу "Функціональна печія" та призначити інші терапевтичні засоби (психотропні).

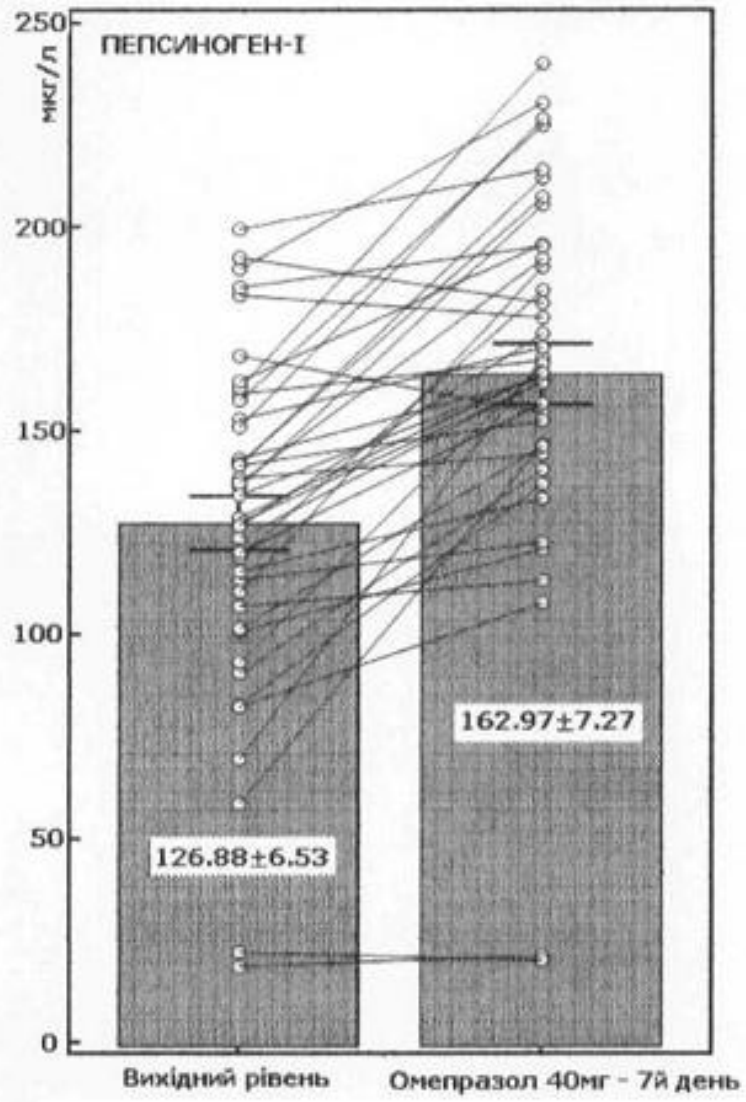
Таким чином, запропонований спосіб дозволяє швидко, з мінімальними витратами визначити фармакологічну чутливість і резистентність до антисекреторних препаратів і, відповідно, призначити ефективну терапію.

Таблиця

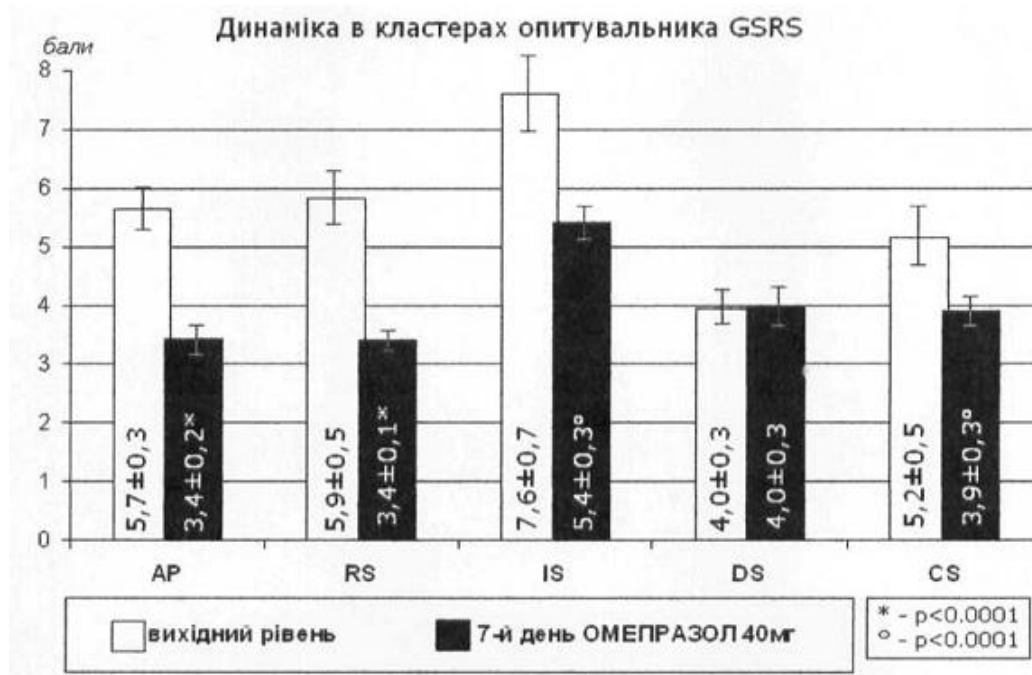
Динаміка Пепсиногену-І	Результат ІПП-тесту		
	Позитивний	Негативний	
Позитивна ($\Delta\text{ПГ} > 7,0$ мкг/л)	25	6	31
Негативна або сумнівна ($\Delta\text{ПГ} \leq 7,0$ мкг/л)	2	5	7
Всього	27	11	

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

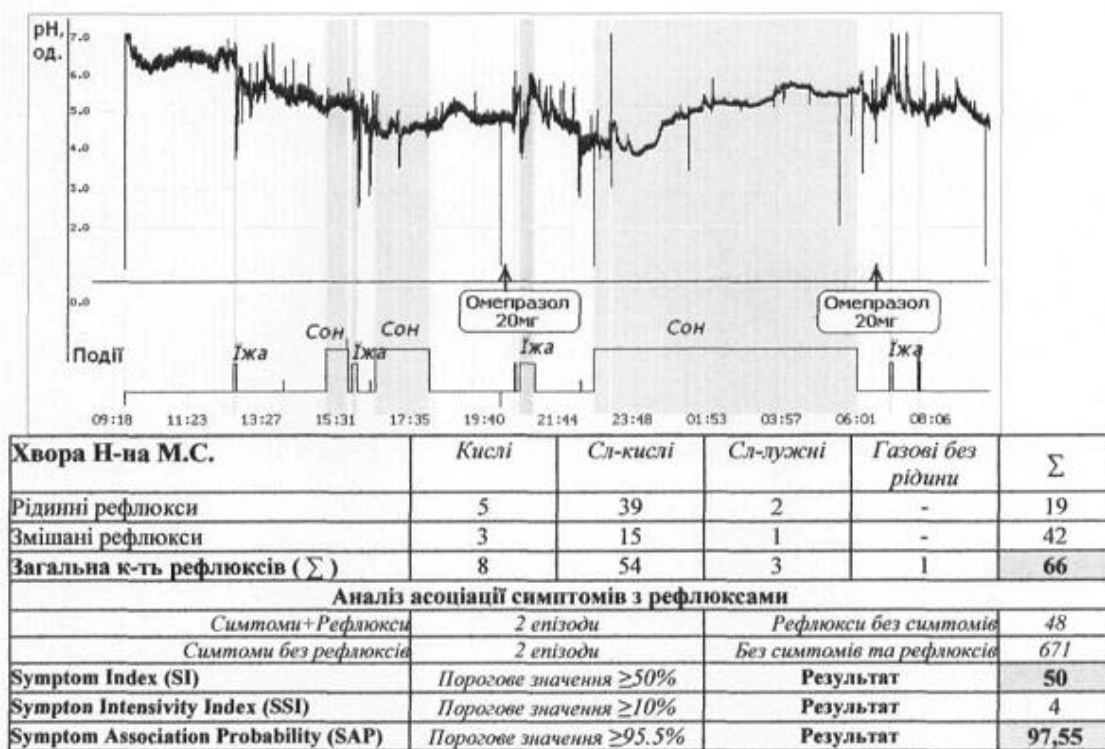
Спосіб оцінки антисекреторної активності омепразолу у гастроентерологічних хворих, який полягає в тому, що вимірюють концентрацію пепсиногену-І в сироватці крові до та після 7 днів прийому стандартної дози омепразолу 20 мг двічі на день і визначають адекватну антисекреторну активність за абсолютним зростанням концентрації пепсиногену-І на 7 мкг/л і більше.



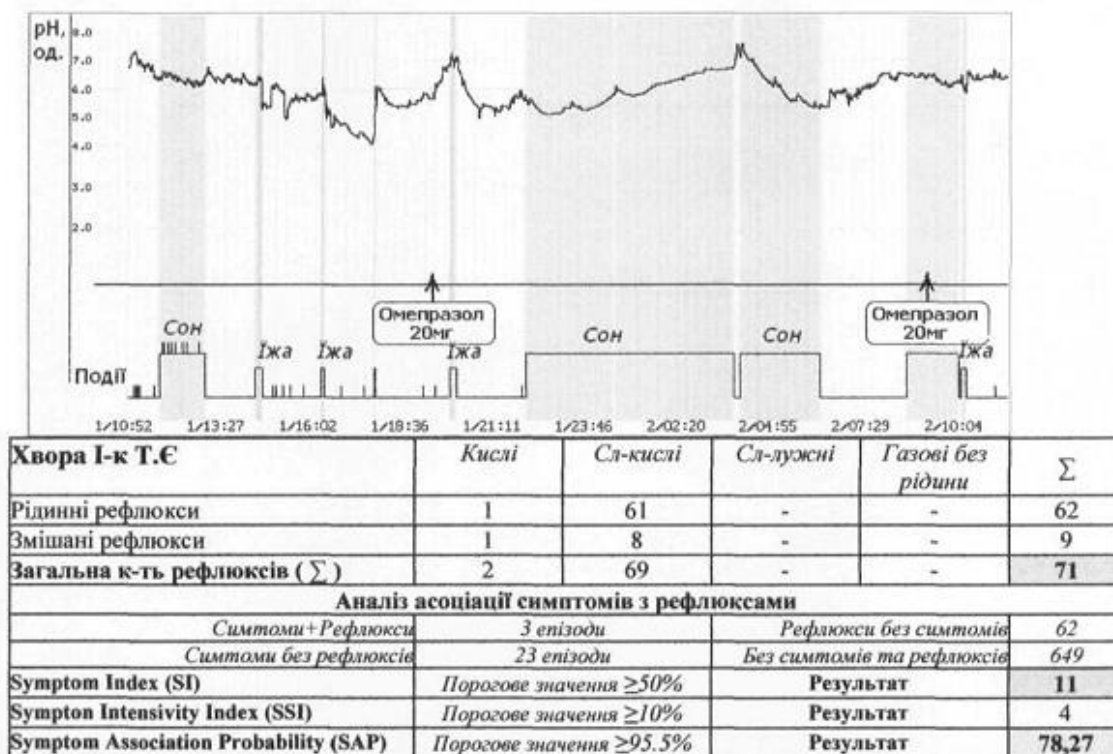
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4