

© Новицький А.О., Власенко В.В., Власенко І.Г., Назарчук О.А., Коваленко І.В., Барило О.С., Дудар А.О.

УДК: 579.22:579.24:579.61:616.08

Новицький А.О.², Власенко В.В.², Власенко І.Г.², Назарчук О.А.¹, Коваленко І.В.¹, Барило О.С.¹, Дудар А.О.¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна), ²Вінницький національний аграрний університет МОН України (вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, 21008, Україна)

БІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМІКРОБНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЕРАДИКАЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI*

Резюме. Розроблено новий антимікробний лікарський засіб для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *Helicobacter pylori*, на основі синергічної дії антимікробних препаратів та комплексу речовин.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, ерадикація, нітазол, амоксицилін, метод серійних розведень.

Вступ

Бактерії *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) є найбільш поширеним етіологічним чинником диспепсії та виразкової хвороби шлунку і ДПК, а також асоційована з розвитком аденокарциноми та MALT-лімфоми шлунку. Загальним стандартом в лікуванні пацієнтів з гастродуоденальною патологією, асоційованою з цим патогеном, є потрійна терапія, що включає інгібітор протонної помпи в комплексі з комбінацією антимікробних засобів - кларитроміцином та амоксициліном або кларитроміцином та метронідазолом протягом 7-14 днів [8]. Широке застосування вказаних протимікробних комбінацій призвело до суттєвого падіння їх клінічної ефективності - до рівня 70 % та нижче, що пов'язується зі зростанням рівня резистентності до кларитроміцину та метронідазолу. Також залишаються не розв'язаними і багато інших проблем. Доведено, що при використанні будь-яких антихелікобактерних схем терапії частота розвитку побічних явищ наближається до 40% [2]. У 40% пацієнтів після ліквідації інфекції має місце поновлення симптомів захворювання при відсутності рецидиву морфологічного дефекту слизової оболонки шлунка. Значно частіше спостерігаються випадки рецидивів виразки шлунка без наявності реінфікування хелікобактером [5, 6, 7].

На сучасному етапі відомі препарати PEPTICA COMBIPACK®, що містить 250 мг кларитроміцину та 500 мг тинідазолу та PYLOBACT NEO®, що містить амоксициліну тригідрат (еквівалентно амоксициліну 1000 мг) та кларитроміцину 500 мг. Загальною причиною, що заважає досягненню бажаного клінічного ефекту при використанні вказаних засобів, є розповсюдження резистентних до кларитроміцину штамів *H. pylori*, а також розповсюджена практика вирішення цієї проблеми шляхом підвищення тривалості терапевтичного курсу для досягнення клінічного результату, що, відповідно, підвищує ступінь дисбіотичних порушень.

Також відомий протимікробний засіб для лікування гострих кишкових інфекцій та дисбіотичних порушень "Гранули ПОЛІДЕКАНІТ" [3], що містить наступні компоненти, мас. %: нітазол 0,4-0,6, гліцирам 0,08-0,12, декаметоксин 0,008-0,012, пектин 8,0-12,0, кислота сорбінова 0,3-0,5, натрію хлорид 0,7-1,1, целюлоза мікрокристалічна 16,0-24,0, крохмаль 16,0-24,0, цукор решта. Основною активною речовиною засобу є нітазол (2-ацети-

ламіно-5-нітротіазол), який застосовується, головним чином, при лікуванні протозойних інфекцій, а також проявляє активність відносно до бактероїдів, клостридій, пептококів, пептострептококів, стрептококів, стафілококів.

Найближчим аналогом запропонованого антихелікобактерного засобу можна вважати препарат для ерадикації *H. pylori* HELICOCIN®, що містить 750 мг амоксициліну у вигляді амоксициліну тригідрату та 500 мг метронідазолу. До причин, що заважають отриманню бажаного технічного результату належать згадані вище побічні ефекти, зумовлені широтою спектра протимікробної дії даної комбінації, а також розповсюдження штамів *H. pylori*, резистентних до метронідазолу.

Мета дослідження - розробити засіб для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*, в якому за рахунок добору комбінації синергічних антимікробних препаратів та включення комплексу речовин, що виконують проєктивні для слизової кишківника функції, мінімізувати негативні побічні ефекти засобу ерадикаційної терапії.

Матеріали та методи

Поставлена задача вирішена наступним складом водорозчинних гранул, мас. %: амоксицилін 25,0-30,0, нітазол 2,5-3,0, гліцирам 0,08-0,12, декаметоксин 0,008-0,012, пектин 8,0-12,0, кислота сорбінова 0,3-0,5, целюлоза мікрокристалічна 16,0-24,0, крохмаль 16,0-24,0, цукор - решта.

Для отримання запропонованої композиції просіяні порошки амоксициліну, нітазолу, гліцираму, пектину, целюлози мікрокристалічної, крохмалю та цукру перемішували. Одержану суміш зволожували водно-спиртовим розчином кислоти сорбінової та декаметоксину і продовжували перемішувати до одержання однорідної маси. Вологу масу гранулювали, висушували та просіювали. Гранули фракціями фасували по 3 г в одноразові пакети. Перед вживанням препарату до вмісту пакета слід додати 1/4 або 1/2 склянки кип'яченої теплої води і перемішувати до повного розчинення гранул.

Порівняльна оцінка ефективності протимікробної комбінації, що входить до складу запропонованого препарату та препарату HELICOCIN® проведено на дванадцяти клінічних штамів *H. pylori*, виділених із аутопсійно-

го матеріалу 38 пацієнтів з діагнозами аденокарцинома і недиференційований рак шлунку II-III стадії. Індикацію та ідентифікацію *H. pylori* в пухлинах та позапухлинних тканинах проводили паралельно кількома методами (бактеріологічним, цитологічним, біохімічним), які дозволяють безпосередньо виявити мікроорганізми і продукти їх життєдіяльності (наявність уреазної активності). Отримані штами за своїми морфологічними, культуральними і біохімічними показниками відповідали всім параметрам, що характеризують представників цього виду.

Визначення чутливості виділених культур проводили в мікроаерофільних умовах (концентрація кисню 7-10 %, вуглекислоти - 13-15 %) протягом 48 годин, при t=37 °C. Дослідження проводили за методом серійних розведень в бульйоні Мюллера-Хінтона з 10 % кінської сироватки за загальновідомою методикою [6]. Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) антихелікобактерних засобів визначено у перерахунку на амоксицилін.

Результати. Обговорення

Результати дослідження запропонованого засобу, що отримав умовну назву "Антимікробний засіб 1", наведено в таблицях 1 і 2.

Запропонований антихелікобактерний засіб володіє хорошою антихелікобактерною активністю, що видно із результатів дослідів: максимальний рівень МІК Антимікробного засобу 1 у перерахунку на амоксицилін менше на 46,9%, ніж у препарату-аналогу HELICOCIN®.

Через те, що до складу запатентованого нами препарату входять антибактеріальні компоненти (амоксицилін та нітазол), що володіють синергічною дією, знижено їхні концентрації в препараті [4]. Це дасть змогу знизити рівень побічних реакцій при проведенні ерадикаційної терапії цим засобом.

На сьогодні вже ні у кого не виникає сумнів, що досягнення ерадикації *H. pylori* стає надалі все складнішим. У всьому світі знижується ефективність запропонованих схем. Передусім це пояснюється появою нових стійких до антихелікобактерних препаратів штамів *H. pylori* [1].

Резистентні штами гірше піддаються ерадикації і знижують ефективність лікування. Розроблений нами засіб покликаний допомогти пацієнтам, що інфіковані резистентними до кларитроміцину штамми *H. pylori*.

Основними компонентами композиції, що забезпечують ерадикацію *H. pylori* є комбінація амоксициліну та нітазолу, що виявляють синергічну дію. Це дозволяє суттєво знизити ефективну концентрацію кожного з цих антимікробних засобів. Нижня межа діапазонів значень їх кількості визначається мінімальною ефективною концентрацією, що може бути досягнута в складі цієї композиції. Верхня межа визначається максимальними рекомендованими добовими дозами кожного з препаратів, що визначає діапазон значень, у межах якого можливо отримання бажаного технічного результату.

Включення в склад пектину, целюлози мікрокристалічної та крохмалю забезпечують певний захист слизо-

Таблиця 1. Значення МІК запропонованого засобу і контролю щодо штамів *H. pylori* у перерахунку на амоксицилін (мкг/мл).

Назва штаму <i>H. pylori</i>	Антимікробний засіб 1	HELICOCIN®
<i>H. pylori</i> № 15	1	2
<i>H. pylori</i> № 18	1	2
<i>H. pylori</i> № 25	2	2
<i>H. pylori</i> № 26	1	1
<i>H. pylori</i> № 27	1	2
<i>H. pylori</i> № 28	1	2
<i>H. pylori</i> № 30	2	2
<i>H. pylori</i> № 33	1	2
<i>H. pylori</i> № 34	1	2
<i>H. pylori</i> № 35	2	4
<i>H. pylori</i> № 37	1	2
<i>H. pylori</i> № 40	1	2

Таблиця 2. Чутливість *H. pylori* до антимікробних засобів у перерахунку на амоксицилін (мкг/мл)

Антимікробний лікарський засіб	Кількість штамів у дослідках	Чутливість бактерій (M±m, мкг/мл)	p
Антимікробний засіб 1	12	1,25 ± 0,89	<0,05
HELICOCIN®	12	2,08 ± 0,93	

вої оболонки та сприятиме зменшенню негативних побічних ефектів з боку ШКТ. Декаметоксин використано в якості консерванта. Додавання гліцираму, як поверхнево активної речовини, сприяє підвищенню розчинності, а таким чином і біодоступності нітазолу. Заявлені діапазони концентрацій допоміжних речовин не мають принципового впливу на специфічну активність засобу та визначено з огляду на технологічні умови отримання гранульованої водорозчинної лікарської форми.

Використання гранульованої водорозчинної форми має підвищувати біодоступність та, відповідно ефективність препарату.

Незважаючи на знижену концентрацію основних інгредієнтів, засіб володіє хорошою антихелікобактерною активністю, що переконливо показали досліді: рівень МІК запропонованого засобу достовірно менший, ніж у препараті-аналогу HELICOCIN®

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Антимікробний засіб для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*, в дослідженнях in vitro проявляє антибактеріальну дію в дозі 1 мкг/мл, яка достовірно переважає в два рази відомий антихелікобактерний лікарський препарат Helicocin® (2 мкг/мл).

У перспективі є клінічна апробація запропонованого засобу з визначенням рівня ерадикації *H. pylori* у пацієнтів, що страждають на хелікобактер-асоційовану гастро-дуоденальну патологію.

Список літератури

- Германюк Т. А. Дослідження фармацевтичного ринку антигелікобактерних препаратів та аналіз мінімізації витрат антигелікобактерної терапії / Т. А. Германюк, С. П. Дзюбенко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2012. - № 2 (9). - С. 102-106.
- Мироджов Г. К. Побочные действия эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* / Г.К. Мироджов, Д.М. Ишанкулова, М.Б. Бойматова [и др.] // Клиническая медицина. - 2007. - № 6. - С. 47-50.
- Пат. № 35137 (UA), МПК (2006): А61К 31/425 А61К 47/18 А61Р 31/00. Антимікробний засіб "Полідеканіт" для лікування гострих кишкових інфекцій / Білоконь І. Ф., Спиридонов В. М., Любецька Ж. А., Чуїленко В. М., Кобзар Г. І.; заявник Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів" (UA). - З. № 99084735; заявл. 19.08.1999; опубліковано 15.04.2003, Бюл. № 4 / 2003.
- Сидоренко С. В. Антибіотикограма: диско-дифузійний метод, метод серийних розведень. Інтерпретація результатів / С.В. Сидоренко, В.Е. Кокалов // Sanofi Pasteriur. - Москва: "Арина", 1999. - № 31. - С. 25.
- Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология / Я.С. Циммерман. - Москва: Гэотар-Медиа, 2009. - 416 с.
- Arents N. X. Does the declining prevalence of *Helicobacter pylori* unmask patients with idiopathic peptic ulcer disease? Trends over an 8 year period / N.L. Arents, A.A. Thijs van Zwet // European J. of Gastroenterol. Hepatol. - 2004. - № 16 (8). - P. 779-783.
- Malfetheriner P. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report / P. Malfetheriner, F. Megraud, C. A. O'Morain // Gut. - 2012. - № 61. - P. 646-664.
- Megraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten // Gut. - 2013. - № 1 (62). - P. 34-42.

Новицкий А.А., Власенко В.В., Власенко И.Г., Назарчук А.А., Коваленко И.В., Барило А.С., Дудар А.А.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОМИКРОБНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЭРАДИКАЦИИ
HELICOBACTER PYLORI

Резюме. Разработан новый антимикробный препарат для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, на основе синергического действия комбинации антимикробных препаратов и комплекса веществ.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, нитазол, амоксициллин, метод серийных разведений.

Novytskyi A.O., Vlasenko V.V., Vlasenko I.G., Nazarchuk O.A., Kovalenko I.V., Barylo O.S., Dudar A.O.
BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANTIMICROBIAL AGENT FOR HELICOBACTER PYLORI ERADICATION

Summary. A new antimicrobial drug for the treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer diseases associated with *Helicobacter pylori* has been developed. It is based on the synergistic effect of the combination of antimicrobials and the complex of substances.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, nitazole, amoxycillin, the method of serial dilutions.

Рецензент - д.мед.н., проф. Палій Г.К.

Стаття надійшла до редакції 29.08.2016р.

Новицкий Андрей Александрович - к.мед.н., лікар КУ "Вінницька центральна районна клінічна лікарня"; a-doc@ukr.net
Власенко Володимир Васильович - д.мед.н., проф., зав. кафедри харчових технологій та мікробіології Вінницького національного аграрного університету МОН України; vlasenkovanua@mail.ru
Власенко Ірина Георгіївна - д.мед.н., проф., зав. кафедри товарознавства, експертизи та торговельного підприємства Вінницького торговельно-економічного інституту Київського національного торговельно-економічного університету МОН України; +38(097)5714171; vlasenkovanua@mail.ru
Назарчук Олександр Адамович - к.мед.н., асистент кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; nazarchukoa@gmail.com
Коваленко Ірина Володимирівна - здобувач кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(067)59-99-662
Барило Олександр Семенович - д.мед.н., доц., доц. кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; +38(0432)570379
Дудар Аліна Олександрівна - здобувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; +38(0432)570379

© Пікас П.Б.

УДК: 616.33/.34-006.5:577.115.3

Пікас П.Б.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика кафедра хірургії та трансплантології (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна)

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ЛІПІДІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ПОЛІПИ КИШЕЧНИКА І ШЛУНКУ

Резюме. Мета - вивчити та оцінити метаболізм ліпідів шляхом визначення складу жирних кислот у сироватці крові у хворих на поліпи кишечника і шлунку. Обстежено 35 (21,7 %) здорових осіб (I група, порівняння), 64 (39,8 %) хворих на поліпи кишечника (II група) і 62 (38,5 %) хворих на поліпи шлунку (III група). Вивчався склад жирних кислот ліпідів у сироватці