### Гастро-Норм - базисний препарат

### у комплексному лікуванні пептичних виразок

Хвороби органів травлення завжди перебувають у центрі уваги лікарів у зв’язку з поширеністю серед населення. Але частота, соціальне й медичне значення уражень шлунка та дванадцятипалої кишки настільки великі, що перевищують усі інші патології шлунково-кишкового тракту. Так, захворюваність на пептичну виразку (ПВ) з 1990 р. зросла по Україні на 38,4% (3). Як і раніше, лишається дуже багато проблем, пов’язаних із лікуванням та профілактикою цього захворювання. Водночас багато питань успішно вивчаються, досягнення реалізуються на практиці.

Сьогодні ефективність лікування пацієнтів із ПВ тісно пов’язується із санацією слизової оболонки гастродуоденальної зони від Helicobacter pylori (НР). Як свідчать численні дослідження, саме цей мікроорганізм суттєво впливає на перебіг ПВ.

Для НР характерна висока ферментативна активність та рухливість, здатність до проникнення через шар слизу та адгезії на апікальній поверхні епітеліоцитів (13,14). Завдяки цьому бактерія захищається від руйнівної дії шлункового соку та від численних препаратів, до яких вона чутлива in vitro.

Багато років для лікування ПВ застосовуються препарати вісмуту, серед яких найбільшу вагу має колоїдний субцитрат вісмуту (КСВ). Нещодавно на фармацевтичному ринку України з’явився перший вітчизняний препарат, що містить КСВ - Гастро-Норм (виробник АТ «Галичфарм»).

Препарат добре розчинний у воді, а у кислому середовищі утворює преципітати у вигляді двох солей - оксихлориду і цитрату вісмуту. Головна особливість полягає в тому, що препарат добре фіксується на слизовій оболонці шлунка, рівномірно розподіляючись у слизовій «ковдрі». Це пояснюється пористістю гранул КСВ та здатністю до утворення глікопротеїн-вісмутових комплексів, що дозволяє препарату міцно і довго утримуватися на поверхні слизової оболонки шлунка. Так, після прийому однієї таблетки КСВ (120 мг) через 12 годин визначається фіксація вісмуту на поверхні шлункового епітелію, що не спостерігається при вживанні неорганічних форм, наприклад, 1 г порошку основного нітрату вісмуту (7). Захисна плівка, яка утворюється із преципітатів, перешкоджає ретроінфузії Н+ іонів і впливу інших агресивних факторів, що дуже важливо для припинення подальшого роздратування ерозованих і виразкових ділянок та поверхні не захищеного слизом епітелію.

Препарат не впливає на базальну і стимульовану кислотну продукцію шлунка, практично не відзначається його взаємодія з жовчними солями, проте зниження агресії факторів ульцерогенезу досягається, по-перше, підвищенням стійкості слизової оболонки до дії соляної кислоти за рахунок зміцнення мукозо-бікарбонатного бар’єру, по-друге, зниженням у середньому на 20-30% пептичної активності соку внаслідок утворення комплексних сполук вісмуту з пепсином (11). Гастропротективна дія препарату обумовлена також стимуляцією секреції іонів бікарбонату і синтезу простагландинів. В експерименті виявлена здатність попереджати ушкодження слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, викликаних хімічними подразниками (етанол, оцтова кислота та інші). Очевидно, це залежить від простагландинового механізму, оскільки його блокада усуває захисний ефект. Виявлено, що під впливом КСВ посилюється локальний синтез простагландину Е2 (у середньому на 50%) у слизовій оболонці антрального відділу шлунка і дванадцятипалій кишці, підвищується пов’язана з дією простагландинів лужна секреція. Цей ефект зберігається ще протягом тривалого часу після закінчення вживання препарату (10). КСВ сприяє нормалізації системи «епідермальний чинник росту - рецептор», що поліпшує регенерацію шлункового епітелію. Відзначається, що морфологічно слизова оболонка шлунка після загоєння виразкового дефекту при терапії СКВ ближча до нормальної мікроструктури, ніж при лікуванні іншими засобами (15).

Відсутність антикислотного ефекту варто розглядати як позитивну властивість препарату, тому що на фоні застосування Гастро-Норму не знижується бактерицидна функція шлункового соку та, внаслідок цього, не виникають заселення шлунка мікробним «сміттям» та зміна мікробної асоціації кишечника. Не виникає також синдром «рикошету» після відміни препарату, притаманний антисекреторним засобам, зокрема, блокаторам Н2-гістамінорецепторів. Безсумнівно, однією з основних властивостей Гастро-Норму є

бактерицидна дія на НР, при цьому активним антибактеріальним компонентом служить іон вісмуту. Вісмут, добре розчинний у шлунковому соку і слизові, проникаючи в шар слизу і шлункові ямки, впливає на НР, адгезовані на клітинних поверхнях. Під впливом КСВ бактерія втрачає здатність до адгезії, причому антиадгезивна активність субцитрату з’являється при концентрації, у 1000 разів меншій, ніж при застосуванні інших антихелікобактерних препаратів (5). Вісмут викликає вакуолізацію, фрагментацію клітинної стінки збудника, конденсацію клітинного вмісту, інактивує ферментні системи та порушує метаболізм бактерії, що робить її нежиттєздатною і чутливою до захисних імунологічних механізмів макроорганізму (1). Є дані, що під впливом КСВ уже протягом перших 30-90 хв. спостерігається зникнення НР на препаратах слизової оболонки шлунка. НР, резистентних до препарату, не виявлено (9). Але монотерапія КСВ приводить до ерадикації НР лише в 14-40% випадків (2), тому раціональнішим вважається поєднання препаратів КСВ з антибіотиками, похідними нітрофурану та метронідазолом.

Розбіжності в ефективності антибіотиків стосовно НР пов’язані зі зменшенням активності препаратів в умовах кислого середовища шлунка чи недостатньої їхньої концентрації у шлункових ямках та в шарові слизу, де переважно персистують бактерії. Незначне зменшення антибактеріальної активності при низьких значеннях рН спостерігається в амоксициліні і фуразолідоні, а активність метронідазолу (Трихополу, Тинідазолу) і КСВ, навпаки, у кислому середовищі навіть зростає. Якщо говорити про розв’язання проблеми набутої первинної і вторинної резистентності НР до різних антихелікобактерних препаратів, необхідно відмітити, що стійкі штами НР, крім КСВ, не утворюються щодо фуразолідону та препаратів пеніцилінового ряду (4).

Можна скаржитися на те, що досягнення повної елімінації НР стає дедалі складнішим, але ефективність антихелікобактерної терапії насамперед залежить від того, наскільки розумно підібрані ліки у призначеній схемі. Дотепер у масштабах України визначення резистентності НР до антибактеріальних препаратів не проводилося. На жаль, також відсутній обов’язковий контроль за якістю ерадикації НР. Тому кожний виявлений випадок хелікобактеріозу у пацієнтів слід розглядати, як можливий варіант наявності резистентного штаму НР.

Згідно з Маастрихтською угодою 2-2000, при резистентних штамах НР рекомендується використовувати квадротерапію (12), але не зі всіма положеннями цієї угоди можна однозначно погодитися, і не варто без вдумливого аналізу переносити їх у нашу країну. У схемах квадротерапії використовуються два базисних препарати: КСВ та інгібітор протонної помпи, а також два антибіотики. З наведених вище фізико-хімічних властивостей КСВ стає зрозумілим, що поєднувати ці два базисних препарати недоцільно. Інгібітори протонної помпи є ефективними антисекреторними препаратами, які підтримують

рН шлунка протягом доби на рівні 5,5-6,0 та вище залежно від препарату (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол). Для КСВ оптимум рН - 3,5, тому

в даних схемах КСВ не здатний проявити всі переваги лікарської дії. Високий лікувальний ефект квадротерапії, що отримують дослідники, ймовірно, пов’язаний із високими дозами антибіотиків, що приймаються одночасно з нею. КСВ у створених умовах має лише короткострокову дію, розчиняючись у шлунковому соку, але не може створювати преципітати та фіксуватися на слизовій оболонці шлунка.

Схеми ерадикаційної терапії на основі препаратів вісмуту в даний час у Європі використовуються не дуже широко. Проте частота застосування препаратів вісмуту в схемах ерадикації НР варіює залежно від країни. Зокрема, у США схеми потрійної терапії, що включають вісмут, використовуються для лікування близько 10% пацієнтів. У Китаї схеми з препаратом вісмуту і двома антибіотиками займають перше місце за частотою призначення. Wink de Boer у своїй статті в Європейському журналі «Гастроентерологія і гепатологія» (1999) справедливо відзначав, що потрійна терапія на основі препаратів вісмуту, мабуть, використовується найчастіше у всьому світі, оскільки це єдина антихелікобактерна терапія, ефективна і доступна в економічному плані у країнах, що розвиваються, а у них проживає більшість населення планети.

Також вісмут рекомендується для широкого застосування при лікуванні HР-інфекції у дітей.

У 2000 р. були опубліковані результати російського дослідження, проведеного групою із вивчення HР (6), у якому ерадикаційна терапія містила КСВ (240 мг 2 рази на добу) + кларитроміцин (250 мг 2 рази на добу) + амоксицилін (1000 мг 2 рази на добу). Тривалість терапії становила 1 тиждень, ерадикація HР була досягнута у 93% пацієнтів.

Інші можливі схеми, складені на основі даних різних клінічних досліджень, з ерадикаційною здатністю 92-97%, наведені в таблиці.

Чи варто, сліпо виконуючи Маастрихтські рекомендації, при досить високому рівні ерадикаційної здатності «потрійних» антихелікобактерних схем на основі КСВ обтяжувати схеми четвертим компонентом - інгібітором протонної помпи, проблемним у фармакологічному поєднанні? На наш погляд, найраціональнішою терапією хелікобактеріозу, безсумнівно, є комбінація базисного препарату КСВ й антибактеріальних засобів, що зберігають свою активність у кислому середовищі шлунка. При цьому необхідно враховувати механізм дії кожного із препаратів. Наприклад, амоксицилін пригнічує бактерії, які швидко діляться. А КСВ унаслідок прямої цитотоксичності руйнує бактерії, які діляться та які «відпочивають», перешкоджаючи утворенню резистентних до терапії штамів.

Особливістю фармакокінетики препаратів КСВ є їх низька біодоступність. При стандартному дозуванні при курсовому лікуванні через 1 місяць стаціонарна концентрація в плазмі вісмуту зазвичай становить 5-8 мкг/л. При цьому у шлунковому соку концентрація досягає 100 мг/л. Частина речовини, що всмокталася, концентрується переважно у нирках, звідки виводиться із сечею, тому тяжка ниркова недостатність є протипоказанням для призначення КСВ. Частина вісмуту, що не всмокталася, виводиться з калом у формі сульфіду. В результаті утворення сульфіду вісмуту можуть потемніти язик, ясна, набувати чорного кольору екскременти - про це необхідно попередити пацієнта. Препарат виводиться з організму досить повільно (період виведення вісмуту при інтоксикаціях становить 4-5 доби). Вважають, що потрібно приблизно 8 тижнів після завершення курсу терапії КСВ для повного його виведення з організму. Отже, повторний курс не можна призначати раніше зазначеного терміну (8).

На фоні безперервного багатомісячного прийому КСВ можуть виникнути побічні ефекти, що характеризуються дратівливістю, порушенням слуху, головним болем, парастезією кистей рук і стоп, діареєю. Описані характерні вісмутові енцефалопатії (гранична концентрація у плазмі - 100 мкг/л). Після відміни препарату всі симптоми незабаром зникають, не залишаючи якихнебудь наслідків. Але необхідно пам’ятати, що треба дотримуватись призначення терапевтичних доз препарату, не перевищувати термін вживання більше 4 тижнів, не використовувати одночасно інші препарати, що містять вісмут.

У зв’язку з тим, що КСВ являє собою колоїд і комплексну сіль, він здатний зв’язувати деякі лікарські засоби та білки харчових продуктів. Так, при одночасному прийомі з тетрацикліном, препаратами заліза і кальцію КСВ здатний погіршити їхнє усмоктування. Їжу не рекомендується приймати за 2 години до і протягом 30 хвилин після прийому КСВ. Препарат не слід запивати молоком, газованими рідинами та поєднувати з прийомом антацидів, тому що для виявлення специфічної фармакологічної дії препарату необхідне кисле середовище у шлунку.

На кафедрі гастроентерології та терапії факультету післядипломної освіти ДДМА були проведені дослідження з метою оцінки терапевтичної ефективності та переносності потрійної антихелікобактерної терапії, основаної на використанні КСВ - Гастро-Норму. Під спостереженням перебував 21 пацієнт із ПВ дванадцятипалої кишки та 18 пацієнтів із ПВ шлунка, асоційованих із НР. Були відібрані особи віком від 25 до 46 років, обох статей (31чоловік, 8 жінок), без ускладнень перебігу захворювання та вираженої супутньої патології.

Діагноз був установлений на основі протоколу обстеження, передбаченого для пацієнтів із ПВ. Виявлення хелікобактерної інфекції проводили до початку лікування та, як мінімум, через 4 тижні після його завершення швидким уреазним тестом, гістологічним методом із забарвленням за Романовським-Гімзе, цитологічним дослідженням мазків-відбитків. Шляхом використання рН-метрії були відібрані пацієнти, що мали показники шлункової секреції, які відповідали станам гіперацидності або нормацидності. Серед пацієнтів із ПВ дванадцятипалої кишки цей показник у середньому склав 1,4±0,08, у пацієнтів із ПВ шлунка - 1,96±0,05.

Використовували схему потрійної антихелікобактерної терапії, яка містила Гастро-Норм (240 мг 2 рази на день) + кларитроміцин (250 мг 2 рази на день) + амоксицілин (1000 мг 2 рази на день). Тривалість терапії становила 1 тиждень, потім пацієнти 21 день перебували на підтримуючій терапії, базованій на застосуванні інгібітора протонної помпи 2х30 мг лансопразолу (Ланзап).

У більшості пацієнтів (94,9%) настало значне покращення загального стану на фоні проведення призначеної терапії. Протягом першого тижня був купований больовий синдром, значно зменшилися диспепсичні прояви. Поступово поряд із суб’єктивним покращенням стану пацієнтів спостерігалося зменшення напруги прямого м’язу живота, болючості при пальпації епігастральної області та пілородуоденальної зони, при наявності симптому Менделя останній зменшувався або зникав через 3-5 днів від початку прийому лікувального комплексу.

При контрольній ендоскопії через 4 тижні лікування у всіх пацієнтів (100%) загоїлись виразки, що локалізувалися в цибулині дванадцятипалої кишки. У пацієнтів із ПВ шлунка такий результат був досягнутий у 17 осіб (94%). У більшості пацієнтів були відсутні ознаки активного запалення слизової оболонки (набряк, гіперемія, контактна кровоточивість). За морфологічною оцінкою біоптатів також відмічене зниження запального процесу слизової оболонки гастродуоденальної зони (87,2%), про що судили зі зменшення ступеня інфільтрації епітелію шлунка та власної пластинки плазматичними клітинами. Ерадикаційна здатність схеми, що була використана, склала 92,3%.

Добра переносність призначеної «потрійної» терапії відмічена у 72% пацієнтів, відмінна - у 18%, задовільна - у 10%. Диспепсичні явища, що виникли у деяких хворих, мали короткочасний характер та не потребували корекції.

Таким чином, наші перші спостереження при застосуванні Гастро-Норму підтвердили ефективність використання препарату в комплексній терапії при ПВ, асоційованих з НР. За результатами лікування можна зробити висновок, що Гастро-Норм не менш ефективний, ніж зарубіжні аналоги, та порадіти появі на українському фармацевтичному ринку препарату, що, без сумніву, буде сприяти суттєвому зниженню вартості лікування пацієнтів із гастродуоденальними захворюваннями, асоційованими з НР, та успішному виконанню програми боротьби з хелікобактеріозом в Україні.

#### Література

1. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998, 484 с.
2. Бабак О. Я., Фадеенко Г. Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Харьков: Основа, 1997, 238 с.
3. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення. // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. 2000, #1, с. 17-20.
4. Григорьев П., Яковенко Э. Денол в современной гастроэнтерологии.// Врач. 1991, #11, с. 32-34.
5. Иванников И.О. Преодоление резистентности Helicobacter pylori к антибиотикам: возможности и перспективы.//Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. Мат. ІІ международного симпозиума (1-2 апреля 1999 г., Москва). М., 1999, с. 50-53.
6. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. // Российский медицинский журнал. 2001, #1, с. 14-18.
7. Ильченко А.А., Зурабишвили Н.Г., Жуховицкий В.Г., Городинская В.С. Оценка эффективности лечения денолом и основным нитратом висмута больных язвенной болезнью с пилорическим хеликобактериозом. // Тер.архив. 1991, #2, с. 21-26.
8. Рысс Е. С., Звартау Э. Э. Фармакотерапия язвенной болезни. С.-Пб. - М.: Невский Диалект - Издательство БИНОМ. 1998, 253с.
9. Фадеєнко Г.Д. Денол переборює резистентність Helicobacter pylori до антибактеріальних препаратів. // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. 2000, #1, с. 31-33.
10. Bago J., Bacula V., Jurcic L et al. Effects of smoking and Helicobacter pylori on prostaglandin concentrations in gastric and duodenal mucosa of patients with duodenal ulcer and duodenitis// Digestion. - 1988. - V.59, suppl.3. - P.82.
11. Baron J.H., Barr J., Batten J. et al/ Acid, pepsin and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate (De-Nol)// Gut. - 1986. - V.27. - P.486-490.
12. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infections. The Maastricht Consensus Report 2 - 2000. Malfertheiner et al. In preparation.
13. Logan R.P.H. Adherence of Helicobacter pylori. // Alim.Pharmacol.Ther. - 1996. - V.10 (Suppl.1). - P.3-16.
14. Mobley H.L.T. The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastric and peptic ulceration. // Alim.Pharmacol.Ther. - 1996. - V.10 (Suppl.1). - P.57-64.
15. Slomiany B.L., Nishikawa H., Bilski J., Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro// Am.J.Gastroenterol.-1990. - V.85.- P.390-393.

|  |
| --- |
| Таблиця. Схеми потрійної терапії на основі КСВ ( тривалість 7-14 днів) |
| Базисний препарат | Антибактеріальні препарати |
| Колоїдний субцитрат вісмуту 240 мг 2 рази на добу | Тетрациклін 2000 мг/добу + метронідозол (Тінідазол) 1000-1600 мг/добу або амоксицилін 2000 мг/добу + метронідозол (Тінідазол) 1000-1600 мг/добу або амоксицилін 2000 мг/добу + кларитроміцин 500 мг/добу або кларитроміцин 500 мг/добу + метронідозол 1000- 1600 мг/добу або амоксицилін 2000 мг/добу + фуразолідон 400 мг/добу або кларитроміцин 500 мг/д + фуразолідон 400 мг/добу |