

Б.С. Искаков¹, А.Т. Кодасбаев², А.М. Кенжебаев², Г.Ж. Уменова²
Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова¹
Городской кардиологический центр²

ЦИТОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЭРОЗИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

У больных ишемической болезнью сердца с эрозиями гастродуоденальной зоны индуцированные приемом ацетилсалициловой кислоты, применение растительного лекарственного препарата Норвела способствует регенерации слизистой оболочки в короткие сроки, что позволяет рекомендовать его для цитопротективной терапии. Норвела способствует повышению эрадикации инфекции *H.pylori*, является безопасным и хорошо переносится больными.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота, *Helicobacter pylori*, эрозии гастродуоденальной зоны, цитопротективная терапия.

Основной частью патогенетической терапии ишемической болезни сердца (ИБС) является антиагрегантная терапия (ААТ) препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) - аспирина-кардио, тромбоас, кардиомагнил и др., которые способствуют существенному снижению летальности. Вместе с тем, препараты АСК могут вызывать эрозивно-язвенные повреждения (ЭЯП) слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (СО ГДЗ), которые определяются как НПВП индуцированные гастропатии, нередко осложняющиеся желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК), перфорациями [1].

В механизмах ЭЯП ГДЗ у больных получающих ААТ может наблюдаться синергическое влияние инфекции *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) и АСК. Инфицирование *H.pylori* повышает вероятность развития ЭЯП и ЖКК. Однако, они могут возникать и у *H.pylori* негативных пациентов. Установлено, что эрадикация *H.pylori* перед приемом НПВП снижает риск развития ЭЯП [2].

Лечение НПВП индуцированных гастропатий представляет значительные трудности. Применение как кишечнорастворимых форм, так и обычной АСК, с одинаковой вероятностью вызывают ЭЯП и ЖКК [3]. Терапевтический эффект может быть достигнут с помощью цитопротекторов, которые быстро облегчают симптомы и ускоряют заживление ЭЯП [4]. В качестве цитопротекторов, применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП), блокаторы H₂ гистаминовых рецепторов, препараты простагландина E₂, антациды.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что перспективным цитопротектором при лечении ЭЯП является препарат DA-9601, полученный из полыни *Artemisia asiatica* [5,6]. Препарат показал отличные терапевтические свойства при ЭЯП ГДЗ, вызванных алкоголем, НПВП и стрессом. При этом, ремоделирование регенерации СОЖ происходит за счет стимулирования образования эндогенных молекул цитопротекции и подавления перекисного окисления липидов (ПОЛ), "оксидативного стресса", активности воспалительных цитокинов (СОХ-2), интерлейкинов (IL2 и IL8), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), обусловленные снижением индукций цитохрома P 450 2E1 [7].

Сравнительное исследование цитопротективного действия показало высокую эффективность препарата из полыни *Artemisia asiatica* по сравнению с антисекреторными препаратами. Фармакологический эффект препарата реализуется за счет эупатилина, который обладает антиоксидантными и цитопротективными свойствами, проявляющееся в ускорении заживления язвы на ранней стадии и профилактике рецидивов после ее полного рубцевания [8].

На фармацевтическом рынке Казахстана представлен препарат *Норвела*®, в составе которого входит эупатилин, полученный из *Artemisia Asiatica*.

Целью нашего исследования явилось изучение терапевтической эффективности препарата *Норвела*® у больных ишемической болезнью сердца с эрозиями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, индуцированные приемом препаратов ацетилсалициловой кислоты.

Материал и методы исследования.

Характеристика контингента больных.

Исследования проведены в городском кардиологическом центре (ГКЦ) г.Алматы, являющейся клинической базой кафедры внутренних болезней №2 Казахского Национального медицинского университета им.С.Д.Асфендиярова.

Критерии включения. Методом случайной выборки из числа больных, поступающих в ГКЦ, которым были показаны инвазивные вмешательства по реваскуляризации миокарда, были отобраны 45 больных - 31 с нестабильной стенокардией (НС) и 14 - с острым инфарктом миокарда (ОИМ), у которых при эндоскопическом исследовании были выявлены эрозии СО ГДЗ, обусловленные длительным приемом препаратов АСК. Длительность приема препаратов АСК варьировала от нескольких месяцев до 10 лет.

Среди них мужчин было 29 (64,4%) и женщин 16 (35,6%), Средний возраст больных составил 65,5±3,2 года.

Критерии исключения. В исследование не включались больные старше 70 лет, больные с осложненным течением ОИМ (кардиогенный шок, нарушения ритма сердца, отек легких, сердечная астма), тяжелой дыхательной, сердечной, почечной, печеночной недостаточностью, больные с тиреотоксикозом, с энцефалопатиями различного генеза, состояния после перенесенного инсульта, с язвами ГДЗ и желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК).

Методы исследования

- *Клинические методы:* жалобы, детализация анамнеза, объективный осмотр;
- *Лабораторные методы:* общий анализ крови, мочи, копрограмма и тест на скрытую кровь в кале, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, билирубин и его фракции, аланин- и аспартатаминотрансферазы, холестерин и липидный спектр, амилаза).

- **Диагностика инфекции *H.pylori*** проводилась неинвазивными методами:
 - Иммунохроматографический метод качественного определения антител anti-Helicobacter pylori всех изотопов (IgG, IgM, IgA и т.д.).
 - Тест-система ХЕЛИК® - метод экспресс-диагностики *H.pylori*, основанный на определении уреазной активности бактерии в выдыхаемом воздухе.
- **Эндоскопические исследования СО ГДЗ** проводили с помощью гибкого фиброгастроуденоскопа (ФГДС) фирмы "Olympus". Результаты оценивали в соответствии с критериями модифицированной "Сиднейской системы" [9].
- **Биопсия и гистологическое изучение СО ГДЗ** у больных, включенных в исследование, не проводилась из-за высокого риска кровотечения, обусловленной коагулопатиями на фоне проводимой ААТ.
- **Статистической обработки результатов исследования** проведена с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010. Определяли средние значения (M), квадратичные отклонения ($\pm\sigma$), средне квадратичную ошибку (m), достоверность различий с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения исследуемых параметров проведен парный корреляционный анализ. В соответствии с целями исследования больные распределены на 4 группы:
 - 1 группа (n=12) - больные ИБС с эрозиями ГДЗ (*H.pylori* негативные), получали Норвела (по 1 таблетке x 3 раза в день в течение 20 дней) + ИПП (пантопрозол 40 мг) по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20 дней;
 - 2 группа (n=13) - больные ИБС с эрозиями ГДЗ (*H.pylori* позитивные), получали Норвела (по 1 таблетке x 3 раза в день в течение 20 дней) + 3-х компонентную схему эрадикации (ИПП пантопрозол 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг) x 2 раза в день в течение 14 дней;
 - 3-ья группа (n=10) - больные ИБС с эрозиями ГДЗ (*H.pylori* позитивные) с выраженной окклюзией 3-х сосудистым поражением коронарных сосудов, которым проведение инвазивного вмешательства было необходимым в кратчайшие сроки, получали Норвела по 1 таблетке x 3 раза в день в течение 10 дней + ИПП пантопрозол 40 мг по 1 таблетке 2 раза в день 10 дней;
 - 4-ая контрольная группа (n=10) – больные ИБС с эрозиями ГДЗ (*H.pylori* позитивные), которые получали только 3-х компонентную схему эрадикации (омепрозол 20 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг) x 2 раза в день в течение 14 дней.

Результаты исследования.

Клинические симптомы поражения ГДЗ были выявлены лишь у 15 (33,3%) и болевой симптомы у 4 (8,8%) из числа всех 45 больных 4-х групп, что не представляло возможности подвергать их статистической обработке. Особое внимание нами уделено изучению динамики эндоскопических исследований. При анализе визуальных изменений оказалось, что на 11 день лечения регенерация эрозии СОЖ наступило в 1-ой группе – у 89,2 \pm 2,5%, во 2-ой группе – у 82,6 \pm 2,7% и в 3-ей группе – у 83,5 \pm 1,9% обследованных, что имело высокую степень достоверности различий (p<0,001) в сравнении больными 4-ой (контрольной) группы (табл.1).

Таблица 1 – Частота регенерации СО ГДЗ у больных в процессе лечения

Точки обследования	Частота заживления эрозий (M \pm m) в группах больных				p		
	1-ая группа (n=12)	2-ая группа (n=13)	3-ья группа (n=10)	4-ая группа (n=10)	1-2	1-3	2-3
2 т (11 день)	89,2 \pm 2,5***	82,6 \pm 2,7***	83,5 \pm 1,9***	50,8 \pm 1,5	>0,001	>0,01	>0,001
3 т (21 день)	99,5 \pm 1,3***	87,6 \pm 2,9***	-	58,7 \pm 1,2	<0,05	-	-

Примечание: статистически значимые различия с контрольной (4-ой) группой
*- p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

При 3-м визите регенерация эрозии в 1-ой группе отмечена у всех больных (100%) и оставались лишь у 2-х больных 2-ой группы. В 4-ой (контрольной) группе частота заживления эрозии СО ГДЗ составила 58,7 \pm 1,2%. Наряду с заживлением эрозии отмечено исчезновение признаков воспаления.

Одним из важных показателей эффективности лечения больных является элиминация инфекции *H.pylori*. Оценка эрадикации проводилась у больных (*H.pylori*-позитивных) 2-й и 4-й (контрольной) групп через 4 недели во время амбулаторного визита. Во 2-ой группе больных, после проведенного лечения, эрадикация *H.pylori* была достигнута у 11 (84,6%) больных, получавших лечение препаратом Норвела+3-х компонентную схему эрадикации. В 4-ой группе (контрольной) эрадикация наблюдалась лишь у 10 (60,0%) больных. Различия между группами статистически достоверны (p<0,05).

Эффективность лечения после завершения курса оценивали по результатам клиничко-эндоскопических признаков по 3 бальной шкале: без изменений; ухудшение; улучшение. В 1-ой группе с результатами лечения «без изменений» больных не было. Во 2-й группе «без изменений» после лечения отмечали 2 больных (15,3%), у которых сохранялись болевой и диспепсический синдромы и при эндоскопии были выявлены единичные эрозии СОЖ. В 3-ей группе «без улучшения» клиничко-эндоскопических показателей было 2 больных (20,0%). В 4-й контрольной группе «без улучшения» оказалось 4 (40%) больных. Различия показателей статистически достоверны (p<0,001).

Ухудшение клиничко-эндоскопических параметров при применении препарата Норвела ни у одного больного из 3-х групп не отмечалось.

В рамках оценки **безопасности** применения лекарственного препарата Норвела нами проводилось исследование биохимических показателей крови. Все данные, характеризующие обмен углеводов, белков, липидов печени у больных 1, 2 и 3-й групп не изменялись от нормальных значений. Изменений функциональных показателей почек также не наблюдалось.

Серьезные побочные реакции во время исследования не были обнаружены. **Переносимость** была охарактеризована больными 1,2 и 3-й групп (принимавшие препарат Норвела) как хорошая 94,3% и как удовлетворительная в 5,7%

случаев. Удовлетворительную оценку дали 2 человека в связи с появлением тошноты, у одного пациента отмечались сухость во рту, которые возникали на 2–4-й день, были не выражены и не привели к отмене препарата.

Обсуждение.

Препарат Норвела оказывает заживляющее действие путем усиления регенеративных процессов в поврежденных клетках СОЖ за счет флавоноидов, которые стимулируют синтез белка и улучшают местное кровоснабжение [5,6]. Полученные в ходе нашего исследования результаты показали высокую цитопротективную эффективность препарата Норвела у больных ИБС с эрозиями ГДЗ, индуцированными приемом препаратов АСК.

Наиболее лучшие результаты регенерации эрозий СО ГДЗ получены в 1-й группе больных (*H.pylori*-негативные), которые принимали препарат Норвела + ИПП пантопрозол. У них наблюдалась быстрая динамика купирования клинических симптомов заболевания и заживления эрозии СО ГДЗ.

Входящие в состав Норвела флавоноиды полыни *Artemisia asiatica*, обладают свойством подавлять синтез провоспалительных цитокинов, приводя к быстрому устранению оксидативного стресса – ключевого механизма повреждения СОЖ, способствуют улучшению эрадикационных свойств антихеликобактерных препаратов в результате непосредственного бактерицидного и бактериостатического воздействия [8,10].

Препарат Норвела показал хорошие цитопротективные свойства при лечении как *H.pylori*-позитивных, так и *H.pylori*-негативных больных ИБС с НПВС-индуцированными эрозивными гастропатиями, обусловленные длительным приемом препаратов АСК. Полученные нами данные свидетельствуют, что препарат Норвела способствует повышению элиминации инфекции *H.pylori*.

Проведенные исследования позволили установить ряд уникальных фармакологических свойств препарата Норвела, способные оптимизировать лечение НПВП индуцированных гастропатий у больных ИБС, получающих в качестве ААТ препараты АСК. Эффективность препарата Норвела проявляется в ускорении регенерации эрозивных повреждений СОЖ, а также в повышении эрадикационного эффекта антибиотиков у *H.pylori*-позитивных больных.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение комбинированного лечения (Норвела + пантопрозол) или (Норвела + классическая 3-х компонентная схема эрадикации) в течение 20 дней у больных ИБС с АСК-индуцированными поражениями ГДЗ является безопасным и хорошо переносится больными.

Выводы:

1. При *H.pylori* негативных ЭЯП ГДЗ у больных ИБС в качестве цитопротективной терапии рекомендуется применение препарата Норвела в сочетании с ИПП в течение 20 дней.

2. У больных ИБС с ЭЯП ГДЗ, обусловленные приемом препаратов АСК, применяющиеся в качестве ААТ, до начала цитопротективной терапии рекомендуется проводить тестирование на инфекцию *H.pylori* с помощью неинвазивных методов;

3. Применение препарата Норвела при эрозиях СО ГДЗ, индуцированных приемом препаратов АСК, оказывает выраженный терапевтический эффект, который проявляется улучшением самочувствия больных, быстрым устранении болевого синдрома и диспепсических симптомов, повышении репаративных процессов в СО ГДЗ, что способствуя ускоренному заживлению эрозий и повышению элиминации инфекции *H.pylori*.

4. Препарат Норвела является безопасным, не оказывает негативного влияния на функции печени и почек, хорошо переносится больными, не имеет серьезных побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Вёрткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС // Рус.мед.журн. - 2009. - №8. - С.15-19.
- 2 Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain CA. et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V // Florence Consensus Report. Gut. – 2017. - 66(1). – P. 6-30.
- 3 Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту // Трудный пациент. - 2008. – 11(6). – С. 88-97.
- 4 Карасёва Г. А.НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // Медицинские новости. – 2012. – №8. – С. 21-26.
- 5 Choi S.C., Choi E.J., Oh H.M. et al. DA-9601, a standardized extract of *Artemisia asiatica*, blocks TNF-alpha-induced IL-8 and CCL20 production by inhibiting p38 kinase and NF-kappaB pathways in human gastric epithelial cells // World J gastroenterol. – 2006. - №12. – P. 4850–4858.
- 6 Lee S., Park H.H., Son H.Y. et al. DA-9601 inhibits activation of the human mast cell line HMC-1 through inhibition of NF-kappa B // Cell Biol Toxicol. – 2007. - №23. – P. 105–112
- 7 Park S.W., Oh T.Y., Kim Y.S. et al. *Artemisia asiatica* extracts protect against ethanol-induced injury in gastric mucosa of rats // J Gastroenterol Hepatol. – 2008. - №23. – P. 976–984
- 8 Ryoo S.B., Oh H.K., Yu S.A. et al. The effects of eupatilin (stillen®) on motility of human lower gastrointestinal tracts // Korean J Physiol Pharmacol. – 2014. - 18(5). – P. 383-390.
- 9 Dixon M., Genta R., Yardley J. et al. Classification and grading of gastritis // Am. J. Surg. Pathol. – 1996. – Vol.20. – P.1161-1181.
- 10 Choi EJ, Oh HM, Na BR. et al. Eupatilin protects gastric epithelial cells from oxidative damage and down-regulates genes responsible for the cellular oxidative stress // Pharm Res. – 2008. - 25(6). – P. 1355-1364.

Б.С. Искаков¹, А.Т. Кодасбаев², А.М. Кенжебаев², Г.Ж. Уменова²
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті¹
Қалалық кардиология орталығы²

ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬДІ ЭРОЗИЯЛАРЫН ЖАСУШАЛАРДЫ ҚОРҒАЙТЫНДАРМЕН ЕМДЕУ

Түйін: Жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарда ацетилсалицил қышқылының препараттарын қабылдау әсерінен пайда болатын гастродуоденальді эрозияларды емдеуде Норвела өсімдік дәрісі шырышты қабатының қысқа мерзімде қайта жаңаруына себебін тигізеді, сондықтан бұл препаратты жасушаларды қорғайтын дәрі ретінде ұсынуға болады. Норвела препараты H.pylori инфекцияның эрадикациясын жоғарлатады, қауіпсіз болып табылады және науқастар оны жақсы көтереді.

Түйінді сөздер: жүректің ишемиялық ауруы, ацетилсалицил қышқылы, гастродуоденальді аймақтың эрозиялары, Helicobacter pylori, жасушаларды қорғайтын ем.

B. Iskakov¹, A. Kudasbaev², A. Kenzhebaev², G. Umenova²
Asfendiyarov Kazakh National medical university¹
City cardiological center²

CYTOPROTECTIVE THERAPY OF GASTRODUODENAL EROSION AT PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Resume: At patients with coronary heart disease with erosion of gastroduodenal zone induced by reception of acetylsalicylic acid, use of herbal remedy of Norvel promotes regeneration of a mucosa in short terms that allows to recommend it for the cytoprotective therapy. Norvela promotes increase in an eradication H.pylori infection, is safe and is well had by patients.

Keywords: ischemic heart disease, acetylsalicylic acid, erosions of gastroduodenal zone, Helicobacter pylori, cytoprotective therapy.