



І. М. Скрипник, В. В. Пархоменко, О. Ф. Гопко  
Українська медична стоматологічна академія, Полтава

## Оптимізація лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з ішемічною хворобою серця

**Мета** — визначити вплив еупатиліну на стан слизового бар'єра гастродуоденальної зони та оксидативний стрес у хворих на гастропатію, спричинену нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) і асоційовану з *Helicobacter pylori*, в поєднанні з ішемічною хворобою серця.

**Матеріали та методи.** В дослідженні взяли участь 43 хворих, із них 2 (4,7%) жінки та 41 (95,3%) чоловік. Середній вік пацієнтів становив  $(63,8 \pm 9,1)$  року. Критерії залучення в дослідження: наявність стабільної ішемічної хвороби серця, діагностована НПЗЗ-гастропатія, асоційована з *H. pylori*. Хворих розділили на дві групи: перша ( $n=23$ ) отримувала антигелікобактерну терапію (АГБТ) згідно з рекомендаціями Маастрихт V (2016), друга ( $n=20$ ) — АГБТ і eupatilin по 60 мг тричі на добу впродовж 28 днів. Наявність *H. pylori* діагностували шляхом визначення антигену *H. pylori* в калі (stool-test). Стан слизової оболонки гастродуоденальної зони визначали за вмістом N-ацетилнейрамінової кислоти та фукопротеїдів у сироватці крові, активність вільнорадикального окиснення — за концентрацією ТБК-активних продуктів і активністю каталази у сироватці крові.

**Результати.** Позитивну клінічну динаміку спостерігали у хворих обох груп, про що свідчило зникнення больового та диспепсичного синдрому у хворих першої групи в середньому через  $(6,1 \pm 0,4)$  доби, у пацієнтів другої групи — через  $(4,8 \pm 0,2)$  доби ( $p < 0,05$ ). За даними верхньої ендоскопії в динаміці лікування, через 14 днів у 16 (69,5%) пацієнтів першої групи та у 18 (90,0%) — другої були відсутні ендоскопічні ознаки ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони. Про позитивний ефект eupatilinu через 1,5 міс комплексного лікування свідчили статистично значущо ( $p < 0,05$ ) нижча у 1,2 разу порівняно з показниками хворих першої групи концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові на тлі підвищення вмісту фукопротеїдів через 14 днів у 1,4 разу ( $p < 0,05$ ), через 1,5 міс — у 1,5 разу ( $p < 0,02$ ). Антиоксидантний ефект eupatilinu підтверджено нижчим у 1,5 разу ( $p < 0,02$ ) рівнем ТБК-активних продуктів у сироватці крові та вищою у 1,2 разу ( $p < 0,05$ ) активністю каталази в сироватці крові хворих другої групи порівняно з пацієнтами першої групи.

**Висновки.** Комбінована терапія з використанням eupatilinu порівняно з традиційною АГБТ статистично значущо поліпшує клінічний перебіг НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з *H. pylori*, у поєднанні з ішемічною хворобою серця за рахунок цитопротекторного та антиоксидантного ефектів препарату.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, ішемічна хвороба серця, НПЗЗ-гастропатія, eupatilin, «Стилен», цитопротекція.

Однією з основних причин смертності населення економічно розвинених країн залишається ішемічна хвороба серця (ІХС), у патогенезі якої провідну роль відіграє тромбоцитарна ланка гемостазу, що обґрунтовує проведення тривалої антитромбоцитарної терапії [6, 12]. Серед актуальних проблем у клініці внутрішньої медицини варті уваги медикаментозно-індуковані

ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) унаслідок широкого застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) і низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, яку призначають за для профілактики ускладнень кардіоваскулярної патології, зокрема ІХС [2].

Згідно із сучасними рекомендаціями [9], чинниками ризику НПЗЗ-гастропатії вважають похилий вік, наявність кардіоваскулярної та гастроентерологічної коморбідної патології,

інфекцію *Helicobacter pylori*, тютюнокуріння, зловживання алкоголем, поліпрагмазію. В основі патогенезу НПЗЗ-гастропатії лежить пригнічення синтезу простагландинів, порушення моторики та проникності слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони (ГДЗ), що спричиняє активацію хронічного запалення, оксидативний стрес і зрештою — ушкодження слизового бар'єра ГДЗ.

Результати метааналізу [8] свідчать про підвищення в 2,5 рази ризику ульцерогенезу у пацієнтів, які приймали НПЗЗ, за наявності *H. pylori*-позитивного статусу (частота ерозивно-виразкових ушкоджень у хворих з *H. pylori* становила 53, тоді як у пацієнтів без *H. pylori* — 21%). Установлено, що поєднання інфікування *H. pylori* та тривалий прийом НПЗЗ можуть потенціювати розвиток ускладнень з боку ШКТ, зокрема підвищити ризик виразкової кровотечі в 1,8 і 4,8 рази відповідно, та в 6,13 рази — за наявності обох чинників. Метою ретроспективного аналізу, проведеного в Японії за участю 719 пацієнтів, яким виконали ендоскопічний гемостаз (2002—2013), було вивчити часові тенденції впливу інфекції *H. pylori* та використання НПЗЗ і/або антитромботичних засобів на виразкову кровотечу. Авторами встановлено, що основними чинниками ризику кровотеч були вік понад 60 років, інфекція *H. pylori* та частий прийом НПЗЗ. Аналіз отриманих результатів у динаміці виявив зростання значущості використання НПЗЗ протягом останнього десятиліття порівняно з інфікуванням *H. pylori* [13].

Інфекція *H. pylori* та НПЗЗ визнано двома незалежними чинниками пошкодження ШКТ. Їх взаємозв'язки є складними та недостатньо вивченими, особливо питання щодо впливу ерадикації *H. pylori* на ризик утворення пептичних виразок та їх ускладнень у пацієнтів, які тривало приймають НПЗЗ. Незважаючи на інтенсивні дослідження в останніх 30 років [17], механізми гастропротекції остаточно не встановлено, що зумовлює актуальність вивчення цитопротекторних механізмів лікарських засобів та розробки методів лікування *H. pylori*-позитивних виразок і НПЗЗ-індукованих ерозивно-виразкових ушкоджень верхніх та нижніх відділів ШКТ.

Мета — визначити вплив еупатиліну на стан слизового бар'єра гастродуоденальної зони та оксидативний стрес у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*, в поєднанні з ішемічною хворобою серця.

### Матеріали та методи

У дослідження було залучено 43 хворих, які перебували на лікуванні в гастроентерологічному

відділенні Полтавського обласного клінічного госпіталю для ветеранів війни, із них 2 (4,7%) жінки та 41 (95,3%) чоловік. Середній вік пацієнтів становив  $(63,8 \pm 9,1)$  року. Контрольну групу утворили 20 практично здорових осіб віком 40—50 років.

Критеріями залучення в дослідження були наявність стабільної ІХС I—II функціонального класу, діагноз якої встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [5], діагностована НПЗЗ-гастропатія, асоційована з *H. pylori*, відповідно до критеріїв діагнозу [9].

В анамнезі у 9 (20,9%) пацієнтів була виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, у 13 (30,2%) — деформувальний остеоартроз, у 5 (11,6%) — ревматоїдний артрит, у 23 (53,4%) — ознаки остеохондрозу різних відділів хребта.

Залежно від призначених лікувальних комплексів хворих розподілили на дві групи: група I ( $n = 23$ ) отримувала антигелікобактерну терапію (АГБТ) згідно з рекомендаціями Маастрихт V: інгібітори протонної помпи у стандартних дозах, амоксицилін у дозі 1,0 г та метронідазол у дозі 0,5 г двічі на добу впродовж 10 днів [11]; група II ( $n = 20$ ) — АГБТ і екстракт листя полину (препарат «Стилен» (Південна Корея), який містить 0,48—1,44 мг eupatиліну (основний компонент) та 0,15—0,45 мг джейсеозидину) по 1 таблетці тричі на добу за 20—30 хв до їди впродовж 28 днів.

Усі пацієнти отримували базисну терапію ІХС відповідно до протоколу: нітрати,  $\beta$ -адреноблокатори та/або блокатори кальцієвих каналів, статини, антиагрегант (ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75—100 мг/добу) [5]. У зв'язку з наявністю супутньої патології опорно-рухового апарату 19 (44,1%) хворих додатково приймали інші НПЗЗ (диклофенак натрію, мелоксикам, німесулід) у середньотерапевтичних дозах.

Для оцінки стану СО ГДЗ до початку лікування та через  $(45 \pm 2)$  дні після його завершення проводили верхню ендоскопію в поєднанні з внутрішньошлунковою рН-метрією в ранкові години натще. *H. pylori*-статус визначали за наявності антигену *H. pylori* в калі (stool-тест) до лікування та через 1,0—1,5 міс після завершення АГБТ.

Стан слизотвірної функції СО ГДЗ визначали за вмістом N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) і фукопротеїдів у сироватці крові [3]. За концентрацією ТБК-активних продуктів та активністю каталази у сироватці крові [4] оцінювали активність процесів вільнорадикального окиснення.

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою

статистичної програми GraphPad Prism версія 5.0 (США) з визначенням середньої арифметичної величини та її стандартної похибки. Статистично значущість відмінностей розраховували за допомогою t-критерію Стьюдента.

### Результати та обговорення

Позитивну клінічну динаміку спостерігали у хворих обох груп, про що свідчило зникнення больового та диспепсичного синдрому у хворих першої групи в середньому через  $(6,1 \pm 0,4)$  доби, у пацієнтів другої групи – через  $(4,8 \pm 0,2)$  доби ( $p < 0,05$ ).

За даними верхньої ендоскопії, в усіх пацієнтів до лікування виявлено ерозивно-виразкові ушкодження ГДЗ, найчастіше – в антральному відділі шлунка: у 7 (16,2%) обстежених – ураження розміром до 5–9 мм без наявності запального валу навколо, у решти – множинні ерозії на тлі фовеолярної гіперплазії СО. У 37 (86%) хворих визначалась помірна гіперацидність у тілі шлунка ( $\text{pH } 1,34 \pm 0,18$ ). Через 14 днів у 16 (69,5%) пацієнтів групи I та у 18 (90%) – групи II ендоскопічних ознак ураження СО ГДЗ не було.

Ерадикацію *H. pylori* за результатами stool-тесту через 1 міс після завершення АГБТ встановлено у 19 (82,6%) хворих групи I та у 18 (90%) – групи II.

Цитопротекція є одним із важливих напрямів патогенетичної терапії ураження СО ГДЗ унаслідок дії ендогенних чинників чи медикаментозних засобів, що дає змогу поліпшити захисні властивості слизового бар'єра на кожній із трьох ліній захисту, важливими компонентами яких є глікопротеїди, колагенові білки, кислотонейтралізувальна здатність СО, стан мікроциркуляції та антиоксидантного захисту [4].

Цілісність шлункового слизу визначається глікопротеїнами, зокрема сіалопротеїнами, концентрація яких у сироватці крові хворих обох груп перевищувала нормальні показники в 1,5 разу (відповідно  $(2,97 \pm 0,34)$  і  $(1,93 \pm 0,31)$  ммоль/л;  $p < 0,03$ ) на тлі зниження вмісту фукопротеїдів у сироватці крові в 2,3 разу ( $(0,24 \pm 0,07)$  та  $(0,54 \pm 0,02)$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ).

У табл. 1 наведено результати вивчення концентрації NANA і фукопротеїдів у сироватці крові хворих у динаміці лікування. Так, у хворих групи I через 14 днів виявлено тенденцію до зменшення концентрації NANA у сироватці крові, через 1,5 міс встановлено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зниження досліджуваного показника в 1,17 разу. Через 1,5 міс лікування у хворих групи I в 1,5 разу підвищилась концентрація фукопротеїдів у сироватці крові. Призначення

Таблиця 1. Концентрація NANA і фукопротеїдів у сироватці крові хворих у динаміці лікування ( $M \pm m$ )

Група	Етап дослідження	NANA, ммоль/л	Фукопротеїди, ммоль/л
I	До лікування	$2,90 \pm 0,42$	$0,22 \pm 0,05$
	Через 14 днів	$2,72 \pm 0,48$	$0,25 \pm 0,11$
	Через 1,5 міс	$2,46 \pm 0,26^*$	$0,32 \pm 0,12^*$
II	До лікування	$2,83 \pm 0,28$	$0,23 \pm 0,09$
	Через 14 днів	$2,42 \pm 0,31^*$	$0,35 \pm 0,17^*$
	Через 1,5 міс	$2,03 \pm 0,47^{**}$	$0,47 \pm 0,12^{**}$

Примітка. Статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ):

\* щодо показників до лікування; # щодо показників групи I.

еупатиліну на тлі АГБТ на 14-ту добу лікування сприяло статистично значущому зменшенню концентрації NANA в 1,16 разу ( $p < 0,05$ ), через 1,5 міс – в 1,4 разу ( $p < 0,01$ ). Позитивну динаміку виявлено також при вивченні вмісту фукопротеїдів у сироватці крові хворих групи II. Так, через 14 днів комплексної терапії цей показник збільшився в 1,5 разу ( $p < 0,02$ ), а через 1,5 міс – удвічі ( $p < 0,001$ ).

Про позитивний ефект еупатиліну через 1,5 міс комплексного лікування свідчили статистично значущо ( $p < 0,05$ ) нижча в 1,2 разу порівняно з показником хворих групи I концентрація NANA у сироватці крові на тлі підвищення вмісту фукопротеїдів через 14 днів у 1,4 разу ( $p < 0,05$ ), через 1,5 міс – у 1,5 разу ( $p < 0,02$ ). Отже, призначення еупатиліну сприяє посиленню синтезу фукоглікопротеїдів та зниженню продукції кислих глікозаміногліканів слизового бар'єра ГДЗ, що підвищує протективні властивості слизового гелю.

Оксидативний стрес призводить до втрати текучості мембран, порушення транспортної і мембранної цілісності поверхневого епітелію СО ГДЗ. Накопичення супероксид-аніонів та перекису водню відіграє важливу роль в ульцерогенезі внаслідок порушень мікроциркуляції, що доведено на моделях стресових ушкоджень СО ГДЗ при прийомі НПЗЗ, вживанні етанолу та при *H. pylori*-асоційованих захворюваннях верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Останній є джерелом вільних радикалів за рахунок активації нейтрофілів і макрофагів/моноцитів у гострій та хронічній стадії інфікування [7]. Важливу роль в обмеженні оксидативного стресу відіграють локальні стрес-лімітувальні системи антиоксидантного захисту, до складу яких входять антиоксидантні ферменти (каталаза, супероксиддисмутаза), котрі пригнічують вивільнення

та місцеву дію прооксидантів, зменшуючи активність вільнорадикального окиснення [10].

У хворих обох груп виявлено активацію перекисного окиснення ліпідів, про свідчило статистично значуще збільшення вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові в 1,8 разу порівняно з відповідним показником в осіб контрольної групи (відповідно  $(15,81 \pm 2,11)$  і  $(8,15 \pm 0,54)$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ) на тлі зниження активності каталази в 1,5 разу ( $(1,88 \pm 0,72)$  та  $(2,81 \pm 0,07)$  ум. од./л;  $p < 0,001$ ).

У хворих групи I на тлі проведеного лікування встановлено тенденцію до зменшення вмісту ТБК-активних продуктів і зростання активності каталази через 14 днів лікування з поступовою позитивною динамікою до кінця періоду спостереження (табл. 2).

Через 1,5 міс виявлено статистично значуще зниження у 1,4 разу концентрації ТБК-активних продуктів у сироватці крові ( $p < 0,05$ ) за одночасного зростання в 1,3 разу активності каталази в сироватці крові ( $p < 0,05$ ). Більш значущу позитивну динаміку досліджуваних показників відзначено в групі II: рівень ТБК-активних продуктів у сироватці крові через 14 днів лікування знизився в 1,5 разу ( $p < 0,05$ ), через 1,5 міс — удвічі ( $p < 0,001$ ) порівняно з вихідними даними, активність каталази у сироватці крові зросла в 1,4 разу ( $p < 0,02$ ) та в 1,5 разу ( $p < 0,01$ ) через 14 днів і 1,5 міс відповідно.

Детальний аналіз отриманих результатів довів наявність антиоксидантного ефекту еупатиліну, що підтверджено нижчим у 1,5 разу ( $p < 0,02$ ) рівнем ТБК-активних продуктів у сироватці крові та вищою у 1,2 разу ( $p < 0,05$ ) активністю каталази в сироватці крові хворих групи II порівняно з пацієнтами групи I.

Еупатилін як основний компонент екстракту листя полину запобігає  $H_2O_2$ -індукованому епітеліальному ушкодженню СО ГДЗ, гальмує продукцію прозапальних цитокінів шляхом модуляції р38-кінази та NF- $\kappa$ B-залежних шляхів. Мукопротекторні ефекти еупатиліну опосередковуються антиоксидантним ефектом, підвищеним слизоутворенням, гіперсекрецією протизапальних простагландинів СО шлунка, зниженням активації нейтрофілів, індукованої *H. pylori*. Препарат не впливає на протизапальний або анальгетичний ефект НПЗЗ, секрецію шлункового соку і не стимулює синтез хлористоводневої кислоти [15, 16]. У дослідженні [18] доведено, що на 2-му тижні лікування показники загоєння ерозивно-виразкових

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — І. С.; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — В. П., О. Г.

Таблиця 2. Концентрація ТБК-активних продуктів і активності каталази у сироватці крові хворих у динаміці лікування ( $M \pm m$ )

Група	Етап дослідження	ТБК-активні продукти, мкмоль/л	Каталаза, ум. од./л
I	До лікування	$15,06 \pm 2,58$	$1,83 \pm 0,96$
	Через 14 днів	$11,21 \pm 1,54$	$2,11 \pm 0,52$
	Через 1,5 міс	$10,5 \pm 1,67^*$	$2,4 \pm 0,11^*$
II	До лікування	$14,51 \pm 3,45$	$1,97 \pm 0,89$
	Через 14 днів	$9,64 \pm 2,74^*$	$2,76 \pm 0,97^*$
	Через 1,5 міс	$7,47 \pm 1,73^{**}$	$2,91 \pm 0,51^{**}$

Примітка. Статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ):

\* щодо показників до лікування; \*\* щодо показників групи I.

ушкоджень ГДЗ становили 42,5% (90 випадків із 212), ефективність вилікування шлункової ерозії — 37,3%, поліпшення симптомів — 40,8%. Серйозних небажаних явищ або побічних реакцій не було. Ці результати демонструють високу ефективність еупатиліну при лікуванні ерозивного гастриту. Останніми науковими дослідженнями [14] доведено протизапальну і цитопротективну дію на підшлункову залозу та печінку, позитивний спазмолітичний вплив на моторику нижніх відділів кишечника, що свідчить про високий терапевтичний потенціал препарату.

## Висновки

Комбінована терапія із призначенням еупатиліну («Стилен») порівняно з традиційною АГБТ статистично значущо поліпшує клінічний перебіг, сприяє досягненню ендоскопічної ремісії, ерадикації *H. pylori* у хворих із НПЗЗ-гастропатією, асоційованою з *H. pylori*, у поєднанні з ішемічною хворобою серця за рахунок цитопротекторного ефекту препарату, зокрема нормалізації обміну протективних білків слизового бар'єра ГДЗ, антиоксидантної дії, про яку свідчило статистично значуще зниження вмісту ТБК-активних продуктів і зростання активності антиоксидантного ферменту каталази.

Перспективним напрямом у вивченні цитопротективних ефектів еупатиліну є дослідження ефективності та безпечності лікарського засобу як складової комплексної терапії при НПЗЗ-ентеропатії та гастроєзофагеальній рефлюксі хворобі.



## Список літератури

- Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. та ін. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / За ред. І.П. Кайдашева. — Полтава: Полімет, 2003. — 230 с.
- Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2016. — № 26 (6). — С. 5—17.
- Морозенко Д.В., Леонтьева Ф.С. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній та експериментальній медицині // Молодий вчений. — 2016. — № 2 (29). — С. 168—172.
- Скрипник І.М. Цитопротекторна терапія в сучасній гастроентерології: роль та місце ребаміпіду // Сучасна гастроентерол. — 2020. — № 1. — С. 55—61.
- Стабільна ішемічна хвороба серця [Електронний ресурс]. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016. — К.: МОЗ України; 2016 [Дата звернення 2 листопада 2018 р.]. Режим доступу: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\\_152\\_IHS/2016\\_152\\_YKPMO\\_IHS.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_YKPMO_IHS.pdf).
- Стабільна ішемічна хвороба серця. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Державний експертний центр МОЗ України. ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска». — НіСЦХ імені М.М. Амосова НАМН України, 2016. — 176 с.
- Gupta P, Parminder N, Sidana J. Oxidative stress induced ulcer protected by natural antioxidant: a review // Internat. Research J. Pharmacy. — 2012. — N 3 (5). — P. 76—81.
- Huang J. Q., Sridhar S., Hunt R. H. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis // Lancet. — 2002. — Vol. 359 (9300). — P. 14—22.
- Hunt R, Lazebnik L, Marakhouski Y. International consensus on guiding recommendations for management of patients with nonsteroidal antiinflammatory drugs induced gastropathy-ICON-G // Euroasian Journal of Hepato-gastroenterology. — 2018. — N 8 (2). — P. 148—160.
- Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C. Reactive oxygen metabolites and upper gastrointestinal diseases // Hepatogastroenterology. — 2001. — Vol. 48 (39). — P. 743—751.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C.A. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. — 2017. — N 66. — P. 6—30.
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Medicine. — 2006. — N 3 (11). — e442.
- Nagasue T, Nakamura S, Kochi S. et al. Time trends of the impact of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer bleeding in Japanese patients // Digestion. — 2015. — N 91 (1). — P. 37—41.
- Park J. Y., Dahae L., Hyuk-Jai J. Protective effect of Artemisia asiatica extract and its active compound Eupatilin against cisplatin-induced renal damage // Evid. Based Complement. Alternat. Med. — 2015. — N 15. — P. 483—498.
- Seung-Bum R, Heung-Kwon O, Sung A. The effects of eupatilin (Stillen®) on motility of human lower gastrointestinal tracts Korean // J. Physiol. Pharmacol. — 2014. — Vol. 18 (5). — P. 383—390. doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.5.383.
- Shoi S. C., Shoi E. J., Oh H. M. 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. — N 12. — P. 4850—4858.
- Szabo S. Gastric cytoprotection is still relevant // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — N 4. — P. 124—132.
- Yoon J. C., Dong H. L., Myung-Gyu C. Evaluation of the efficacy and safety of DA-9601 versus its new formulation, DA-5204, in patients with gastritis: phase III, randomized, double-blind, non-inferiority study // J. Korean Med. Sci. — 2017. — Vol. 32 (11). — P. 1807—1813.

И. Н. Скрипник, В. В. Пархоменко, А. Ф. Гопко

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

## Оптимизация лечения больных с НПВС-гастропатией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в сочетании с ишемической болезнью сердца

**Цель** — определить влияние эупатилина на состояние слизистого барьера гастродуоденальной зоны и оксидативный стресс у больных с гастропатией, вызванной нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в сочетании с ишемической болезнью сердца.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 43 больных, из них 2 (4,7%) женщины и 41 (95,3%) мужчина. Средний возраст пациентов составил (63,8±9,1) года. Критерии включения в исследование: наличие стабильной ишемической болезни сердца, диагностированная НПВС-гастропатия, ассоциированная с *H. pylori*. Больных разделили на две группы: первая (n=23) получала антихеликобактерную терапию (АХБТ) согласно рекомендациям Маастрихт V (2016), вторая (n=20) — АГБТ и эупатилин по 60 мг три раза в сутки в течение 28 дней. Наличие *H. pylori* диагностировали путем определения антигена *H. pylori* в кале (stool-test). Состояние слизеобразующей функции слизистой оболочки гастродуоденальной зоны определяли по содержанию N-ацетилнейраминовой кислоты и фукопротеидов в сыворотке крови, активность свободнорадикального окисления — по концентрации ТБК-активных продуктов и активности каталазы в сыворотке крови.

**Результаты.** Положительную клиническую динамику наблюдали у больных обеих групп, о чем свидетельствовало исчезновение болевого и диспепсического синдрома у больных первой группы в среднем через (6,1±0,4) сут, у пациентов второй группы — через (4,8±0,2) сут (p<0,05). По данным верхней эндоскопии в динамике лечения, через 14 дней у 16 (69,5%) пациентов первой группы и у 18 (90,0%) — второй отсутствовали эндоскопические признаки поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. О положительном эффекте эупатилина через 1,5 мес комплексного лечения свидетельствовали статистически значимо (p<0,05) более низкая в 1,2 раза по сравнению с показателями больных первой

групи концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти в сировотці крові на фоні підвищення вмісту фукопротеїнів через 14 днів в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), через 1,5 міс — в 1,5 рази ( $p < 0,02$ ). Антиоксидантний ефект еупатиліну підтверджено рівнем ТБК-активних продуктів в сировотці крові хворих другої групи в 1,5 рази нижче ( $p < 0,02$ ) і активністю каталази в сировотці крові в 1,2 рази вище ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів першої групи.

**Висновки.** Комбінована терапія з використанням еупатиліну порівняно з традиційною АГБТ статистично значимо покращує клінічне перебіг НПВС-гастропатії, асоційованої з *H. pylori*, в поєднанні з ішемічною хворобою серця за рахунок цитопротекторного і антиоксидантного ефектів препарату.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, ішемічна хвороба серця, НПВС-гастропатія, еупатилін, «Стилен», цитопротекція.

I. M. Skrypnyk, V. V. Parkhomenko, O. F. Gopko

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

## Treatment optimization of patients with *Helicobacter pylori*-associated NSAID gastropathy, combined with ischemic heart disease

**Objective** — to determine the effects of eupatilin on gastroduodenal (GD) mucosa barrier and oxidative stress in patients with *Helicobacter pylori*-associated NSAID gastropathy, combined with ischemic heart disease (IHD).

**Materials and methods.** The study involved 43 patients, including 2 (4.7%) women and 41 (95.3%) men. The mean age of the patients was  $63.8 \pm 9.1$  years. Inclusion criteria: presence of stable ischemic heart disease, diagnosis of *H. pylori*-associated NSAID gastropathy. The patients were divided into two groups: subjects of group I ( $n = 23$ ) received antihelicobacter therapy (AHBT), which was performed according to Maastricht-V (2016) recommendations; group II ( $n = 20$ ) were administered the AHBT and eupatilin 60 mg 3 times a day for 28 days. The presence of *H. pylori* was diagnosed by determining the *H. pylori* antigen in faeces (stool-test). The state of mucous-forming function of GD mucosa was assessed by serum levels of N-acetylneuraminic acid (NANA) and fucoproteins, and activity of free-radical oxidation was determined by serum levels of TBA-reactive products and catalase activity.

**Results.** In the course of treatment, positive clinical dynamics was established in patients of both groups, which was confirmed by the disappearance of pain and dyspeptic syndromes in patients of group I after  $6.1 \pm 0.4$  days, in group II — after  $4.8 \pm 0.2$  days ( $p < 0.05$ ). According to the upper endoscopy data in the dynamics of treatment, after 14 days absence of endoscopic signs of GD mucosal injury was observed in 16 (69.5%) patients of group I and in 18 (90%) patients of group II. Positive effects of eupatilin after 1.5 months of complex treatment was confirmed by significantly lower 1.2-fold ( $p < 0.05$ ) serum NANA concentration compared with patients of group I, a significantly higher, in 1.4 times ( $p < 0.05$ ) raise of fucoproteins levels after 14 days of treatment, and in 1.5 times ( $p < 0.02$ ) after 45 days. The antioxidant effect of eupatilin was confirmed by 1.5-fold lower ( $p < 0.02$ ) concentrations of TBA-reactive products in serum and 1.2-fold higher ( $p < 0.05$ ) of serum catalase activity in patients of group II compared to group I.

**Conclusions.** Complex therapy with the inclusion of eupatilin, in comparison with traditional AHBT, significantly improves the clinical course of *H. pylori*-associated NSAID gastropathy in combination with ischemic heart disease due to the cytoprotective and antioxidant effects.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ischemic heart disease, NSAID gastropathy, eupatilin, *Stilen*, cytoprotection.

### Контактна інформація

Скрипник Ігор Миколайович, д. мед. н., проф., проф. кафедри внутрішньої медицини № 1, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23. E-mail: [inskrpnyk@gmail.com](mailto:inskrpnyk@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції 21 лютого 2020 р.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Скрипник І. М., Пархоменко В. В., Гопко О. Ф. Оптимізація лікування хворих на НПВС-гастропатію, асоційовану з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з ішемічною хворобою серця // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 2. — С. 24–29. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-2-24>.

Скрипник І. М., Пархоменко В. В., Гопко О. Ф. Treatment optimization of patients with *Helicobacter pylori*-associated NSAID gastropathy, combined with ischemic heart disease [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2020;2:24-29. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-2-24>.