

УДК 616.33/342]-616.36]-002.44.

©В. В. Василюк, О. Л. Сидоренко, В. М. Василюк, І. В. Смачило, М. Є. Гаврилюк, В. О. Капчак¹, Л. В. Василюк, Н. В. Кравчук, І. І. Калиняк¹, Т. О. Овечкіна²Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
ДВНЗ “Ужгородський національний університет”¹
КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”²**ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНО ТЕРАПІ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛО КИШКИ В ПОЄДНАННІ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНО ТЕРАПІ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛО КИШКИ В ПОЄДНАННІ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ – Оцінено ефективність проведено стандартно антигелікобактерно терапі (Маастрихтський консенсус-2, 2000) п'яти варіантів у 240 хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипало кишки у поєднанні з гепатобіліарною патологією. Встановлено, що побічні ефекти такого лікування проявились синдромом шлунково диспепсії у 24 (10,2 %) пацієнтів, кишково диспепсії – у 41 (17,4 %) пацієнта, шкірними алергічними реакціями – у 22 (9,5 %) пацієнтів.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ – Оценено ефективність проведеної стандартної антигелікобактерної терапії (Маастрихтський консенсус-2, 2000) п'яти варіантів у 240 больних с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с гепатобилиарной патологией. Определено, что побочные эффекты такого лечения проявились синдромом желудочной диспепсии у 24 (10,2 %) пациентов, кишечной диспепсии – у 41 (17,4 %) пациента, кожными аллергическими реакциями – у 22 (9,5 %) пациентов.

SIDE EFFECTS OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN PATIENTS WITH A PEPTIC GASTRIC AND DUODENAL ULCER IN COMBINATION WITH HEPATOBILIARY PATHOLOGY – It has been estimated the efficiency of the conducted five variants of standard antibacterial therapy (The Maastricht Consensus-2, 2000) in 240 patients with a peptic gastric and duodenal ulcer in combination with hepatobiliary pathology. It has been set that the side effects of such treatment have showed up the syndrome of gastric dyspepsia in 24 (10,2 %) patients, intestinal dyspepsia in 41 (17,4 %), by allergic actions of skin – in 23 (9,5 %).

Ключові слова: пептична виразка шлунка та дванадцятипало кишки, гепатобіліарна патологія, антибактеріальна терапія, побічні ефекти.

Ключевые слова: пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатобилиарная патология, антибактериальная терапия, побочные эффекты.

Key words: peptic gastric and duodenal ulcer, hepatobiliary pathology, antibacterial therapy, side effects.

ВСТУП Визнання провідно ролі *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в патогенезі пептично виразки дванадцятипало кишки (ПВДПК) суттєво вплинуло на концепцію лікування даного захворювання. Основою терапі стало застосування антибактеріальних препаратів для ерадикації *H. pylori*. Це знайшло відображення в офіційних рекомендаціях Американсько гастроентерологічно асоціації (1994), а потім – Маастрихтського консенсусу-1 (1996) [1]. Широке визнання етіологічно ролі інфекційного фактора в розвитку ПВДПК сприяло прийняттю Маастрихтського консенсусу-2 (2000) [2] – документа, в якому регламентовані режими антигелікобактерно терапі (АГБТ). Сьогодні вона представляє собою стратегію лікування, до яко входять засоби терапі першо лінії, а у випадку незадовільного ре-

зультату – застосування резервно терапі – друго лінії. Основним критерієм для вибору схеми АГБТ є ефективність, яка повинна перевищувати 80 % [3].

Застосування класично потрібно терапі, так званій “золотий стандарт”, що включає коло дний препарат вісмуту, метронідазол і тетрациклін, в 30–50 % пацієнтів супроводжується розвитком побічних явищ. Найчастіше вони виражаються в абдоміналії, діаре, головному болі і порушеннях смаку, що призводить до передчасного припинення лікування менш ніж в 5 % випадків і не вимагає спеціального лікування [4, 5, 6].

Метою даного дослідження стало порівняльне вивчення ефективності і переносимості різних схем антигелікобактерно терапі та ефективності еубіотичного препарату “Біофлора” для корекції дисбіотичних порушень, зумовлених еридикаційною антибактеріальною терапією.

Для антигелікобактерно терапі нами використані такі препарати як метронідазол, тетрациклін, олететрин і азитроміцин.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 240 хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипало кишки, асоційовану з *H. pylori*. З них чоловіків було 143, жінок – 97. Середній вік пацієнтів склав (42,4±2,5) років, тобто обстежені нами особи були працездатного віку. Верифікацію діагнозу пептично виразки здійснювали з допомогою фіброгастродуоденоскопі (ФЕГДС) з прицільною біопсією. Виявлення *H. pylori* й контроль ерадикації проводили гістологічним методом і уреазним тестом до початку лікування і через 4 тижні після відміни антигелікобактерних препаратів.

Залежно від призначено фармакотерапі всіх хворих було поділено на п'ять рандомізованих порівняльних клінічних груп (табл. 1). Ранітидин використовували в стандартній дозі по 150 мг двічі на добу, омепразол – по 20 мг двічі на добу, метронідазол – по 250 мг 4 рази на добу, тетрациклін – по 500 мг 4 рази на добу, олететрин – по 250 мг 4 рази в добу, азитроміцин – по 500 мг 1 раз на добу, кларитроміцин – по 250 мг двічі на добу, амоксицилін – по 1000 мг двічі на добу.

Антисекреторні препарати призначали з 1-го дня лікування і застосовували 14 днів, метронідазол приєднували на 2-й день лікування, антибіотик – на 3-й. Антибактеріальні препарати хворі отримували впродовж 7 днів.

Супутні гепатобіліарні захворювання діагностували на підставі даних анамнезу, об'єктивного клінічного, інструментального (ультразвукового) і лабораторного (загальний і біохімічний аналіз крові) досліджень (табл. 2).

Таблиця 1. Схеми фармакотерапі хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипало кишки, асоційовану з *H. pylori*, в групах хворих

Група хворих	Число хворих, n	Комбінація препаратів		
		Ранітидин	Метронідазол	Тетрациклін
Перша	40	Ранітидин	Метронідазол	Тетрациклін
Друга	52	Ранітидин	Метронідазол	Олететрин
Третя	56	Ранітидин	Метронідазол	Азитроміцин
Четверта	48	Омепразол	Метронідазол	Кларитроміцин
П'ята	44	Омепразол	Метронідазол	Амоксицилін

Таблиця 2. Частота супутніх гепатобіліарних захворювань у групах хворих, %

Діагноз	Група і число хворих				
	перша (n=40)	друга (n=52)	третя (n=56)	четверта (n=48)	п'ята (n=44)
Хронічний гепатит і цироз печінки	25,0	15,4	17,8	25,0	22,7
Жовчнокам'яна хвороба	10,0	3,8	10,7	8,3	13,6
Холецистектомія в анамнезі	5,0	3,9	10,7	–	9,1

За умовами протоколу всі хворі до початку антигелікобактерно терапі не отримували антибактеріальних препаратів.

У всіх пацієнтів, в яких виникали побічні ефекти від проведено терапі, проводили мікробіологічний аналіз калу на дисбактеріоз за традиційною методикою з визначенням кількості *E. coli*, біфідо- і лактобактерій, а також патогенно та умовно-патогенно мікрофлори.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ При всіх схемах фармакотерапі досягнутий високий рівень ерадикації *H. pylori* – більше 80 % (табл. 3). Найефективнішими виявилися комбінації з макролідними антибіотиками – азитроміцином і кларитроміцином, при використанні яких ерадикація *H. pylori* наставала більш ніж у 90 % пацієнтів.

Найбільш високий відсоток побічних ефектів спостерігали при використанні у пацієнтів антигелікобактерно комбінації з азитроміцином та амоксициліном. Найбезпечнішими виявилися режими із застосуванням олететрину і кларитроміцину. Ймовірно, найкраща переносимість терапі з олететрином зумовлена складом препарату, в якому макролід олеандоміцину фосфат і тетрациклін містяться в оптимальному щодо переносимості співвідношенні (1:2). Звертає на себе увагу той факт, що із 36 пацієнтів, в яких спостерігали побічні явища, 32 (89 %) хворих мали супутні захворювання печінки, жовчного міхура та жовчовивідних проток;

найчастіше це проявлялося гіпертонічно-гіперкінетичною дискінезією жовчного міхура. При таких ускладненнях ми застосовували препарат “Урсофальк” в стандартній дозі по 2 капсули двічі на добу.

Таким чином, зв'язок побічних ефектів антигелікобактерно терапі і гепатобіліарно патологі, що виявлено в значно кількості хворих, дозволяє вважати наявність вказаних супутніх захворювань прогностичним критерієм розвитку побічних ефектів лікування.

Більшість побічних ефектів виникали на 5–6-й день антигелікобактерно терапі. Клінічно вони проявлялися синдромом шлунково диспепсії (зниження апетиту, нудота, блювота, стоматит, глосит), синдромом кишково диспепсії (діарея, метеоризм) і шкірними алергічними реакціями у вигляді сверблячого висипу та кропив'янки (табл. 4).

Найбільш виражені побічні реакції антигелікобактерно терапі настали у 20 пацієнтів, побічні ефекти середнього ступеня тяжкості – в 28 і легкого ступеня тяжкості – у 24 хворих. Замітно, що у хворих з вираженими побічними ефектами на тлі хронічного гепатиту та цирозу значно підвищувалася активність амінотрансфераз крові. У таких хворих рівень аспартатамінотрансферази становив в середньому (1,23±0,5) ммоль/л, рівень аланінамінотрансферази – (1,28±0,1) ммоль/л.

Мікробіологічний аналіз калу у всіх хворих з розвинутими побічними явищами показав, що в

Таблиця 3. Частота ерадикації *H. pylori* та побічних ефектів антигелікобактерно терапі, %

Показник	Група і число хворих				
	перша (n=40)	друга (n=52)	третя (n=56)	четверта (n=48)	п'ята (n=44)
Частота ерадикації <i>H. pylori</i>	85,0	84,6	92,8	91,7	81,8
Частота побічних ефектів	35,0	19,2	39,3	16,7	40,9
Поєднання побічних ефектів і гепатобіліарно патологі	85,7	60,0	100,0	100,0	88,9

Таблиця 4. Частота побічних ефектів антигелікобактерно терапі, %

Побічний ефект	Група і число хворих				
	перша (n=40)	друга (n=52)	третя (n=56)	четверта (n=48)	п'ята (n=44)
Синдром шлунково диспепсії	10,0	7,7	7,1	8,3	18,2
Синдром кишково диспепсії	15,0	11,5	25,0	8,3	27,3
Шкірні алергічні реакції	15,0	–	14,3	–	18,2

100 % хворих із синдромом кишково диспепсії і у 41,7 % хворих з синдромом шлунково диспепсії спостерігалися ознаки дисбактеріозу легкого та середнього ступенів тяжкості. Середній рівень *E. coli* склав у цих пацієнтів (200,5±25,4) млн/г (при нормі 300–400 млн/г), причому 20 % з них склали *E. coli* із слабовираженими ферментними властивостями (у нормі – до 10 %). Лактозонегативні ентробактерії склали 85 % (у нормі – до 5 %). Вміст фізіологічних біфідум- і лактобактерій був різко понижений. У 84,6 % пацієнтів було виявлено гемолізуючу *E. coli*, в 100 % виявлялися мікроби роду *Proteus*, в 57,7 % – гриби роду *Candida*.

Для корекції антибіотикоіндукованих дисбіотичних порушень нами використаний біофлор – еубіотичний препарат, який приймали по 15 мл тричі на день. Його основу складає *E. coli*, штам М-17, у поєднанні з біологічно активним рослинним додатком та екстрактом прополісу. В результаті терапії біофлором клінічні прояви синдрому кишково диспепсії повністю зникали у 90,5 % пацієнтів на 2-3-й день прийому препарату, у 9,5 % пацієнтів – на 6-7-й день.

Синдром шлунково диспепсії вдалося купувати у 41,7 % пацієнтів на 3–4-й день лікування. Повторний мікробіологічний аналіз калу через тиждень після початку терапії біофлором показав, що в 96,1 % хворих відновилися нормальна кількість *E. coli* (324,8±52,4) млн/г, а також біфідум- і лактобактерій, рівень яких склав відповідно 10⁹/мл і 10⁷/мл. Концентрація *E. coli* із слабовираженими ферментними властивостями при контрольному аналізі складала 8,9 %, лактозонегативних ентробактерій – 5,7 %.

В результаті терапії Біофлором у всіх хворих досягнуто елімінації гемолізуючої *E. coli* та мікроорганізмів роду *Proteus*. Гриби роду *Candida* зберігалися у 19,2 % пацієнтів, яким в подальшому призначено лікування ністатиним. В цілому показана висока клініко-мікробіологічна ефективність препарату “Біофлор” для корекції дисбактеріозу, зумовленого антигелікобактерною терапією, що дозволяє рекомендувати цей засіб як препарат вибору для лікування даних пацієнтів.

Відомо, що захворювання печінки і жовчовивідних шляхів відіграють важливу роль у фармакокінетиці ліків, які піддаються інтенсивному метаболізму в печінці, серед яких метронідазол, тетрациклін, макроліди. Зниження функціональної активності печінкових ферментів, особливо оксидази, може знижувати і швидкість біотрансформації цих ліків. За даними Marshal et al. [6], у хворих з поза- і внутрішньопечінковою обструкцією жовчних шляхів зменшується об'єм розподілу антибіотиків, унаслідок чого їх концентрація знижується в жовчі і наростає в крові. Цим може бути зумовлена виявлена нами висока частота випадків зв'язку між розвитком побічних ефектів і наявністю хронічних гепатобіліарних захворювань.

При з'ясуванні негативного впливу метронідазолу на переносимість антигелікобактерної лікування [5] встановлено, що у хворих, які отримували метронідазол, омепразол і амоксицилін, в 3 рази

частіше відмічали діарею порівняно з тими, хто отримував подвійну терапію без метронідазолу. Використання подвійно терапії з кларитроміцином і омепразолом добре переноситься хворими і лише в 4–10 % пацієнтів супроводжується розвитком висипки після прийняття амоксициліну [5]. Заміна кларитроміцину на амоксицилін супроводжується збільшенням частоти побічних ефектів: 45 % хворих відмічали порушення смаку, нудоту, головний біль, діарею і дещо рідше – блювоту і біль в животі [5].

При використанні комбінацій з трьома антимікробними препаратами – вісмутом, метронідазолом і тетрацикліном – частота побічних ефектів складала 32 % [5], а при заміні тетрацикліну на амоксицилін – 31 % [5].

У схемах з двома антибактеріальними і одним антисекреторним препаратами найменшу частоту побічних ефектів дає комбінація метронідазолу, амоксициліну і ранітидину – 13 %. Приймання ранітидину з амоксициліном і кларитроміцином супроводжується побічними явищами у 34 % пацієнтів. Комбінація омепразолу з метронідазолом і амоксициліном часто викликає розвиток побічних ефектів у 49 % хворих.

Останніми роками за кордоном апробується квадротерапія виразкової хвороби у складі метронідазолу, оксиду вісмуту, тетрацикліну і омепразолу. Висока ефективність квадротерапії супроводжується великою частотою (до 63 %) побічних ефектів.

У 240 хворих, які отримували антигелікобактерну терапію, побічні ефекти найчастіше зумовлювалися прийомом метронідазолу з амоксициліном і тетрацикліном. Мінімальна частота побічних ефектів спостерігалася при комбінації метронідазолу з олететрином і кларитроміцином. Супутні гепатобіліарні захворювання і підвищення концентрації ранітидину (омепразолу) в крові у процесі лікування можуть служити прогностичними критеріями розвитку побічних ефектів антигелікобактерної терапії. Про ступінь тяжкості перебігу побічних реакцій у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки дозволяє судити вихідний рівень підвищення активності амінотрансфераз в крові. У 100 % хворих із синдромом кишково диспепсії і в 11,7 % хворих з синдромом шлунково диспепсії, зумовленими антигелікобактерною терапією, спостерігалися дисбіотичні порушення мікрофлори товстої кишки, які ефективно купувалися еубіотичним препаратом “Біофлор”.

ВИСНОВКИ 1. Побічні ефекти при проведенні стандартно антигелікобактерної терапії (Маастрихтський консенсус-2, 2000) у 240 хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні із супутньою гепатобіліарною патологією виявлено у 34 (14,1 %) хворих на хронічний гепатит, у 17 (7,1 %) хворих на цироз печінки, у 12 (9,2 %) хворих на жовчнокам'яну хворобу та у 14 (5,7 %) хворих з постхолецистектомічним синдромом.

2. Проведені дослідження показали, що побічні ефекти стандартно антибактеріальної терапії проявилися синдромом шлунково диспепсії у 24

(10,2 %) пацієнтів, кишково диспепсі – у 41 (17,4 %) пацієнта, шкірними алергічними реакціями – у 22 (9,5 %) пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень

Створення національних стандартів діагностики та лікування захворювань органів травлення, а також продовження вивчення епідеміології, клінічних проявів, діагностики, лікування, проведення первинно та вторинно профілактики гелікобактерно інфекції у різних категорій хворих і здорового населення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht Consensus Report. (1997) Gut, 41 (1). – P. 8–13.
2. Current concepts in the management of the Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report 2-2000. Malfertheiner et al. in preparation.
3. Тіщенко В. В. Застосування нових макролідів у потрійній антигелікобактерній терапії у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки / В.В. Тіщенко // Нова Медицина. – 2010. – № 25. – С. 24–26.
4. Степанков Ю. М. Сучасні можливості оптимізації антигелікобактерно терапії / Ю. М. Степанков, О. М. Власова // Внутрішня медицина. – 2009. – № 4. – С. 18–21.
5. Передерий В. Г. Ингибиторы протонной помпы 1 и 2-го поколения: омепразол и рабепразол в клинической практике – преимущества и недостатки / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский, А. С. Ситников // Справочник специалиста. – 2006. – № 5. – С. 36–39.
6. Jonathan Y. Четырехкомпонентная терапия инфекции Helicobacter pylori у пациентов, страдающих язвенной болезнью / Jonathan Yllai, Wim J. C. de Grant, Win K. A. de Boer // Gastroenterology. – 2010. – № 1. – P. 17–23.

Отримано 15.03.11