

# ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ. ХИМИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

---

УДК 661.123: 616-006

МРНТИ 61.45.36, 76.29.34

## НАСТОЙКА «ЛИМОНИДИН» – ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПРИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕЕ

**Е. А. Изатуллаев\***, д.м.н., проф., **Г. Е. Жусупова**, д.х.н., проф.,  
**К. Ж. Камытбекова\***, к.м.н., **А. М. Раисова\***, к.м.н.,  
**Ж. А. Абилов**, д.х.н., проф.

Казахский НИИ кардиологии и внутренних болезней\*  
Казахский национальный университет им. аль-Фараби

---

Исследовано влияние растительной настойки «Лимонидин», выделенной из корней кермека Гмелина (*Limonium gmelinii*), на больных с антибиотик-ассоциированной диареей, возникшей при одновременном 7-дневном приеме двух антибиотиков – амоксициллина и кларитромицина - при проведении эрадикационной терапии по поводу *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний желудка и 12- перстной кишки.

**Ключевые слова:** растительная настойка, эрадикационная терапия, антибиотик-ассоциированная диарея.

— — —

Асқазан және ұлтабардың *Helicobacter pylori*-ассоцияланған ауруына жүргізілген эрадикациялық емдеу барысында екі антибиотик – амоксициллин және кларитромицинді бір мезгілде жеті күн бойы қабылдау салдарынан пайда болған антибиотик-ассоцияланған диареяға қарсы Гмелин кермегінен бөлініп алынған «Лимонидин» тұнбасының әсері зерттелді.

**Түйінді сөздер:** өсімдік тұнбасы, эрадикациялық емдеу, антибиотик-ассоцияланған диарея.

— — —

The effect of herbal tincture «Limonidin» isolated from the roots of *Limonium gmelinii* was studied on patients with antibiotic-associated diarrhea, which occurred under simultaneous seven-day admission of two antibiotics - amoxicillin and clarithromycin, dur-

ing eradication therapy for *Helicobacter pylori*-associated diseases of stomach and duodenum.

**Key words:** tincture, eradication therapy, antibiotic-associated diarrhea.

Маркетинговые исследования настоек, зарегистрированных на фармацевтическом рынке Казахстана, показали, что они составляют 2 % общего количества лекарственных средств, присутствующих на рынке и все, как правило, импортного производства. Спектр использования подобных настоек достаточно широк. Обеспечение населения республики высокоэффективными, экологически чистыми лекарственными препаратами, получаемыми на основе апробированного народной медициной и имеющего промышленные запасы отечественного растительного сырья, является одним из основных приоритетов социально-экономической политики Правительства Республики Казахстан (Постановление Правительства РК № 302 от 14.04.2010 г.), направленной на создание собственной фармацевтической промышленности. Для решения обозначенной государственной проблемы необходимо осуществлять отбор наиболее перспективных лекарственных видов растений с учетом их биологической активности, сырьевых ресурсов на территории Казахстана, степени сложности их заготовки и технологических процессов получения фитопрепаратов на их основе, исходя из экономических и экологических расчетов. Именно таким объектом является кермек Гмелина, на основе корней которого при их экстракции 50 %-ным этанолом создана настойка «Лимонидин», разрешенная для применения в медицине в качестве противовоспалительного и противовирусного средства на территории Казахстана. Представляет собой прозрачную жидкость буровато-коричневого цвета со своеобразным ароматическим запахом. Физиологическое действие настойки «Лимонидин» основано на высоком содержании в ней различных типов полифенольных соединений, в том числе агликонов и гликозидов флавоноидов окисленного и восстановленного типов (кверцетина, мирицетина и их гликозидов), гидролизуемых и конденсированных дубильных веществ. В ее состав входят также моно-, олиго- и полисахариды, витамины (А, С), 20  $\alpha$ -аминокислот (в том числе все незаменимые), фенолы, фе-

нолокислоты (галловая, эллаговая), микроэлементы, высшие карбоновые кислоты жирного ряда с преобладанием ненасыщенных [1, 2]. Количественное содержание дубильных веществ в настойке «Лимонидин» составляет 2,44 % [2].

Комплекс патологических сдвигов вследствие применения антибиотиков, обуславливающий соответствующие клинические проявления, в литературе обозначают как «антибиотик-ассоциированная диарея». Оптимальным является использование средств, оказывающих минимальное влияние на симбионтную микрофлору и подавляющих рост агрессивных штаммов, а также условно-патогенных микроорганизмов (протей, стафилококков, дрожжевых грибов и др.).

Следует отметить, что вопросы профилактики и лечения ААД в литературе освещены фрагментарно и противоречиво [3-7]. Практические рекомендации по этому вопросу, имеющие в основе принципы доказательной медицины, могут быть выработаны только после проведения рандомизированных клинических испытаний различных режимов на основе применения пробиотиков и энтеросептиков. Показано, что при добавлении к стандартной геликобактер-эрадикационной терапии пробиотики не улучшают эффективность эрадикации, но уменьшают частоту и выраженность нежелательных интестинальных симптомов и эффективны в качестве профилактики ААД [8, 9].

Механизм развития ААД включает в себя избыточный рост указанных выше транзиторных форм микроорганизмов, что сопровождается снижением конкурентной способности «дружественных» микроорганизмов к захвату питательных веществ, связанной с повреждением рецепторов лектинов или участков фиксации (экзополисахарадномуциновых комплексов) у нормальной симбионтной микрофлоры. Наблюдается снижение количества короткоцепочных жирных кислот вследствие отсутствия у транзиторных (условно-патогенных) бактериальных штаммов свойств метаболизировать сложные углеводороды [7, 10]. В рекомендациях по лечению ААД предлагается пероральный прием метронидазола или ванкомицина. Однако прекращение их приема у 20 % вновь приводит к рецидивированию диареи.

В соответствии с инструкцией по применению настойки «Лимонидин» в НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК была проведена оценка ее эффективности у больных с антибиотик-ассоциированной диареей (ААД), обусловленной сочетанным 7-дневным приемом двух антибиотиков – амоксициллина и кларитромицина – при проведении эрадикационной терапии по поводу *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний желудка и 12-перстной кишки.

В исследование были взяты 30 взрослых пациентов 18-65 лет (средний возраст 41 ( $6 \pm 17,3$ ) год, мужчин – 14 чел., женщин – 16), получавших стандартную эрадикационную терапию в течение 7 дней – ингибитор протонной помпы 40 мг + амоксициллин 2,0 г + кларитромицин 1,0 г в сутки. У 17 пациентов диарея возникла через 72 и более часов от начала приема антибиотиков, но в период продолжения эрадикационной терапии. У 13 пациентов диарея возникла после завершения эрадикационной терапии, но не позднее чем через 6 недель. Диарея определялась как антибиотик-ассоциированная, так как отвечала соответствующим критериям: при приеме антибиотиков не ранее чем через 48 ч наблюдались изменения стула в виде 3-кратного и более опорожнения кишечника в день на протяжении не менее 2-х последующих дней. При этом диарея не идентифицировалась с другими причинами. Ни у одного из пациентов не наблюдалось повышения температуры тела.

Пациентам назначался лимонидин по 30 капель 3 раза в день, продолжительность лечения составляла 10 дней. При этом эрадикационная терапия продолжалась и завершалась независимо от приема настойки. Во время приема лимонидина пациентами велся дневник, в котором записывались клинические симптомы, нежелательные эффекты, а также частота и характер стула. Использовался модифицированный (APACHE) индекс, оценивающий состояние здоровья: АСТ, АЛТ, общий белок, глюкоза крови, артериальное давление, калий и натрий крови, измерение температуры тела. При назначении настойки «Лимонидин» у большинства пациентов (25 чел.) наблюдалась нормализация стула на 3-4-й день лечения. Причем у всех 13 пациентов – возникновение диареи после завершения курса ле-

чения антибиотиками, установлена нормализация стула. У 3-х пациентов, продолжавших принимать антибиотики, нормализация стула наблюдалась через 2-3 дня после завершения антибиотикотерапии. У 3-х из 15 пациентов, получавших эрадикационную терапию, на момент назначения настойки «Лимонидин» отмечены побочные эффекты: горечь во рту и изменение вкуса, связанные с приемом антибиотиков. Назначение лимонидина не привело к усугублению указанных проявлений или возникновению новых нежелательных эффектов. У 13 пациентов, получавших только лимонидин, его прием не привел к появлению нежелательных эффектов.

Частота стула у обследуемых больных до начала лечения составляла 3-5 раз в сутки (в среднем  $3,31 \pm 0,24$ ). После завершения 10-дневного приема препарата частота стула составляла у 22-х пациентов 1-2 раза в день, у 8-ми пациентов – 1 раз в 2 дня.

Таким образом, положительная клиническая и бактериологическая динамика при отсутствии побочных эффектов, связанных с приемом препарата, позволяет рекомендовать настойку «Лимонидин» для лечения диареи, что обусловлено воздействием на микробиоценоз кишечника амоксициллина в сочетании с кларитромицином на фоне приема ингибитора протонной помпы при проведении эрадикационной терапии при Нр-ассоциированных заболеваниях желудка и 12-перстной кишки.

### Литература

1. Пред. патент 17339 РК. Способ получения настойки из корней кермека Гмелина / Жусупова Г. Е., Абилов Ж. А., Рахимов К. Д.; опубл. 15.05.2006 // Бюл. изобр. - 2006. - № 5.
2. Nurkina N. M., Zhusupova G. E., Satibaldieva Zh. A., Rakhimov K. D., Abilov Zh. A. Antiinflammatory remedies on the basis of plant Limonium // Abstracts of 9<sup>th</sup> Eurasia conference on Chemical Sciences «Innovations in chemical Biology at the Bridge of Eurasia». - Antalya, 2006. - 162 p.
3. Wistrom J., Norrby S. R., Myhre E. B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients:

a prospective study // *J. of Antimicrobial Chemotherapy.*- 2001.- Vol. 47. - P. 43-50.

4. *Bartlett JG.* Antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis.* - 1992. - Vol. 15. - P. 573-81.

5. *Hogenaue C., Hammer H. F., Krejs G. J., Reisinger E. C.* Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis.* - 1998. - Vol. 27(4). - P. 702-710.

6. *Nista E. C., Candelli M., Cazzato A.I.* et al. *Bacillus clausii* supplementation and anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a randomized double-blind placebo-controlled Rao SSC, Edwards CA, Austen CJ, et al. Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin // *Gastroenter.* - 1988. - Vol. 94. - P. 928-32.

7. *Clausen MR, Bonnv n H, Tvede M.,* et al. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea // *Gastroenterology.* - 1991. - Vol. 101. - P. 1497-1504.

8. *Bartlett J. G.* Antibiotic-associated diarrhea // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346 (5). - P. 334-339.

9. *Winston DJ, Winston GH, Bruckner DA,* et al.  $\beta$ -lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients // *Ann. Intern. Med.* - 1991. - Vol. 115. - P. 849-859.

10. Rao SSC, Edwards CD, Austen CJ, Bruce C, Read NW. Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin // *Gastroenter.* - 1988. - Vol. 94. - P. 928-932.