

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Эффективность тройной терапии на основе пантопразола в лечении пептических язв желудка, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*



С.М. Ткач

Обоснование работы

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения то, что инфекция *H. pylori* играет ключевую роль в патогенезе и рецидивировании пептических язв (Tytgat G.N.J. et al., 2003). Удачная эрадикация *H. pylori* более чем на порядок снижает уровень рецидивов желудочных и дуоденальных язв, способствуя полному выздоровлению пептической язвенной болезни (Malfertheiner P. et al., 1999). Соответственно этому все современные клинические рекомендации подчеркивают, что основной стратегией лечения и выздоровления пептических язв, ассоциированных с *H. pylori*, является эрадикационная терапия этой инфекции (Leodolter et al., 2001; Malfertheiner P. et al., 2007).

Наиболее широко применяемой схемой первой линии эрадикации инфекции *H. pylori* является классическая тройная терапия, состоящая из ИПП в стандартной дозе, амоксицилина (1000 мг) и кларитромицина (500 мг), назначаемых 2 раза в сутки в течение 7 дней (в Европе) или 14 дней (в США) (Lind T. et al., 1999). Как альтернатива амоксицилину в случаях аллергии на пенициллины в этой схеме может использоваться метронидазол.

Тройная терапия первой линии в конце XX – начале XXI века привела к эрадикации *H. pylori* в среднем в 85–90% случаев, однако в последние годы ее эффективность в развитых странах снизилась до 80% и ниже, что связано с увеличением резистентности инфекции *H. pylori* к кларитромицину. По имеющимся данным, резистентность к кларитромицину в США и других развитых странах составляет 13–20% и выше (Ford A.C., 2006). Для результативного лечения необходимо установить, нет ли резистентности к кларитромицину, поскольку ее наличие резко снижает процент удачных эрадикаций при использовании тройной терапии, содержащей кларитромицин. Фактически, на эрадикации при наличии кларитромицинрезистентных штаммов *H. pylori* приходится менее 30%. Резистентность к кларитромицину является абсолютной и не может быть преодолена путем увеличения дозы кларитромицина. Важным фактором риска для появления резистентности *H. pylori* к кларитромицину является предыдущее использование макролидов. Поэтому при выборе схемы эрадикации *H. pylori* клиницисты всегда должны выяснять факт предыдущего использования не только амоксицилина и кларитромицина, но и других макролидов.

Учитывая повышение резистентности к кларитромицину и существенное снижение эффективности эрадикации *H. pylori* при применении тройной терапии на основе этого препарата, последние руководства (в частности, Маастрихтский консенсус 4, 2010) рекомендуют в странах с высокой кларитромицинрезистентностью (более 15–20%) в качестве первой линии лечения сразу применять четвертную терапию на основе висмута или последовательную терапию, которые дают лучшие результаты (Malfertheiner P. et al., 2010). Тем не менее во многих странах Восточной Европы, в частности в Украине, уровень кларитромицинрезистентности пока не превышает 10%, эффективность тройной терапии с кларитромицином сохраняется на прежнем высоком уровне, в связи с чем

она по-прежнему чаще всего применяется в качестве первой линии эрадикации.

Хотя 7–10-дневная тройная терапия в подавляющем большинстве случаев приводит к эрадикации *H. pylori*, заживлению и предупреждению рецидивирования пептических язв, все же для полной уверенности в достижении рубцевания язвы и облегчения симптомов обычной практикой для большинства врачей остается последующее за тройной терапией продолжение монотерапии ингибитором протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе (так называемое долечивание) в течение 3 нед (при дуоденальных язвах) или 3–8–12 нед (при язвах желудка).

Ранее проведенные исследования показали, что при лечении дуоденальных язв ИПП в составе тройной эрадикационной терапии демонстрировали сравнимую эффективность в их заживлении как при 7-недельной тройной терапии, так и при этой же терапии, но с последующим 3-недельным долечиванием стандартной дозой ИПП (Tulassay Z. et al., 2001; Gisbert J.P. et al., 2005). К сожалению, исследований, касающихся изучения эффективности тройной терапии на основе ИПП (в частности, пантопразола) у больных с язвами желудка, так же как и необходимости последующего долечивания таких больных ИПП с целью повышения уровня заживления и снижения риска рецидива желудочных язв, пока недостаточно.

Нами было проведено сравнительное рандомизированное в параллельных группах исследование эффективности тройной терапии на основе пантопразола (Контролока) с последующим его применением или без такового в эрадикации инфекции *H. pylori*, частоте заживления язв желудка и частоте их рецидивирования в течение года.

Материал и методы

Обследовано 67 больных (30 женщин, 37 мужчин в возрасте 29–65 лет) с неосложненными *H. pylori*-позитивными язвами желудка размерами 0,5–2,0 см. У всех больных наличие язв в желудке и их доброкачественность верифицировались при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией, наличие инфекции *H. pylori* подтверждалось с помощью быстрого уреазного теста (БУТ) и 13С-мочевинного дыхательного теста (13С-МДТ). Никто из больных ранее антихеликобактерную терапию не получал.

В зависимости от проводимого лечения всех больных с помощью компьютерного метода случайных чисел в соотношении 1:1 рандомизировали в три группы. Пациентам 1-й группы (20 больных) назначали тройную терапию пантопразолом (Контролок) 40 мг в сочетании с амоксицилином 1000 мг и кларитромицином (500 мг) 2 раза в день в течение недели (группа ПАК); больным 2-й группы (24 больных) проводили такую же тройную терапию в течение недели, но с последующим назначением пантопразола (Контролока 40 мг) 1 раз в день утром в течение 3 недель (ПАК + П40); больным 3 группы (23 больных) назначали пантопразол (Контролок) 40 мг 2 раза в день в течение недели с последующим переходом на прием пантопразола (40 мг) 1 раз в день утром в течение 3 недель (П40 2 раза в сутки + П40 1 раз в сутки). Выбор пантопразола (Контролока) и его включение в тройную

терапию обосновывается тем, что он является наиболее безопасным ИПП, демонстрирует лучшие результаты в лечении язв желудка по сравнению с другими ИПП (Cheer S. et al., 2003) и дольше других ИПП применяется в Украине.

Эффективность лечения в разных группах оценивалась по следующим критериям: 1) частота полного заживления язв желудка через 4 и 8 нед; 2) динамика уменьшения/исчезновения и тяжесть клинических проявлений (выраженность эпигастральной боли, изжоги, кислой регургитации – отсутствие, легкая, умеренная, выраженная); 3) частота эрадикации *H. pylori* (определялась через 4 нед после окончания лечения по данным 13С-МДТ); 4) частота рецидивов желудочных язв в течение 12 мес наблюдения. Если через 4 нед заживление язвы желудка не происходило, продолжали монотерапию пантопразолом 40 мг 1 раз в сутки еще в течение 4 нед. В случае заживления язвы желудка больных наблюдали в течение 12 мес, при возникновении какой-либо симптоматики им повторно выполняли ЭГДС с биопсией и БУТ. При отсутствии заживления больной выбывал из исследования и ему назначали другие виды лечения. Никто из пациентов до начала лечения и во время лечения нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не принимал.

Результаты

Все больные закончили лечение полностью. Комплаенс пациентов как во время проведения эрадикационного, так и постэрадикационного лечения во всех группах был хорошим (97% – во время первой недели; 92,5% – во время 2–3-й недели; 95,5% – во время 3–4-й недели). Результаты, полученные в ходе лечения, представлены в таблице 1. Как видно из этих данных, частота эрадикации в обеих группах больных, где проводилась антихеликобактерная терапия, была достаточно высокой (85–87,5%), в отличие от больных, которым проводилась монотерапия пантопразолом (инфекция *H. pylori* отсутствовала только в одном случае – 4,3%).

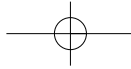
Таблица 1. Эффективность лечения язв желудка в разных группах больных

Лечение	Частота эрадикации <i>H. pylori</i> , n (%)	Частота заживления язв, n (%)		Частота рецидивов язв, n (%)	
		Через 4 нед	Через 8 нед	Через 6 мес	Через 12 мес
ПАК, n=20	17 (85%)	13 (65%)*	18 (90%)	1 (5%)	2 (10%)
ПАК + П40, n=24	21 (87,5%)	20 (83,3%)	23 (95,8%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)
П40 2 р/сут + П40 1 р/сут, n=23	1 (4,3%)*	20 (87%)	21 (91,3%)	2 (8,7%)*	7 (30,4%)*

* Различия по сравнению с другими группами достоверны при p<0,001.

Таблица 2. Частота наиболее частых побочных эффектов в разные периоды лечения

	ПАК, n=20		ПАК + П40, n=24		П40 2 р/сут + П40 1 р/сут, n=23	
	1 нед	2-4 нед	1 нед	2-4 нед	1 нед	2-4 нед
Изменение вкуса	2 (10%)	0	3 (12,5%)	1 (4,2%)	0	0
Диарея	2 (10%)	1 (5%)	2 (8,3%)	1 (4,2%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)
Головная боль	1 (5%)	1 (5%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0	1 (4,4%)
Сухость во рту	1 (5%)	0	1 (4,2%)	0	0	0
Всего	6 (30%)	2 (10%)	7 (29,2%)	3 (12,6%)	2 (8,7%)	3 (13,1%)



Частота побочных эффектов во время различных фаз лечения представлена в таблице 2. Как видно из данных, частота побочных эффектов в первую неделю у больных 1-й и 2-й группы (соответственно, 30 и 29,2%) была достоверно выше, чем в 3-й группе (8,7%, $p \leq 0,001$). Наиболее частыми побочными эффектами эрадикационной терапии были изменение вкуса, диарея, головная боль и сухость во рту. Достоверные различия в частоте возникновения побочных эффектов на 2-4-й неделе лечения во всех трех группах больных отмечены не были (соответственно, 10, 12,6 и 13,1%). Ни одного серьезного побочного эффекта, который бы привел к отмене терапии, не было. Каких-либо серьезных лабораторных изменений, влияющих на продолжение терапии, также не возникло.

Обсуждение

Нами проведено сравнительное рандомизированное в параллельных группах изучение эффективности тройной антихеликобактерной терапии на основе пантопразола (Контролока) с последующим его применением или без такового в эрадикации инфекции *H. pylori*, частоте заживления *H. pylori*-позитивных язв желудка и частоте их рецидивирования в течение года. Как и результаты предыдущих работ (Bayerdoffer E. et al., 1996; Kromer W. et al., 1999), данное исследование показало, что тройная терапия на основе пантопразола (Контролока) является эффективным методом лечения, не только приводящим к эрадикации *H. pylori* у больных с язвенной болезнью, но и значительно снижающим частоту рецидивов *H. pylori*-позитивных язв. Полученные данные подтверждают существующие рекомендации о том, что *H. pylori*-позитивные язвы желудка должны лечиться путем эрадикации инфекции *H. pylori* (Malfertheiner P. et al., 1999), а применение тройной терапии ПАК является рациональной и эффективной терапевтической стратегией. Наши результаты

также показали, что продление и усиление антисекреторной терапии у больных с *H. pylori*-позитивными язвами желудка имеет и другие преимущества, в частности достоверно ускоряет заживление язвенных поражений.

Лечение *H. pylori*-позитивных язв желудка путем проведения эрадикационной тройной терапии ПАК сопровождалось значительно более низким уровнем рецидивирования язв в течение последующих 12 мес, чем проведение монотерапии пантопразолом (8,3-10 против 30,4%, $p < 0,001$). Следует сказать, что уровень рецидивов при монотерапии пантопразолом (30,4%) является сравнительно низким. К примеру, в одном из последних Кокрановских обзоров 11 рандомизированных клинических испытаний Ford et al. (2006) сообщали о том, что в подобных случаях рецидивировать не менее половины всех язв. Такие различия можно объяснить тем, что в нашем исследовании тщательно контролировался сопутствующий прием НПВП: в течение 12 мес наблюдения их прием больным не рекомендовался вовсе или, при необходимости, не превышал неделю.

Достигнутые уровни эрадикации в группе больных, получавших тройную терапию ПАК (85 и 87,5%), достоверно не отличаются от уровней эрадикации, полученных ранее при лечении подобными схемами больных с дуоденальными язвами (86-91%) (Bazzoli F. et al., 1994). Уровень эрадикации инфекции *H. pylori* в группе больных, не получавших антибиотики (4,3%), а только монотерапию пантопразолом, также был сходен с результатами, полученными в других исследованиях (4% в исследовании GU-MACH, 1999).

Наши исследования показали, что через 4 нед частота полного заживления желудочных язв у пациентов, которые продолжали монотерапию пантопразолом (83,3-87%) была существенно выше, чем у тех, кто после эрадикационной фазы оставался без долечивания пантопразолом (65%).

Полученные результаты по заживлению желудочных язв через 4 нед на фоне одной 7-недельной эрадикационной терапии оказались значительно выше, чем уровень заживления *H. pylori*-позитивных язв желудка у больных, получавших лансопразол (30 мг) или рабепразол (20 мг) в сочетании с амоксицилином 1500 мг/сут и кларитромицином 800 мг/сут (23% – через 4 нед и 49% – через 8 нед) (Higuchi K. et al., 2003), однако полностью согласуются с результатами, полученными в мультицентровом исследовании (Tulassay Z. et al., 2008). После дополнительных 4 нед долечивания пантопразолом полное заживление язвы было достигнуто в 90, 91,8 и 95% случаев ($p > 0,05$). Эти данные подтверждают необходимость обязательного продолжения монотерапии пантопразолом после эрадикационной терапии у больных с *H. pylori*-позитивными язвами желудка. При определении длительности продолжения монотерапии ИПП следует также учитывать такие факторы, как размер и глубина язв желудка (Okai T. et al., 2000), а также успешность эрадикации *H. pylori*.

Пантопразол (Контролок) в виде монотерапии или в составе тройной терапии значительно уменьшает выраженность и частоту гастроинтестинальной симптоматики (эпигастральная боль, изжога, кислая регургитация). Выраженность и частота эпигастральной боли, которая отмечается у большинства больных с желудочными язвами, быстро и значительно уменьшается уже в самом начале лечения пантопразолом (в течение первой недели), в дальнейшем же отмечается менее выраженное улучшение. Хотя изжога не является ведущим симптомом желудочных язв, у наших пациентов она отмечалась примерно в половине случаев, а ее динамика была сходной с динамикой эпигастральной боли при применении пантопразола. Отдельно следует указать, что в течение 12 мес наблюдения за больными, у которых была достигнута эрадикация, первичное появление

или усиление существовавшей ранее изжоги выявлено не было. Эти данные согласуются с ранее проведенными метаанализами и результатами исследования Bristol Helicobacter project, в котором не было выявлено усиление рефлюксных симптомов после эрадикации инфекции *H. pylori*.

Тройная терапия на основе пантопразола (Контролока) больными хорошо переносилась. Наиболее частыми побочными эффектами были нарушения вкуса и диарея, которые чаще возникали во время эрадикационной фазы, но прекращения лечения не требовали.

Таким образом, проведенное исследование показало, что стандартная тройная терапия первой линии на основе пантопразола (Контролока) является эффективной эрадикационной стратегией у больных с язвами желудка. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные о том, что удачная эрадикация *H. pylori* с помощью тройной терапии (пантопразол + амоксицилин + кларитромицин) значительно снижает частоту рецидивов у больных с *H. pylori*-позитивными язвами желудка по сравнению с монотерапией пантопразолом. В связи с этим она должна рассматриваться как преи мушественная терапевтическая стратегия, направленная на вылечение таких пациентов. Применение пантопразола (Контролока) как в виде монотерапии, так и в составе тройной терапии сопровождается низкой частотой побочных эффектов, хорошо переносится большинством больных и оказывает выраженный клинический эффект, значительно снижая частоту и выраженность имеющейся симптоматики. Постэрадикационное продление курса антисекреторной терапии (Контролок 40 мг 1 раз в день в течение 3 нед) у больных с *H. pylori*-позитивными язвами желудка существенно сокращает сроки их заживления и повышает общую эффективность лечения.

37

Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**«Медична газета «Здоров'я України»,
03151, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 1.**

**Укажите сведения, необходимые для базы данных
тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология.
Колопроктология»**

Фамилия, имя, отчество

.....

Специальность, место работы

.....

Индекс

город

село

район

область

улица

дом

корпус

квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:



Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

.....

Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть?

.....

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»?

На какую тему?

.....

Является ли для Вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

.....

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

