

© МАКАРЕНКО Е.В., 2005

## ВАРИАНТЫ ПРОТОКОЛА ПЕРВОЙ ЛИНИИ «ИНГИБИТОР ПРОТОННОЙ ПОМПЫ-КЛАРИТРОМИЦИН- АМОКСИЦИЛЛИН» ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

МАКАРЕНКО Е.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра терапии № 2 ФПКС и ПК*

**Резюме.** Целью исследования явилась оценка сравнительной эффективности нескольких эрадикационных протоколов первой линии «ингибитор протонной помпы-кларитромицин-амоксициллин» в условиях белорусского региона.

Обследовано и пролечено 153 больных *Helicobacter pylori*-ассоциированными гастродуоденальными язвами и хроническим гастритом в возрасте от 18 до 60 лет. До начала лечения и через 8 недель после проведения эрадикации осуществлялась фиброэзофагогастродуоденоскопия с забором гастробиоптатов для выявления *Helicobacter pylori* и оценки результатов эрадикации.

Использованы следующие протоколы эрадикационной терапии. Вариант I – однонедельная тройная терапия (41 больной): 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день. Вариант II – тройная терапия (37 больных) с теми же препаратами и дозами, но продолжительность лечения составляла 14 дней. Вариант III – однонедельная тройная терапия (35 больных) с теми же препаратами и дозами, кроме омепразола, который использовался в двойной дозе. Вариант IV – однонедельная терапия (40 больных): 20 мг рабепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день. При выборе схемы лечения каждому пациенту применялась рандомизация методом жребия. По результатам уреазного теста «ProntoDry» у пациентов, прошедших контроль после лечения при I варианте, лечение эрадикация произошла в 82,4%, при II варианте – в 96,8%, при III – в 93,8%, при IV – в 89,4% случаев.

Таким образом, протоколы первой линии (ингибитор протонной помпы - кларитромицин - амоксициллин) являются достаточно эффективными для использования в целях эрадикации *H. pylori* в условиях нашего региона. Наиболее высокий процент эрадикации (96,8%) получен при использовании протокола «омепразол-кларитромицин-амоксициллин» в течение 14 дней и с суточной дозой омепразола 80 мг в течение 7 дней (93,8%), однако указанная тенденция статистически недостоверна в сравнении с традиционной однонедельной терапией.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, ингибитор протонной помпы, кларитромицин, амоксициллин.

**Abstract.** The aim of this study was to estimate the efficacy of some protocols of eradication therapy of the first line «inhibitor proton pump-clarithromycin-amoxicillin» in patients with *H. pylori*-associated gastroduodenal diseases in Belarusian region.

153 patients (aged 18-60) with *H. pylori*-associated peptic ulcer and chronic gastritis were randomized to receive the following therapy: I variant – one-week triple therapy (41 patients): omeprazole 20 mg b.d., clarithromycin 500 mg b.d., amoxicillin 1000 b.d. for 7 days as standard first line eradication; II variant – triple therapy with analogous preparations and doses, but the continuance of treatment made up 14 days (37 patients); III variant – one-week triple therapy (35 patients), except omeprazole, which was used in a double dose; IV variant – one-week therapy (40 patients): rabeprazole 20 mg b.d., clarithromycin 500 mg b.d., amoxicillin 1000 b.d.

According to the results of rapid urease test «ProntoDry» the per protocol eradication rates were 82,4% for the I variant, 96,8% – for the II variant, 93,8% – for the III variant, 89,4% – for the IV variant.

Thus, protocols of the first line of eradication treatment (inhibitor proton pump-clarithromycin-amoxicillin) are effective enough to be used with the purpose of eradication of *H. pylori* in our region. The highest percentage of eradication (96,8%) was achieved when protocol «omeprazole-clarithromycin-amoxicillin» during 14 days and that with daily dose of omeprazole 80 mg during 7 days (93,8%) were used, however, the indicated tendency is not statistically reliable in comparison with traditional one-week therapy.

Согласно рекомендациям Маастрихтского Консенсуса-II 2000 г. к настоятельно рекомендуемым для проведения эрадикации микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) заболеваниям относятся язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка (в фазе обострения или ремиссии), осложненная язвенная болезнь, мальтома желудка, атрофический гастрит. Эрадикация *H. pylori* рекомендуется после резекции желудка по поводу рака, а также ближайшим родственникам больных раком желудка. Первая линия эрадикационной терапии включает одновременное применение в течение не менее 7 дней следующего протокола: ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозировке 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день [1, 6]. При успешной эрадикации *H. pylori* у больных гастроудоденальными язвами снижается количество рецидивов и осложнений заболевания [1, 2, 6]. В странах Восточной Европы нежелательно использовать метронидазол в схеме тройной эрадикационной терапии связи с возникшей устойчивостью *H. pylori* к этому препарату [1]. В связи с этим чаще применяется протокол «омепразол-кларитромицин-амоксициллин» продолжительностью 7-14 дней [5, 11]. Помимо стандартных дозировок препаратов в эрадикационных схемах для повышения их эффективности рекомендуется использование ИПП в увеличенной дозе [Anagnostopoulos].

В успешности эрадикации определенное значение имеет уровень контаминации *H. pylori*, популяционные и географические особенности. До сих пор в рандомизированном исследовании в белорусской популяции не изучался эффект различных вариантов тройной терапии первой линии с вариацией длительности лечения и дозы ИПП.

**Целью исследования** явилась оценка сравнительной эффективности нескольких эрадикационных протоколов первой линии «ИПП-кларитромицин-амоксициллин» в условиях белорусского региона.

*Адрес для корреспонденции:* 210015, г. Витебск, ул. Ленина, д. 5/1, кв. 22, д.тел: 28-16-77. - Макаренко Е.В.

## Методы

Обследовано и пролечено 153 больных *H. pylori*-ассоциированными гастроудоденальными язвами и хроническим гастритом в возрасте от 18 до 60 лет. Тщательно соблюдались методические правила проведения эрадикации. Всем больным подробно объяснялись цель, задачи, возможные результаты и побочные эффекты эрадикационной терапии, создавалась мотивация проведения лечения.

До начала лечения и через 8 недель после проведения эрадикации осуществлялась фиброэзофагогастроудоденоскопия с забором 6 гастробиоптатов (4 из антрума и 2 из тела желудка). Для морфологического исследования получали 2 биоптата из середины антрального отдела желудка и 2 – из середины тела желудка. Два других биоптата из антрального отдела желудка использовали для диагностики инфекции *H. pylori* быстрым уреазным тестом и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При проведении морфологического исследования окраску производили гематоксилин-эозином, по Гимзе и альциановым синим. Для полимеразной цепной реакции использовали наборы фирмы «Литех» (Россия) и «Амплисенс» (Россия). Быстрый уреазный метод производили полуколичественными тест-системами «ProntoDry» фирмы «МІС» (Швейцария). В данном исследовании оценка эффективности эрадикации *H. pylori* производилась по результатам быстрого уреазного теста.

Резистентность *H. pylori* к макролидам оценивалась у 49 пациентов по наличию точечной мутации 23S субъединицы рибосомальной РНК *H. pylori*, определяемой ПЦР в гастробиоптате. Исследование производили наборами фирмы «Литех» (Россия).

Использованы следующие протоколы эрадикационной терапии. Вариант I представлял собой однонедельную тройную терапию: 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (ОКА-7), пролечен 41 больной. Вариант II – тройная терапия с теми же препаратами и дозами, но продолжительность лечения составляла 14 дней (ОКА-14), пролечено 37 больных. Вариант III – однонедельная

тройная терапия с теми же препаратами и дозами, кроме омепразола, который использовался в двойной дозе (ООКА-7), пролечено 35 больных. Вариант IV – однедельная терапия: 20 мг рабепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (РКА-7), пролечено 40 больных. При выборе схемы лечения каждому пациенту применялась рандомизация методом жребия. В качестве омепразола использовали «Зероцид», фирма «Sun», Индия; кларитромицин – «Кларикар», фирма «Pharmaceag», Иерусалим; рабепразола – «Парриет», фирма «Janssen Pharmaceutica», Бельгия.

При оценке эффективности лечения основными анализируемыми показателями были: 1) Intention to treat (ИТТ), показывающий процентное отношение вылечившихся (избавившихся от хеликобактерной инфекции) пациентов к общему их количеству, начавших лечение; 2) Per protocol (РР), равный процентному отношению вылечившихся пациентов к числу тех из них, кто провел лечение в полном объеме в строгом соответствии с протоколом.

Для оценки различий численных величин применялся непараметрический критерий согласия  $\chi^2$  (хи-квадрат) для таблиц сопряженности (критерий Пирсона-Фишера).

### Результаты и обсуждение

Результаты изучения эрадикации *H. pylori* приведены в таблице 1. По данным быстрого уреазного теста при использовании

классического протокола первой линии и его модификаций по показателю ИТТ эрадикация была достигнута в 68,6-85,7% случаев, РР – в 82,4-96,8%.

Приведенные результаты полностью соответствуют современным рандомизированным исследованиям, в которых после лечения контроль проводился дыхательным тестом с мочевиной, содержащей  $^{13}\text{C}$  [2, 5]. Нами ранее был проведен метаанализ публикаций за 5 лет (1997–2002 г.г.), посвященных эффективности эрадикационной терапии 3226 больных при использовании схемы ОКА-7 в дозировках, рекомендуемых Маастрихтским Консенсусом-II. По результатам мета-анализа среднее значение величины эрадикации ИТТ составило 78,6%, РР – 83,2%. Полученные результаты существенно отличаются от результатов лечения в начале 90-х годов, когда эффективность эрадикации составляла 90-98% [1, 5].

По РР-результатам уреазного теста достоверных отличий между классическим вариантом тройной терапии ОКА-7 и аналогичными протоколами ОКА-14 ( $\chi^2 = 2,17$ ;  $p > 0,05$ ), ООКА-7 ( $\chi^2 = 1,08$ ;  $p > 0,05$ ), РКА-7 ( $\chi^2 = 0,04$ ,  $p > 0,05$ ) не было выявлено. Все перечисленные варианты были достаточно эффективны. В то же время при использовании протоколов ОКА-14 или ООКА-7 эрадикация *H. pylori* достигалась в большем проценте случаев.

Частота побочных эффектов (табл. 2) при проведении эрадикации разными протоколами по  $\chi^2$  достоверно не отличалась ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

### Результаты эрадикационной терапии

№ варианта	Схема	Количество больных		Частота эрадикации			
				ИТТ		РР	
		ИТТ	РР	Абс.	%	Абс.	%
I	ОКА-7	41	34	28	68,3	28	82,4
II	ОКА-14	37	31	30	81,1	30	96,8
III	ООКА-7	35	32	30	85,7	30	93,8
IV	РКА-7	40	38	34	85,0	34	89,4

Примечание: Абс. – абсолютное количество больных, у кого произошла эрадикация; % – то же в процентах.

Таблица 2

**Частота побочных эффектов и отмены препаратов при проведении эрадикации**

№ варианта	Схема	Количество больных		
		Всего в группе	С побочными реакциями	% частоты побочных эффектов
I	ОКА-7	41	15	36,6
II	ОКА-14	37	16	43,2
III	ООКА-7	35	16	45,7
IV	РКА-7	40	17	42,5

Большинство появившихся симптомов были легкими, отмечались, как правило, в первые 1-3 дня от начала лечения и не требовали его прекращения. Наиболее частые побочные реакции – легкая тошнота, сухость и горечь во рту (табл.3).

Выявление резистентности *H. pylori* к макролидам по точечной мутации 23S субъединицы рибосомальной РНК *H. pylori* установило мутацию, т.е. отсутствие чувствительности к антибиотику, у 1 пациента из 49 (2,0%). По мере более широкого использования макролидов в регионе частота резистентности микроорганизма к кларитромицину будет возрастать до 20% и более, что уже не раз демонстрировалось в Западной Европе [2].

Целесообразность значительного снижения секреторной функции желудка при использовании тройной эрадикации первой линии

очевидна [7]. Кларитромицин и амоксициллин оказывают антибактериальный эффект при понижении внутрижелудочной кислотопroduкции. Так, при pH=5,5 для кларитромицина MIC<sub>50</sub> составляет 0,25 мг/л, а при pH=6 – 0,06 мг/л [9]. Возможность использования удвоенной дозы ИПП в протоколе не вызывает существенных сомнений. Помимо стандартной дозы омепразола (20 мг 2 раза в день) в эрадикационных схемах рекомендуется использование указанного препарата в разовой дозе 40 мг при двукратном или даже трехкратном приеме в случае применения двойной терапии [10, 12]. Указанные препараты хорошо переносятся больными, не вызывают существенных побочных реакций и рекомендованы Фармкомитетом Российской Академии медицинских наук [3]. Общепринятая дозировка омепразола может многократно превышать, напри-

Таблица 3

**Частота побочных эффектов эрадикационной терапии (в %)**

Симптомы	Схемы лечения			
	ОКА-7	ОКА-14	ООКА-7	РКА-7
Тошнота	12,5	9,7	6,1	5,6
Горечь во рту	12,5	22,6	24,2	22,2
Сухость во рту	6,2	6,5	9,1	16,7
Нарушение вкуса	3,1	3,2	3,0	0
Понос или послабление стула	18,8	12,9	21,2	19,4
Боли в животе	3,1	0	6,1	0
Головокружение	3,1	3,2	0	0
Вагинальный кандидоз	3,1	3,2	3,0	13,9

мер, при синдроме Золлингера-Эллисона. Прием омепразола даже в дозе 400 мг не вызывал заметных побочных эффектов [4]. Известен западноевропейский стандарт лечения гастродуоденального кровотечения, когда внутривенно болюсом вводят 80 мг омепразола однократно с последующим в течение 72 часов медленным внутривенным введением 192 мг препарата в сутки [8]. Следовательно, увеличение дозы омепразола в схемах эрадикации не противоречит современным рекомендациям.

Таким образом, протоколы первой линии (ИПП - кларитромицин - амоксициллин) являются достаточно эффективными для использования в целях проведения эрадикации *H. pylori* в условиях нашего региона. Наиболее высокий процент эрадикации продемонстрировали варианты лечения продолжительностью 14 дней и с использованием суточной дозы омепразола 80 мг в два приема в течение 7 дней. Протокол эрадикации с удвоенной дозой омепразола по эффективности сопоставим с двухнедельной терапией, однако повышает приверженность к лечению, так как продолжительность курса вдвое короче.

### Выводы

1. Протоколы эрадикации *Helicobacter pylori* первой линии «ингибитор протонной помпы-кларитромицин-амоксициллин» эффективны для использования в условиях нашего региона. Наиболее высокий процент эрадикации (96,8%) получен при использовании протокола «омепразол-кларитромицин-амоксициллин» в течение 14 дней и с суточной дозой омепразола 80 мг в течение 7 дней (93,8%), однако указанная тенденция статистически недостоверна в сравнении с традиционной однонедельной схемой.

2. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину, выявляемая по данным молекулярно-генетического анализа мутации микроорганизма, встречается у больных гастродуоденальными язвами и хроническим гастритом Витебской области достаточно редко – в 2,0% случаев.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Исаков В.А., Лапина Т.Л. Какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, нужны в России? Анализ основных положений Маастрихтского соглашения-2. / Библиотека последипломного образования. – М., 2000. – 28 с.
2. Исаков В.А., Доморадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: ИД Медпрактика, 2003. – 412 с.
3. Омепразол / Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2002. – С. 3-221.
4. Омепразол / Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2004. – С. 3-574-575.
5. Пиманов С.И., Попов С.А., Макаренко Е.В. Метаанализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* по протоколу «омепразол-кларитромицин-амоксициллин» // Consilium Medicum. – 2003. – Прилож., вып. № 2. – С. 11-13.
6. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report / P.Malfetheriner, F.Megraud, C.O'Morain et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 167-180.
7. Eesomeprazole versus Omeprazole for the Eradication of *Helicobacter pylori* Infection Results of a Randomized Controlled Study/ G.K.Anagnostopoulos, S.Tsiakos, G.Margantinis, P.Kostopoulos, D.Arvanitidis // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 38. – P. 503–506.
8. McCarthy D. Management of bleeding peptic ulcer: Current status of intravenous proton pump inhibitors. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 18. – P. 67–72.
9. Megraud F., Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 1333–1343.
10. Miehke S. Treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin-prospective, randomized trial comparing 7-day rfabutin-based triple therapy with high-dose omeprasole/amoxicillin dual therapy // Gut. – 2002. – 51(Suppl. III). – A. 212.
11. Qasim A., O'Morain C.A. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 24–30.
12. Treatment of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double blind randomised trial with a six month follow up / H.R.Koelz, R.Arnold, M.Stolte et al. // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 40–46.

Поступила 05.07.2005 г.

Принята в печать 26.09.2005 г.