

О.Н. МИНУШКИН, д.м.н., профессор, И.В. ЗВЕРКОВ, д.м.н., профессор, Д.В. ВОЛОДИН, к.м.н., О.И. ИВАНОВА, к.м.н.
Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ

В ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Язвенная болезнь (ЯБ) по-прежнему остается наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта. Патогенетическая роль в этом заболевании *Helicobacter pylori* (НР) доказана. ЯБ, ассоциированная с НР, служит показанием к эрадикационному лечению.

Проведена оценка эффективности трехкомпонентной эрадикационной терапии (Ланцид Кит: лансопразол, кларитромицин, амоксициллин) больных ЯБДК, ассоциированной с НР-инфекцией. В исследование включены 30 больных ЯБДК, ассоциированной с НР, в стадии обострения (17 мужчин и 13 женщин).

Проведено обследование ЭГДС с определением НР-инфекции в двух биоптатах из пилорического отдела желудка (ПЖ) (с окраской по Гимзе для проведения морфологического исследования одного биоптата и проведения быстрого уреазного теста другого биоптата и третьего биоптата из тела желудка (ТЖ) с морфологической окраской по Гимзе). У 11 больных была проведена эндоскопическая рН-метрия.

Больные получали трехкомпонентную эрадикационную терапию в течение 14 дней: блокатор «протонной помпы» лансопразол 60 мг/сут (по 30 мг утром и вечером за 30 мин до еды), кларитромицин 1 000 мг/сут (по 500 мг утром и вечером) и амоксициллин в дозе 2 000 мг/сут (по 1 000 мг утром и вечером). По окончании курса эрадикационного лечения больные продолжали получать лансопразол в дозе 60 мг/сут до полного рубцевания язвы. Предлагаемая комбинация действующих веществ Ланцид Кит, состоящая из лансопразола, кларитромицина, амоксициллина, показала эффективность эрадикации 87%. Язвы ДК зарубцевались за 4 нед. у 100% больных. Препарат Ланцид Кит может быть рекомендован в клиническую практику.

Ключевые слова:

язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
эрадикация НР-инфекции, препарат Ланцид Кит

Язвенная болезнь (ЯБ) по-прежнему остается наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта.

Патогенетическая роль *Helicobacter pylori* (НР) в развитии и хронизации язвы в настоящее время является общепризнанной [1, 2, 4]. Исходя из этого, язвенная болезнь рассматривается как ЯБ, ассоциированная и неассоциированная с НР. ЯБ, ассоциированная с НР, является показанием к эрадикационному лечению [2]. Все четыре международных рекомендации (Маастрихт-I, 1996 г., Маастрихт-II, 2000 г., Маастрихт-III, 2005 г., Маастрихт-IV, 2010 г.) посвящены совершенствованию эрадикации [3, 5]. Это привело к тому, что у части больных рецидивы язвы стали реже, у части больных изменился тип течения ЯБ на более благоприятный.

Появление новых комбинаций препаратов, например Ланцид Кит (лансопразол, кларитромицин, амоксициллин), участвующих в эрадикации, способствует совершенствованию лечения [3]. В этой связи была поставлена задача оценить эффективность и переносимость комбинации препаратов (лансопразол, кларитромицин, амоксициллин в комбинации Ланцид Кит) в эрадикационной терапии больных ЯБДК, ассоциированной с НР-инфекцией.

Отбор больных в клиническое исследование: возраст мужчин и женщин от 23 до 80 лет; ЯБДК, ассоциированная с НР, в стадии обострения.

Критерии исключения:

- язвы диаметром меньше 5 мм или гигантских размеров (от 30 до 50 мм и более);
- осложнения в период исследования (кровотечение, риск перфорации или прободения, субкомпенсированный и декомпенсированный стеноз);
- декомпенсированные заболевания сердца, легких, печени, почек и злокачественные опухоли;
- беременность и лактация;
- эрадикационная терапия, проведенная менее чем за 4 нед. до настоящего исследования.

С учетом предложенных критериев в данное исследование были включены 30 больных ЯБДК, ассоциированной с НР, в стадии обострения (17 мужчин и 13 женщин). Возраст пациентов колебался от 23 до 80 лет (в среднем – $49,9 \pm 8,0$ года), длительность заболевания составила в среднем $9,7 \pm 0,9$ года. Распределение больных по типам течения: впервые обнаруженная язва – у 4 ($13 \pm 6\%$) пациентов, редко и умеренно рецидивирующая – у 9 ($30 \pm 9\%$) больных, часто рецидивирующая – у 17 ($57 \pm 9\%$). Наследственность по ЯБ установлена у 3 ($10 \pm 6\%$) больных, злоупотребление алкоголем и курением соответственно у 2 и 9 ($7 \pm 5\%$ и $30 \pm 9\%$) пациентов. Осложнения ЯБДК в виде кишечного кровотечения зафиксированы в анамнезе у 9 (в $30 \pm 9\%$) больных.

Больные получали эрадикационную терапию в течение 14 дней: блокатор протонной помпы лансопризол в дозе 60 мг/сут (по 30 мг утром и вечером за 30 мин до еды), кларитромицин 1 000 мг/сут (по 500 мг утром и вечером) и амоксициллин в дозе 2 000 мг/сут (по 1 000 мг утром и вечером).

По окончании курса эрадикационного лечения больные продолжали получать лансопризол в дозе 60 мг/сут до полного рубцевания язвы.

Химическая структура препаратов Ланцид – лансопризол фирмы «Микро Лабс Лимитед» (Индия). Ингибитор протонной помпы 1-го поколения; метаболизируется в париетальных клетках желудка до активных сульфонамидных производных, которые инактивируют H⁺/K⁺ – АТФ-азу желудка. Способствует образованию в СОЖ специфических Iga к НР, подавляя их рост и повышая антихеликобактерную активность других лекарств.

Капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, в дозе 30 мг. 1 упаковка – 14 капсул в семи блистерах из алюминиевой фольги.

Кларитромицин – антибиотик из группы макролидов, оказывает на НР бактериостатический эффект. Высоко эффективен в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая НР. Желтые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 500 мг. 1 упаковка – 14 таблеток в семи блистерах из алюминиевой фольги.

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин, обладает бактерицидным эффектом, имеет широкий спектр действия с выраженной активностью по отношению к НР.

Резистентность НР к амоксициллину проявляется редко.

Твердые желатиновые капсулы, корпус желтого цвета и крышечка темно-красного цвета, в дозе 500 мг. 1 упаковка – 28 капсул в семи блистерах из алюминиевой фольги.

Эффективность лечения оценивали:

1. По срокам рубцевания язвы: исходно – эзофагодуоденоскопия (ЭГДС); контроль ЭГДС через 3, 4 нед. от начала лечения и через 4–6 нед. после окончания эрадикации; у 11 больных – эндоскопическая рН-метрия исходно и через 4–6 нед. после окончания курса эрадикации.

2. По эффективности эрадикации НР: НР-инфекция изучалась исходно и через 4–6 нед. после окончания курса лечения в 2 биоптатах из слизистой оболочки (СО) пилорического отдела желудка (ПЖ) с использованием морфологического метода с окраской по Гимзе без дифференцировки (1 биоптат) и быстрого уреазного теста (БУТ) (1 биоптат) и в 1 биоптате из тела желудка (ТЖ) с применением морфологического метода с окраской по Гимзе без дифференцировки. Степень обсемененности НР слизистой оболочки желудка (СОЖ) оценивалась по критериям, предложенным Л. Аруином и соавт. (1995); при этом выделяли: слабую степень обсемененности – до 20 микробов в поле зрения, умеренную – от 20 до 50 микробов в поле зрения и выраженную – 50 микробов и более в поле зрения. Активность уреазы оценивали с помощью БУТ в биоптате из ПЖ: изменение окрашивания раствора желтого цвета в малиновый. Время до 1 ч – считалось выраженной реакцией (+++), за время от 1 до 3 ч – умеренной (++) и за время от 3 до 24 ч – слабой (+).

3. Клинически – по срокам купирования язвенного симптомокомплекса (болей и тяжести в животе, изжоги, отрыжки, тошноты и рвоты).
Оценивали также безопасность и переносимость лечения по фиксации и динамике побочных эффектов.

Результаты лечения:

1) Сроки рубцевания язвы по данным ЭГДС. Исходно у больных диаметр язв колебался в пределах от 5,0 до 15,0 мм (в среднем 6,7 ± 0,9 мм). Одиночные язвы зафиксировали у 27 (90%) больных, множественные язвы – у 3 (10%) пациентов. Через 3 нед. полное рубцевание язвенного дефекта отмечено у 26 (87 ± 6%) больных, через 4 нед. – у 30 (100%) больных. Средний срок рубцевания язвы ДК составил 20,3 ± 4,0 дня.

2) Динамика обсемененности СОЖ НР. Результаты изучения представлены в *таблице 1*.

Как следует из таблицы, исходно из 11 больных гиперацидность зафиксирована у 8 человек, нормацидность – у 3 человек. Согласно данным БУТ и результатам приме-

Ланцид® Кит

Уникальный комбинированный препарат для эрадикации *Helicobacter pylori*



лансопризол
30 мг x 2

амоксициллин
500 мг x 4

кларитромицин
500 мг x 2

- Антихеликобактерная терапия 1-й линии (Маастрихт – IV, 2010 г.)
- Удобство применения: по 1 блистеру в день (утром и вечером)
- Доступность терапии

Качественная система управления, основывающаяся на US FDA, UK MHRA, MCC South Africa, и других всемирных рекомендациях

Производитель:
Микро Лабс Лимитед
Индия
www.microlabsltd.com



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Таблица 1. Динамика показателей степеней обсемененности НР в СОЖ (М ± м) и эндоскопической рН-метрии

| Методы и показатели | Исходно (%) | После терапии (%) |
|---|-------------|-------------------|
| РН-метрия: | | |
| гиперацидность | 73 ± 14 (8) | 0* |
| нормацидность | 27 ± 14 (3) | 18 ± 12 (2) |
| гипоацидность | 0 | 82 ± 12* (9) |
| БУТ на НР в ПЖ: | | |
| отрицательная | 0 | 87 ± 6* (26) |
| слабая реакция (+) | 24 ± 8 (7) | 7 ± 5 (2) |
| умеренная реакция (++) | 52 ± 9 (16) | 7 ± 5* (2) |
| выраженная реакция (+++) | 24 ± 8 (7) | 0 |
| НР в ТЖ, степени обсеменения НР: | | |
| отрицательная | 27 ± 8 (8) | 90 ± 6* (3) |
| слабая (+) | 40 ± 9 (12) | 10 ± 6* (3) |
| умеренная (++) | 33 ± 9 (10) | 0 |
| выраженная (+++) | 0 | 0 |
| ПЖ, степени НР: | | |
| отрицательная | 0 | 87 ± 6* (26) |
| слабая (+) | 33 ± 9 (10) | 7 ± 5* (2) |
| умеренная (++) | 47 ± 9 (14) | 7 ± 5* (2) |
| выраженная (+++) | 20 ± 7 (6) | 0* |
| Морфология ТЖ: | | |
| норма | 0 | 0 |
| неатрофический гастрит | 83 ± 7 (25) | 83 ± 7 (25) |
| атрофический гастрит | 17 ± 7 (5) | 17 ± 7 (5) |
| ПЖ: | | |
| норма | 0 | 0 |
| неатрофический гастрит | 53 ± 9 (16) | 53 ± 9 (16) |
| атрофический гастрит | 47 ± 9 (14) | 47 ± 9 (14) |

Примечание: * P < 0,05.

Таблица 2. Динамика клинических симптомов в процессе лечения (М ± м)

| Симптомы | Исходно | | После терапии | | После терапии сроки (дни) |
|------------------|---------|--------|---------------|-----|------------------------------|
| | п | % | купированы | % | |
| Боли в животе | 18 | 60 ± 9 | 18 | 100 | 3,6 ± 0,4 |
| Тяжесть в животе | 14 | 47 ± 9 | 14 | 100 | 4,1 ± 0,5 |
| Изжога | 22 | 73 ± 8 | 22 | 100 | 4,3 ± 0,6 |
| Отрыжка | 11 | 37 ± 9 | 11 | 100 | 6,8 ± 0,8 |
| Тошнота | 5 | 17 ± 7 | 5 | 100 | 3,4 ± 0,9 |
| Рвота | 2 | 7 ± 5 | 2 | 100 | На 1-й и 2-й дни |

Примечание: * P < 0,05.

нения морфологического метода с окраской по Гимзе, микроорганизмы заселяли у 73% пациентов ТЖ и у 100% ПЖ; степень обсемененности НР приведена в *таблице 1*.

После курса эрадикации из 11 больных нормацидность зафиксирована у 2 человек, гипоацидность – у 9 человек и гиперацидность не фиксировалась. Эрадикация была достигнута у 87% пациентов (26 человек). Морфологические формы ХГ не изменились, при этом активность воспаления СОЖ уменьшилась. После лечения прослеживалась следующая закономерность: у 2 больных со слабым воспалением и слабой обсемененностью (ТЖ) и умеренной (ПЖ) – не изменились, хотя язвы ДК при лечении зарубцевались. У оставшихся 2 пациентов со слабой степенью обсемененности (ТЖ, 1 человек), умеренной и выраженной (ПЖ, 2 человека) отмечены снижение активности воспаления и степени обсемененности НР в ПЖ до слабой (2 человека). Это были больные пожилого возраста, у которых уменьшилась гиперацидность до нормацидности (1 человек), и

осталась без изменений исходная нормацидность (1 человек). Боли в животе были купированы на 4 и 5 дни лечения, побочных эффектов не зарегистрировано.

3) Динамика клинической симптоматики. Результаты представлены в *таблице 2*.

Как следует из *таблицы 2*, после лечения боли и тяжесть в животе, рвота и тошнота исчезли в срок от 3 до 5 дней; режé изжога и отрыжка воздухом сохранились до 6–7 дней, и у 1 больного тошноту меньшей интенсивности фиксировали на весь период терапии.

4) Безопасность и переносимость лечения. У 3 (10%) больных зафиксированы тошнота и горечь во рту, и у 6 (20%) больных – изменение стула: на кашицеобразный – у 4 человек и жидкий стул у 2 человек (до 3–4 раз в сут.).

Тошнота и горечь во рту появились в срок от 2 до 5 дней от начала лечения и исчезли в течение 2–3 дней без изменения характера лечения. Нарушения стула зафиксированы на 10–11 день от начала терапии, при этом кашицеобразный стул переносился обычно и сохранился до окончания лечения без изменения доз препаратов, а диарея и последующее ее нарастание способствовали отмене лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что комбинация действующих веществ Ланцид Кит, состоящая из лансопразола, кларитромицина и амоксициллина, оказалась эффективной при 14-дневном эрадикационном лечении ЯБДК, ассоциированной с НР, у 87% больных (это соответствует требованиям эффективности эрадикации). Рубцевание язвы ДК наступило у 87% больных за 3 нед. и у 100% пациентов за 4 нед. лечения. У 4 больных эрадикация НР не наступила, при этом у 1 больного сохранились в основном без изменений степень воспаления и обсемененность НР СОЖ, что свидетельствует о резистентности НР-инфекции к проводимой терапии. У 3 из них отмечено уменьшение активности воспаления и интенсивности обсеменения НР СОЖ, что свидетельствует об эффективности эрадикационного лечения, но недостаточной его продолжительности (или доз препаратов).

Безопасность и переносимость лечения комбинацией препаратов в целом хорошая. Тошнота, горечь во рту и кашицеобразный стул регистрировались у 7 (24%) пациентов, не были выраженными и не потребовали изменения характера лечения, а у 2 (7%) больных развилась диарея, которая привела к отмене лечения, но средние сроки лечения оказались достаточными, чтобы эрадикация состоялась.



ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium medicinum*, 2013, 8: 5-9.
2. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь: патологические аспекты и медикаментозное лечение. *Consilium medicinum*, 2002, 2: 4-10.
3. Исаков В.А. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* – Маастрихт 4. *Best clinical practice* (русское издание), 2012, выпуск 2: 4-23.
4. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Володин Д.В. и др. Комбинированная эрадикационная терапия при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Врач*, 2008, 9: 55-57.
5. Хомерики Н.М. Маастрихт-2 и Маастрихт-3: что нужно знать практическому врачу. *Фарматека*, 2007, 6: 35.