

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭРАДИКАЦИОННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

COMPARATIVE EVALUATION OF THE CONCOMITANT FOUR-COMPONENT ANTIHELICOBACTER THERAPY ERADICATION EFFECTIVENESS

**S. Chernukha
I. Viltaniuk**

Summary. To study the eradication effectiveness of one-week four-component concomitant therapy without colloidal bismuth, depending on the choice of a proton pump inhibitor — esomeprazole or pantoprazole, the results of treatment of 132 patients with newly diagnosed *H. pylori* infection aged 21 to 59 years with verified peptic ulcers (and chronic gastritis) were analyzed. The main group included 68 patients, who received 7-day four-component concomitant therapy without colloidal bismuth: esomeprazole 40 mg twice a day, amoxicillin 1 g twice a day, metronidazole 500 mg twice a day, and clarithromycin 500 mg twice a day for 7 days, and in the control group, 64 patients received a similar antimicrobial regimen, but pantoprazole 40 mg twice a day was prescribed as acid suppression. The eradication effectiveness of the four-component concomitant one-week regimen in the main group, including esomeprazole, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole was 91.2%, which is unreliably higher ($p>0.05$) than the results obtained during the treatment with the eradication regimen in the control group using pantoprazole (82.8%). Concomitant four-component, one-week, non-bismuth therapy allows for a high percentage of eradication as a first-line regimen, both due to a combination of antimicrobial drugs and due to the effective suppression of gastric acidity of esomeprazole, as well as avoiding a large number of side effects.

Keywords: Helicobacter pylori, esomeprazole, pantoprazole, antihelicobacter therapy, eradication.

Чернуха Сергей Николаевич

К.м.н., Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
Chernik1975@list.ru

Вильцаниук Ирина Александровна;

К.м.н., доцент, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
irav1975@list.ru

Аннотация. Для изучения эрадикационной эффективности однонедельной четырехкомпонентной сопутствующей терапии без коллоидного висмута в зависимости от выбора ингибитора протонной помпы — эзомепразола или пантопразола были проанализированы результаты лечения 132 пациентов, с впервые выявленной инфекцией *H. pylori*, в возрасте от 21 до 59 лет с верифицированными в амбулаторных условиях пептическими язвами (и хроническими гастритами). В основную группу вошли 68 пациентов, которые получали 7-дневную четырехкомпонентную сопутствующую терапию без коллоидного висмута: эзомепразол 40 мг два раза в день, амоксициллин 1 г два раза в день, метронидазол 500 мг два раза в день, и кларитромицин 500 мг два раза в день в течение 7 дней, а в контрольную группу 64 пациента получавших аналогичную антимикробную схему, но в качестве кислотосупрессии был назначен пантопразол 40 мг два раза в день. Эрадикационная эффективность четырехкомпонентной сопутствующей однонедельной безвисмутовой схемы в основной группе, включающей эзомепразол, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол составила 91,2%, что недостоверно превышает ($p>0,05$) показатель, полученный при лечении эрадикационной схемой в контрольной группе с использованием пантопразола (82,8%). Сопутствующая четырехкомпонентная однонедельная безвисмутотерапия позволяет обеспечить высокий процент эрадикации в качестве схемы первой линии как за счет комбинации антимикробных препаратов, так и за счет эффективного подавления желудочной кислотности эзомепразолом, а также избежать большого количества побочных эффектов.

Ключевые слова: Helicobacter pylori, эзомепразол, пантопразол, антихеликобактерная терапия, эрадикация.

Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире в связи с широкой распространенностью от 45,2 до 84,2% [1,5]. У инфицированных пациентов могут развиваться хронические неатрофиче-

ские и атрофические гастриты, кишечная метаплазия, дисплазия, язвенная болезнь и злокачественных заболеваний желудка, приводя к утрате трудоспособности и инвалидизации лиц трудоспособного возраста [2, 3]. Следовательно, успешная эрадикация *H. pylori* снижает частоту рецидивов пептической язвы, а также предотвращает возникновение и развитие рака желудка [4, 6].

В современные рекомендации и консенсусы по лечению *H. pylori* входит четырехкомпонентная терапия, не содержащая препараты коллоидного висмута (стандартный ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин 1 г два раза в день, метронидазол 500 мг два раза в день и кларитромицин 500 мг два раза в день) в качестве схемы первой линии.

Вне зависимости от фармакодинамики, любой ИПП, входящий в схемы антихеликобактерной терапии (АХТ), назначают пациентам два раза в день, поскольку это существенно влияет на уровень эрадикации и не противоречит протоколам обязательного медицинского страхования. Однако, вопрос о том, как влияют различные ИПП на результат эрадикации *H. pylori* в четырехкомпонентной схеме, по-прежнему открыт и является серьезной проблемой для врачей и пациентов при выборе кислотосупрессивной терапии в схемах АХТ. Наше исследование было проведено для сравнения показателей эрадикации и побочных эффектов 7-дневной четырехкомпонентной сопутствующей антихеликобактерной терапии без висмута на основе эзомепразола или пантопразола для эрадикационной терапии первой линии.

Цель исследования

Изучить эрадикационную эффективность однедельной четырехкомпонентной сопутствующей терапии без коллоидного висмута в зависимости от выбора ингибитора протонной помпы — эзомепразола или пантопразола.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы результаты в общей сложности 132 пациентов, с впервые выявленной инфекцией *H. pylori*, в возрасте от 21 до 59 лет, которые обследовались и лечились в амбулаторных условиях. Все пациенты имели диспепсические жалобы и прошли эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, которое выявило пептические язвы (ПЯ) или хронические гастриты (ХГ). Инфекцию *H. pylori* диагностировали с помощью гистологической оценки образцов биопсии слизистой оболочки желудка и урезанного экспресс-теста, а также проводили определение всего спектра иммуноглобулинов к *H. pylori*. Все пациенты получали 7-дневную четырехкомпонентную терапию без коллоидного висмута: эзомепразол, 40 мг два раза в день, амоксициллин, 1 г два раза в день, метронидазол, 500 мг два раза в день, и кларитромицин, 500 мг два раза в день в течение 7 дней (основная группа, $n = 68$) или пантопразол, 40 мг два раза в день, амоксициллин, 1 г два раза в день, метронидазол, 500 мг два раза в день и кларитромицин, 500 мг два раза в день (контрольная группа, $n = 64$). Выбор пантопразола был обусловлен тем, что он не вы-

зывает межлекарственных взаимодействий при одновременном введении с целым рядом препаратов (в том числе и кларитромицином), которые метаболизируются с участием CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому при необходимости сочетанного применения ИПП и этих медикаментов он рассматривается как препарат выбора. Пациентам с пептическими язвами назначали ИПП или средства для защиты слизистой оболочки на 4–6 недель после 7-дневной квадротерапии, не содержащей коллоидный висмут. Однако, у некоторых пациентов прием ИПП продлевался в течение 8 недель, если симптомы диспепсии полностью не исчезали. При наличии пептических язв проводилось контрольное эндоскопическое обследование с целью оценки динамики заживления язвенного дефекта, у пациентов с хроническими атрофическими и неатрофическими гастритами эндоскопическое исследование не проводилось. Контроль эрадикации проводился не ранее чем через 4 недели после окончания антихеликобактерной терапии и не ранее чем через 2 недели после окончания приема ИПП при помощи теста на определение антигена *H. pylori* в кале (stool-test). Пациенты с проведенной эрадикацией *H. pylori* в анамнезе, приемом антибиотиков в течение 3 месяцев до эндоскопии, аллергией на компоненты антихеликобактерной терапии, злокачественными новообразованиями желудка, прервавшими прием препаратов или не проконтролировавшие эрадикацию, были исключены из исследования.

Оценка ответа на лечение проводилась в течение всего периода исследования — контролировали соблюдение режима лечения, выявляли нежелательные явления, также тестировали на наличие *H. pylori* с помощью стул-теста после полного выполнения протокола лечения. Основной целью и результатом этого исследования была оценка частоты эрадикации в двух группах сравнения. Неэффективность эрадикационной терапии была подтверждена положительным результатом стул-теста, проведенного после лечения. Выбор однедельной схемы базировался на данных, согласно которым плохая комплаентность при приеме такой терапии в течение 10–14 дней заключалась в том, что 80% всех лекарств не были доведены до конца из-за побочных эффектов [8,9]. В нашем исследовании причинами прерывания терапии также были не соблюдение режима лечения и побочные эффекты. Из статистического анализа были исключены пациенты, которым не удалось провести полное наблюдение или они не следовали протоколу, а также с неизвестным статусом *H. pylori* после терапии. Кроме того, детально оценивались и сравнивались нежелательные явления (боль в животе, запор, диарея, головокружение, головная боль, тошнота/рвота и кожная сыпь).

Статистическую обработку материала (расчет относительных величин, их погрешностей, t -теста) проводили с использованием программ описательной статисти-

Таблица 1. Результаты эрадикации в контрольной группе больных

Нозология	Удачная эрадикация		Неудачная эрадикация		Не контролировали	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЯ	19	76	5	20	1	4
ХГ	34	87,1	4	10,3	1	2,6
Всего	53	82,8	9	14,1	2	3,1

Таблица 2. Результаты эрадикации в основной группе больных

Нозология	Удачная эрадикация		Неудачная эрадикация		Не контролировали	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЯ	30	91,0	2	6,0	1	3,0
ХГ	32	91,4	1	2,9	2	5,7
Всего	62	91,2	3	4,4	3	4,4

ки Microsoft Excel при помощи лицензионных пакетов статистического анализа Statistica 10.

Результаты исследования и их обсуждение

Обе группы сравнения были однородны по полу и возрасту. Пациенты контрольной группы, которые лечились антихеликобактерной схемой, включавшей кларитромицин, амоксициллин, метронидазол и пантопразол отмечали существенное снижение ряда субъективных жалоб в процессе лечения. Применение препарата из группы ингибиторов протонной помпы в комплексе с тремя антимикробными препаратами привело к исчезновению диспепсических жалоб и боли в эпигастральной области в 93,8% случаев у пациентов контрольной группы. Жалобы исчезли в среднем через $3,89 \pm 0,28$ суток от начала лечения. Побочные эффекты антихеликобактерной терапии у пациентов контрольной группы возникали во время лечения в 18,75% (12 чел.) случаев. Они характеризовались развитием ряда таких проявлений как: тошнота, снижение аппетита, диарея или запоры, метеоризм, боль в животе спастического характера. У 2-х человек аллергическая реакция в виде кожной сыпи (у одного больного — на 6-е, а у второго — на 7-е сутки). Побочное действие препаратов, входивших в антихеликобактерную схему контрольной группы были зафиксированы в среднем на $3,5 \pm 0,5$ сутки от начала лечения. В контрольной группе результаты лечения оценили у 62 (96,9%) из 64 человек. В сроки контроля эрадикации наблюдалась полная клинико-эндоскопическая ремиссия, отсутствовали жалобы, эрозивно — язвенные дефекты и гиперемия слизистой оболочки желудка. Эрадикационная эффективность однонедельной сопутствующей безвисмутовой антихеликобактерной схемы, включавшей кларитромицин, амоксициллин, метронидазол и пантопразол, представлена в таблице 1.

Назначение четырехкомпонентной антихеликобактерной схемы с использованием пантопразола было признано удачным у 53 человек, что составляло подавляющее большинство от количества пациентов контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют о том, что однонедельная антихеликобактерная схема с кларитромицином, амоксициллином, метронидазолом и пантопразолом имеет эрадикационную эффективность, которая составляет 82,8%.

В основной группе на фоне антихеликобактерной терапии с использованием эзомепразола заметно снизился ряд субъективных данных. На вторые сутки после назначения схемы у всех больных исчезла диспепсия. Полное исчезновение жалоб на эпигастральную боль отмечалось у пациентов в среднем через $2,57 \pm 0,25$ суток от начала лечения.

Количество пациентов с побочными эффектами, возникшими в результате назначенного лечения, составляла 5 человек (7,35%). Структура побочного действия компонентов антихеликобактерной терапии в контрольной группе состояла из: диареи, запоров, метеоризма, болей в животе спастического характера. Эти явления наблюдались в среднем на $4,8 \pm 0,42$ сутки, были умеренными и не требовали отмены антихеликобактерной терапии.

В сроки контроля лечения как у пациентов с пептическими язвами значительных макроскопических признаков воспалительного и язвенно-эрозивного процесса слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружено не было.

Среди 68 человек основной группы эрадикационную эффективность использованной нами схемы удалось проконтролировать у 65 пациентов (95,6%). Лица, которым хеликобактерный статус оценить не удалось,

расценивались как такие, у которых эрадикация не состоялась.

Количество больных с удачным и неудачным лечением в зависимости от нозологии иллюстрирует таблица 2.

Как видно из представленных данных, после проведенной антихеликобактерной терапии у 3 (4,4%) пациентов осталась персистенция *H. pylori* при отсутствии клинико — эндоскопических признаков заболевания. У 62 человек было констатировано отсутствие микробного агента. Таким образом, эрадикационная эффективность четырехкомпонентной однонедельной сопутствующей безвисмутовой схемы, включающей эзомепразол, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол составила 91,2%, что достоверно не превышает ($p > 0,05$) показатель, полученный при лечении эрадикационной схемой в контрольной группе.

Согласно Маастрихтскому консенсусу V, сопутствующая терапия в течение 7–14 дней была рекомендована в качестве одного из методов терапии первой линии для эрадикации *H. pylori*. Преимущества удобства и простота применения одноэтапной комбинированной схемы вместо двухэтапной последовательной и гибридной терапии не вызывают сомнения [10,7]. Чаще сравнивались различия между ИПП при проведении тройной эрадикационной терапии *H. pylori*, но результаты были спорными даже после нескольких десятилетий накопленного научного и практического опыта [11,12]. Большинство исследований были основаны именно на сравнении стандартной тройной терапии и больше зависели от резистентности штаммов, чем от особенностей кислотосупрессивной эффективности препаратов. Согласно существующим данным, скорость эрадикации *H. pylori* эзомепразолом была лучше, чем у других ИПП при стандартной тройной терапии [13,14,15]. Этот результат часто объясняют выраженным эффектом эзомепразола на контроль уровня pH желудка и CYP2C19, влияющим на метаболизм ИПП. Тем не менее, практически не существует исследований, сравнивающих показатели эрадикации между различными видами ИПП при сопутствующей квадротерапии без висмута для лечения *H. pylori* первой линии. В проведенном нами исследовании показатели эрадикации между схемами четырехкомпонентной терапии для лечения *H. pylori* первой линии, не содержащих висмут, с эзомепразолом и пантопразолом достоверно не отличались. Однако, процент успешных случаев излечения от *H. pylori* был не сколько выше в группе пациентов, принимавших в качестве антисекреторного препарата эзомепразол.

В литературе сообщается о гетерогенных результатах прямых сравнений между эзомепразолом и другими ИПП. Wilder-Smith et al. сообщили о более эффективном и длительном подавлении кислотности эзомепразолом

по сравнению с лансопразолом в стандартной дозе и по сравнению с другими ИПП [16]. Последнее может объяснить, почему сопутствующая терапия на основе эзомепразола была несколько эффективнее по сравнению с сопутствующей терапией на основе пантопразола в текущем исследовании. Кроме того, всегда необходимо учитывать этническую группу к которой относится пациент, так как известно, что уровень быстрых метаболитов CYP2C19 оказался выше в Европе и Северной Америке (56–81%) по сравнению с азиатским населением (27–38%) [17,18].

Низкоэффективные ИПП, такие как омепразол или лансопразол, могут быть достаточно эффективны для подавления кислотности в азиатской этнической группе, чего не скажешь о европеоидной группе. Кроме того, метронидазол относительно стабилен в желудочном соке с низким pH по сравнению с кларитромицином. Дополнительный метронидазол в четырехкомпонентной терапии по сравнению с тройной терапией может преодолеть влияние более низкой кислотосупрессии на эрадикационную эффективность за счет снижения риска резистентности. Так, Chen и соавт. не сообщили об отсутствии различий между эзомепразолом (20 мг два раза в день) и лансопразолом (30 мг два раза в день) в частоте эрадикации *H. pylori* при 14-дневном четырехкратном лечении висмутом и фуразолидоном [19], другие исследования не показывают значимой разницы в эффективности при сравнении с омепразолом среди пациентов, получающих четырехкомпонентную терапию [20].

Самым простым способом повышения эффективности лечения является продление курса эрадикационной терапии. Однако, попытка увеличить эффективность терапии посредством продления курса до 10–14 дней не дает большой результативности. В настоящее время, по данным некоторых метаанализов, этот шаг обеспечивает не более 3–5% преимущества при потенциально неблагоприятных фармакоэкономических показателях (увеличение стоимости курса лечения). Помимо этого, продление курса лечения способствует росту частоты побочных эффектов, ухудшает комплаенс и значительно повышает вероятность досрочного завершения пациентом протокола лечения.

Одним из перспективных направлений преодоления резистентности *H. pylori* к кларитромицину является использование при эрадикационной терапии адекватной желудочной кислотосупрессии. Установлено, что эрадикация оказывается эффективной, независимо от чувствительности *H. pylori* к кларитромицину, если внутрижелудочный pH 6,0 фиксируется на протяжении, как минимум, 18–20 ч в сутки. На успешность эрадикации *H. pylori* влияет внутренняя среда желудка. Так, повышение pH выше 6 дает бактериям возможность перейти

в репликативное состояние, когда они становятся чувствительными к амоксициллину и кларитромицину. При таких же значениях pH отмечается наибольшая устойчивость (максимальный период полураспада) амоксициллина и кларитромицина, а эрадикация Hp отмечается практически обязательно, независимо от наличия резистентности к антибактериальным препаратам.

Выводы

Таким образом, эрадикационная эффективность четырехкомпонентной сопутствующей однонедельной безвисмутовой схемы, включающей эзомепразол, амок-

сциллин, кларитромицин и метронидазол составила 91,2%, что недостоверно превышает ($p > 0,05$) показатель, полученный при лечении эрадикационной схемой в контрольной группе с использованием пантопразола. Однонедельный прием препаратов значительно усиливает комплаенс и позволяет избежать большого количества нежелательных явлений и побочных эффектов, в результате которых, пациент вынужден прервать лечение. Сопутствующая четырехкомпонентная терапия позволяет обеспечить высокий процент эрадикации как за счет комбинации антимикробных препаратов, так и за счет эффективности подавления кислотности эзомепразол в качестве терапии первой линии.

ЛИТЕРАТУРА

- Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015;20:1–7.
- Correa P, Piazzuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13:2–9.
- Watari J, Chen N, Amenta PS, et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5461–5473.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66:6–30.
- Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150:1113–1114.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:212–239.
- Sheu BS, Wu MS, Chiu CT, et al. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter*. 2017;22: e12368.
- Mori H, Suzuki H. Role of acid suppression in acid-related diseases: proton pump inhibitor and potassium-competitive acid blocker. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25:6–14.
- Abadi ATB, Ierardi E. Vonoprazan and *Helicobacter pylori* treatment: a lesson from Japan or a limited geographic phenomenon? *Front Pharmacol*. 2019;10:316.
- Chuah SK, Liang CM, Lee CH, et al. A randomized control trial comparing 2 levofloxacin-containing second-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Medicine*. 2016;95: e3586.
- Yao CC, Kuo CM, Hsu CN, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication rates are significantly lower in patients with than those without type 2 diabetes mellitus. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1425–1431.
- Tai WC, Liang CM, Lee CH, et al. Seven-day nonbismuth containing quadruple therapy could achieve a grade “A” success rate for first-line *Helicobacter pylori* eradication. *Biomed Res Int*. 2015;2015:623732.
- Tai WC, Liang CM, Kuo CM, et al. 14-day esomeprazole-and amoxicillin-containing high dose dual therapy achieves high eradication rate in the first line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a Prospective Randomized Trial. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1718–1724.
- Tsay FW, Wu DC, Yu HC, et al. A randomized controlled trial shows that both 14- day hybrid and bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with moderate antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61.
- McNicholl A, Linares P, Nyssen O, Calvet X, Gisbert J. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:414–425.
- Wilder-Smith C, Lind T, Lundin C, Naucleer E, Nilsson-Pieschl C, Röhss K. Acid control with esomeprazole and lansoprazole: a comparative dose–response study. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:157–164.
- Graham DY, Lu H, Dore MP. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter*. 2019;24: e12554.
- Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, et al. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1129–1137.
- Chen L, He J, Wang L, et al. Efficacies of different proton pump inhibitor-based 14- day bismuth–furazolidone quadruple regimens for the initial eradication of *Helicobacter pylori* in the southeast coastal region of China: an open-label, randomized clinical trial. *Clin Exp Med*. 2018;18:569–576.
- Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(177–186): e3.