

УДК 616.342-002.44-02:579.835.12

Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* достаточной для заживления язв двенадцатиперстной кишки?

(Результаты открытого рандомизированного контролируемого проспективного исследования)

В.Д. Пасечников, О.Н. Минушкин, С.А. Алексеенко, С.М. Котелевец,
А.Н. Мостовов, С.З. Чуков, Л.В. Масловский, И.В. Зверьков, Д.В. Володин

(Ставропольская государственная медицинская академия, кафедра гастроэнтерологии Медицинского центра
Управления делами Президента РФ, Дальневосточный государственный медицинский университет)

Проведено мультицентровое исследование пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, инфицированных *Helicobacter pylori*. Все пациенты в течение недели получали эрадикационную терапию, включавшую омез по 20 мг 2 раза в день и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин по 500 мг 2 раза в день. По окончании недельного курса терапии пациентов рандомизировали на две группы: получавших омепразол по 20 мг 2 раза в день в течение последующих 2 нед и не получавших его. Результаты исследования свидетельствуют о том, что трехкомпонентная терапия независимо от последующего приема ингибиторов протонной помпы приводит к быстрому заживлению язв и высокому уровню эрадикации *H. pylori*.

Ключевые слова: язвенная болезнь, эрадикационная терапия, *H. pylori*.

Введение

Большинство клиницистов восприняло патогенетическую роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии хронического гастрита, язвенной болезни (ЯБ), рака и МАЛТ-лимфомы желудка, основываясь на высокой распространенности инфекции при этих заболеваниях, снижении частоты рецидивов и улучшении гистологической картины слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) после успешной эрадикации.

Тем не менее у части практикующих врачей и ученых-гастроэнтерологов остается некоторый скептицизм во взглядах на роль бактериального фактора в патогенезе ЯБ. В частности, несмотря на множество рандомизированных клини-

ческих исследований, показавших положительное влияние терапии на рецидивы ЯБ, остается предметом дискуссии влияние эрадикации *H. pylori* на заживление язвенных дефектов.

Комбинация омепразола с амоксициллином и кларитромицином (ОАК), назначаемая в течение одной недели, является референсным методом лечения из числа используемых схем эрадикации *H. pylori* [1]. После окончания этого недельного курса больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) в фазе обострения часто рекомендуют пролонгированную антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Существует точка зрения о целесообразности назначения ИПП длительностью до

3 нед после недельной эрадикации *H. pylori* в целях стимуляции заживления язвенных дефектов. Следует отметить, что такой точки зрения придерживаются часть врачей стран Европейского экономического сообщества и подавляющее число – Российской Федерации. На основании исследований высказано предположение, что эрадикация *H. pylori* без последующей пролонгации антисекреторной терапии приводит к заживлению большинства язвенных дефектов в ДПК [1, 5].

Цель настоящего исследования – проверка гипотезы о пригодности недельной трехкомпонентной терапии, направленной на эрадикацию *H. pylori*, без последующего назначения ИПП для лечения неосложненной ЯБДПК.

Материал и методы исследования

По дизайну исследование являлось мультицентровым рандомизированным открытым контролируемым и проспективным с двумя параллельными группами. Его провели в Москве, Хабаровске и Ставрополе в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден локальными независимыми этическими комитетами при учреждениях здравоохранения, являющимися базовыми для проведения клинических исследований. Все пациенты, включенные в исследование, подписали также протокол информированного согласия, утвержденный этими инстанциями.

Критерии включения больных в исследование: пациенты обоего пола, возраст 18–60 лет, наличие одной или двух активных дуоденальных язв диаметром 5–15 мм, инфицированных *H. pylori* (позитивные по результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования).

Критериями исключения являлись осложнения ЯБДПК (кровотечения, перфорации, стеноз), развившихся во время текущего обострения или в недавнем прошлом (в течение предыдущего месяца). Помимо этого в исследование не включали пациентов с сопутствующим эзофагитом или язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), верифицированных эндоскопическим исследованием, а также получавших эрадикационную терапию, включавшую ИПП и два антибиотика, в течение предыдущего месяца до начала текущего исследования.

Критериями исключения также были оперативные вмешательства на пищеводе, желудке или ДПК, аллергические реакции на препараты, включенные в эрадикационную терапию, прием аспирина или другого нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), беременность или лактация.

Дизайн исследования. Пациентам, включенным в исследование,

сначала проводили недельную эрадикационную терапию ОАК: омез (О) по 20 мг 2 раза в день, хиконцил (А) по 1000 мг 2 раза в день, фромилид (К) по 500 мг 2 раза в день. После этого больных рандомизировали на две группы:

1) получавших омепразол по 20 мг 2 раза в день (ОАК–омепразол-группа);

2) не получавших никаких дополнительных препаратов (ОАК-группа) в течение последующих 2 дополнительных недель.

Во время исследования запрещалась сопутствующая терапия другими антисекреторными препаратами, сукральфатом, мизопростолом, любыми НПВС, например аспирином. После недельного курса терапии пациентам разрешали принимать антациды (маалокс, магалфил) в случае сохранения боли и диспепсии.

Всем пациентам до начала терапии проводили эндоскопическое исследование со взятием биоптатов из тела желудка и антрального отдела. Повторную контрольную эндоскопию выполняли спустя 21 и 49 дней после начала лечения. Целью эндоскопий являлось установление частоты рубцевания язв в контрольный срок 4 нед (первое) и определение эрадикации *H. pylori* (второе).

Определение *H. pylori*-статуса.

H. pylori в биоптатах определяли двумя методами: морфологическим с окраской по Гимзе гистологических срезов и быстрым уреазным «Хелпил-тестом» (ООО «Синтана СМ», Россия). Эрадикацию *H. pylori* считали успешной на основе совпадения негативных результатов применения обоих методов через 6 нед после окончания терапии.

Оценка симптомов и безопасности терапии. Для оценки клинических показателей, регистрации нежелательных явлений или побочных эффектов использовали унифицированную карту пациента, разработанную для данного исследования. Симптомы определяли при включении больного в ис-

следование (базовые показатели), во время лечения (7-й день) и после его окончания (21-й день) в соответствии с 4-балльной шкалой Likert. Переносимость лекарств оценивали при каждом визите пациента.

Статистическая обработка и анализ. Результаты обрабатывали с помощью программы *Biostatistics 4.03* (USA), а показатели в исследуемых группах сравнивали на основе расчета 95% доверительного интервала для различий между уровнями эрадикации и заживления язвенных дефектов.

Анализ проводили с использованием двух методов: с учетом пациентов, завершивших протокол исследования (*per protocol* – РР), и всех пациентов, включенных в исследование (*intention-to-treat* – ИТТ).

При ИТТ-анализе результаты без оценки заживления или эрадикации расценивали как отрицательные. При РР-анализе заживления язвенных дефектов исключали пациентов без конечной оценки заживления или больных, у которых произошли нарушения протокола по разным причинам (прием аспирина или других НПВС, сопутствующий прием антисекреторных средств, комплаенс < 75%, заключительная эндоскопия спустя 7 дней после окончания курса терапии, продолжение лечения свыше 3 нед, осложнения ЯБ во время терапии, хирургическое лечение).

РР-анализ эрадикации (РР-эрадикация) исключал пациентов без конечной оценки *H. pylori*-статуса или с большими отклонениями от протокола (прием аспирина или другого НПВС, сопутствующее назначение антибиотиков или антисекреторных средств, комплаенс < 75%, осложнения ЯБ во время терапии, хирургическое лечение).

Результаты исследования

Популяция пациентов, включенных в исследование. В исследование вошли 92 пациента (ИТТ), полностью соответствовавших

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (ИТТ)

Показатель	Группа больных		P
	ОАК, n=45	ОАК-О, n=47	
Средний возраст больного, лет	47	40	0,81 (NS)
Мужчины, %	63,3	60,5	0,95 (NS)
Курящие, %	61,7	56,9	0,79 (NS)
Длительность язвенного анамнеза, лет:			
< 5, %	51,6	49,2	0,99 (NS)
> 5, %	49,4	50,6	0,96 (NS)
Частота обострений в год, %:			
0	35,1	37,3	0,99 (NS)
1	33,5	34,5	0,94 (NS)
2	25,2	23,1	0,99 (NS)
3	3,4	2,7	0,96 (NS)
4	0	1,2	NS
Осложнения в анамнезе, %:			
кровотечения	6,7	4,2	0,91 (NS)
перфорации	0	2,1	NS

Таблица 2. Частота эрадикации [n/n(%)] *H. pylori* у пациентов, включенных в исследование (ИТТ), и у больных, завершивших протокол исследования (РР), получавших терапию ОАК и ОАК-О

Метод исследования	Группа больных		95% доверительный интервал для разности	P
	ОАК	ОАК-О		
ИТТ	37/45 (82,2)	39/47 (84,2)	[-13,2; 16,2]	0,994
РР	37/41 (90,2)	39/42 (92,8)	[-15,1; 9,9]	0,996

критериям включения (60% мужчин, 40% женщин). После эрадикации больных рандомизировали в две группы (45 и 47 пациентов) в соответствии с дизайном исследования.

При анализе рандомизированных групп (ОАК и ОАК-О) не выявлено существенных различий между основными демографическими характеристиками пациентов (табл. 1).

В дальнейшем анализировали (РР) результаты, полученные у 41 (ОАК) и 42 (ОАК-О) пациентов, завершивших протокол исследования.

Эрадикация *H. pylori* наступила у 76 (82,6%) из 92 пациентов, включенных в исследование (ИТТ). У больных, завершивших протокол, эрадикация *H. pylori* наступила у 76 (91,6%) из 83. Эрадикация *H. pylori* в сравниваемых группах (ОАК и ОАК-О) достоверно не различалась как среди больных, завершивших протокол исследования (РР), так и среди пациентов, включенных в исследование – ИТТ (табл. 2).

Заживление язвенных дефектов. При контрольной эндоскопии

оказалось, что язвенные дефекты зажили у 42 (93,3%) из 45 больных, получавших терапию ОАК и включенных в исследование, а в группе ОАК-О – у 43 (91,5%) из 47. Различия между группами составили 1,8%, 95% доверительный интервал для разности значений [-9,4; 13,0], $p=0,927$. При РР-анализе заживление наступило у 40 (97,5%) из 41 больного (терапия ОАК), а в группе ОАК-О – у 41 (97,6%) из 42. Различия между группами – 0,1%, 95% доверительный интервал для разности значений [-6,83; 6,63], $p=0,49$.

В целом в общей группе при ИТТ-анализе язвы зарубцевались у 85 (92,4%) из 92 пациентов, при РР-анализе у 81 (97,6%) из 83. Различия между группами составили 3,4%, 95% доверительный интервал для разности значений [-11,9; 14,7], $p=0,241$.

Анализ заживления язвенных дефектов в зависимости от результатов эрадикации *H. pylori* не проводили в связи с незначительным количеством больных с отсутствием рубцевания в сравни-

ваемых группах.

Влияние терапии на динамику клинических симптомов. Благодаря применению обоих видов терапии быстро исчезли клинические проявления ЯБ без различий в сравниваемых группах. Боль купирована в обеих группах к 3-му дню у 79,6 и 80,4% больных (группы ОАК и ОАК-О) соответственно.

К 7-му дню терапии боль купирована практически у всех пациентов сравниваемых групп.

К окончанию исследования ни у одного больного в обеих группах не было выраженных или умеренных клинических проявлений болезни (симптомов диспепсии); у 17,7% (ОАК) и 19,1% (ОАК-О) имелись незначительные остаточные симптомы диспепсии.

Оценка безопасности назначаемой терапии. Во время терапии ОАК нежелательные явления отмечены у 31 (33,6%) из 92 пациентов, 5 (5,4%) из 92 пациентов досрочно прекратили терапию из-за побочных явлений.

У оставшейся части больных имелись транзиторные слабывыра-

женные проявления, купировавшие у подавляющего большинства самостоятельно вскоре после окончания курса терапии.

Обсуждение результатов исследования

Результаты нашего исследования показывают, что эрадикация *H. pylori* при назначении 7-дневной трехкомпонентной терапии, включающей омепразол по 20 мг дважды в сутки, амоксициллин по 1000 мг дважды в сутки и кларитромицин по 500 мг дважды в сутки без дополнительной кислотосупрессивной терапии, обеспечивает высокий уровень заживления неосложненных язв ДПК.

В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что эрадикация *H. pylori* вполне достаточна для заживления дуоденальных язв. Однако следует отметить, что эти утверждения основывались на результатах, полученных или при пролонгированной эрадикации (10–14 дней) [3, 8, 9, 14], или же при применении схем с коллоидным субцитратом висмута [13].

В отдельных исследованиях установлено, что недельная трехкомпонентная терапия без последующего назначения антисекреторных средств обеспечивает 80% уровень заживления дуоденальных язв, ассоциированных с *H. pylori* [4]. В другом исследовании со сходным дизайном получен 100% уровень заживления дуоденальных язв в течение 28 дней при высокой частоте эрадикации – 96% [7].

В рекомендациях консенсуса Маастрихт-2 указывается на отсутствие необходимости в дополнительной кислотосупрессивной терапии после эрадикационной терапии неосложненных дуоденальных язв (уровень доказатель-

ности 1) [10]. Такой подход обосновывался результатами рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, показавшего высокий уровень заживления (около 90%) неосложненных дуоденальных язв после эрадикации *H. pylori* [12]. Эрадикацию *H. pylori* проводили недельными трехкомпонентными схемами на основе двукратного приема: эзомепразола (20 мг) или омепразола (20 мг) в комбинации с амоксициллином (1000 мг) и кларитромицином (500 мг). Последующий за эрадикацией прием ИПП (эзомепразола или омепразола) не дал преимуществ перед плацебо при сравнении частоты заживления язвенных дефектов.

Наше исследование подтвердило высокий уровень эрадикации *H. pylori*, достигаемый при назначении комбинации омепразола с амоксициллином и кларитромицином. Так, высокий уровень эрадикации (85–90%) получен в нескольких рандомизированных исследованиях [1, 4, 10, 12].

В своем исследовании мы не смогли ответить на вопрос: одинаково ли заживление язв ДПК при эффективной и неэффективной эрадикации *H. pylori* в силу того, что имелось малое количество пациентов с незажившими дефектами слизистой оболочки в обеих группах?

В некоторых исследованиях показано, что эти различия несущественны [1, 4]. Тем не менее авторы отмечают тенденцию к более низкой частоте заживления у пациентов с ненаступившей эрадикацией *H. pylori* [1, 2]. Более того, частота заживления язв ДПК была выше у больных, у которых попытка эрадикации *H. pylori* была unsuccessful, чем у тех, которые получали плацебо [11]. Принимая во внимание приведенные факты, создается

впечатление, что терапевтический эффект трехкомпонентной недельной терапии существенно не зависит от успеха эрадикации *H. pylori*. Остается открытым вопрос о том, какой фактор трехкомпонентной терапии является определяющим в инициации заживления: высокие дозы ИПП, антибиотики или комбинация с антисекреторным препаратом?

Известно, что антисекреторная терапия уменьшает повреждение слизистой оболочки и стимулирует репаративные процессы. Антибиотики, элиминируя один из факторов патогенеза, также способствуют репаративным процессам даже при неуспешной эрадикации *H. pylori* за счет снижения плотности бактерий [8].

Выводы

1. Результаты нашего и других исследований, ставивших подобные цели и задачи, идентичны [1, 4, 6, 7].

2. Трехкомпонентная терапия на основе *омеза (омепразола)* по 20 мг 2 раза в день в комбинации с *амоксициллином* по 1000 мг 2 раза в день и *кларитромицином* по 500 мг 2 раза в день является высокоэффективной при неосложненном течении ЯБДПК. На фоне такого лечения быстро купируются основные клинические проявления болезни, у подавляющего большинства пациентов заживают язвы, достигается высокий уровень эрадикации *H. pylori*.

3. Исследование показало отсутствие различий между двумя методами терапии, что согласуется с рекомендациями Маастрихт-2 по лечению неосложненных дуоденальных язв, включающих эрадикацию *H. pylori*, без последующего назначения антисекреторных средств.

Список литературы

1. *Colin R.* For the Hepylog Investigator Study group CHU Charles Nicolle, Rouen,

France. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by anti-secretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial // *Aliment.*

Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1157–1162.

2. *Dupas J.L., Corallo J., Helbert T., Zaim M.* Acid suppression therapy is not

required after one-week anti-*Helicobacter pylori* triple therapy for duodenal ulcer healing // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2000. – Vol. 24. – P. 638–643.

3. Goh K.L., Navaratnam P., Peh S.C. et al. *Helicobacter pylori* eradication with short-term therapy leads to duodenal ulcer healing without the need for continued acid suppression therapy // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 421–423.

4. Harris A.W., Misiewicz J.J., Bardhan K.D. et al. and the Lansoprazole *Helicobacter* Study Group. Incidence of duodenal healing after 1 week of proton pump inhibitor triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 741–745.

5. Hassan C., De Francesco V., Zullo A. et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18. – P. 641–646.

6. Hosking S.W., Ling T.K., Chung S.C. et al. Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without anti-acid treat-

ment: randomized controlled trial // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343, N 8896. – P. 508–510.

7. Labenz J., Idstrom J.P., Tillenborg B. et al. One-week low-dose triple therapy for *Helicobacter pylori* is sufficient for relief from symptoms and healing of duodenal ulcers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11. – P. 89–93.

8. Lam S.K., Ching C.K., Lai K.C. et al. Does treatment of *Helicobacter pylori* with antibiotics alone heal duodenal ulcer? A randomized double blind placebo controlled study // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 43–48.

9. Louw J.A., van Rensburg C.J., Hanslo D. et al. Two-week course of pantoprazole combined with 1 week of amoxicillin and clarithromycin is effective in *Helicobacter pylori* eradication and duodenal ulcer healing // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 545–550.

10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. and The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht 2–2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. –

Vol. 16. – P. 167–180.

11. Poynard T., Pignon J.P. Treatments versus placebo // T. Poynard, J.P. Pignon eds. *Acute Treatment of Duodenal Ulcer: Analysis of 293 Randomized Clinical Trials.* Montrouge, France: John Libbey Eurotext. – 1989. – P. 29–57.

12. Tulassay Z., Kryszewski A., Dite P. et al. One-week treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 13, N 12. – P. 1457–1465.

13. Sung J.J.Y., Leung W.K., Ling T.K.W. et al. One-week use of bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*-related duodenal ulcer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 725–730.

14. Wurzer H., Rodrigo L., Stamler D. et al. Short-course therapy with amoxicillin–clarithromycin triple therapy for 10 days (ACT-10) eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer. ACT-10 Study Group // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11. – P. 943–952.