

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ОРНИСТАТ» В ЛЕЧЕНИИ ПЕПТИЧЕСКИХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*

**О.Я. Бабак**

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, антихеликобактерная терапия, «Орнистат».

Поиск новых и эффективных средств лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), продолжает оставаться в кругу прицельных интересов фармакологов и клиницистов. Это обусловлено в наибольшей степени развитием и ростом устойчивости у *H. pylori* к рекомендуемым Маастрихтским консенсусом 2-2000 антибактериальным препаратам [4—6, 13]. В современных условиях ни одна из существующих схем антихеликобактерной терапии не позволяет достигнуть 100% эрадикации данной бактерии [6, 13, 15]. Кроме того, определенный вклад вносят достаточно высокая стоимость лечения оригинальными препаратами, возникновение непереносимости или побочных эффектов, связанных со стандартной антихеликобактерной терапией [4, 6, 9].

Вместе с тем целевой точкой антихеликобактерной терапии является полная эрадикация бактерий. Многочисленными исследованиями было доказано, что успешная эрадикация *H. pylori* не только существенно снижает частоту рецидивов и осложнений язвенной болезни, но и предупреждает развитие атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевого канала, развитие рака желудка, особенно у больных с наследственной предрасположенностью [8—10]. В связи с этим эрадикационную терапию в некоторых случаях приходится повторять несколько раз, вплоть до получения желаемого результата. Как правило, лечение начинают с терапии первой линии (тройной терапии). В соответствии с Консенсусом 2-2000, наряду с ингибитором протонной помпы (ИПП) рекомендовано преимущественное использование кларитромицина и амоксициллина а не метронидазола ввиду критического уровня резистентности у *H. pylori* к последнему.

Именно терапия 1-й линии (тройная терапия) используется наиболее часто, поскольку основной контингент практикующего врача (около 80%) составляют пациенты с впервые выявленной язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, неосложненным течением, повышенной кислотообразующей функцией желудка, наличием синдрома рефлюкса, отсутствием ранее проводимой антихеликобактерной терапии, а также хроническим гастритом В [1, 2, 12, 14].

Схема лечения 1-й линии, включавшая ИПП, метронидазол и кларитромицин, была одной из первых,

эффективность которой имела высокий уровень доказательств и была рекомендована Маастрихтскими консенсусами 1996 и 2000 гг. [1, 2, 6, 13]. Данная комбинация основана на синергизме входящих в ее состав компонентов, она проста в использовании, имеет высокую экономическую целесообразность, низкое количество побочных действий [6, 13, 15]. К сожалению, эффективность этой схемы постоянно снижается, из-за увеличения количества штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу либо кларитромицину [1, 6, 10, 11].

Метаанализ 20 исследований, проведенных в США в 1993—1999 гг. с использованием метронидазола, кларитромицина и амоксициллина в качестве антимикробных средств с общим числом пациентов 3624, показал, что резистентность обнаруживается к метронидазолу у 36,9%, к кларитромицину у 10,1%, к амоксициллину у 1,4% выделенных штаммов [13]. В России и странах Европы к 2004 году количество штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу, достигло 60% [5, 7]. Поэтому выбор оптимальных эрадикационных схем лечения продолжает оставаться весьма актуальным [5, 7, 12, 14].

В качестве одного из вариантов решения данной проблемы предложен оригинальный комбинированный препарат «Орнистат» фармацевтической компании «Мири Хелскер Лимитед», включающий рабепразол (по 20 мг), кларитромицин (по 500 мг), орнидазол (по 500 мг).

Рабепразол и кларитромицин широко используются в стандартных схемах тройной антихеликобактерной терапии. Эффективность и безопасность данных препаратов подтверждена не только в многочисленных многоцентровых исследованиях, но и в метаанализах, Кокрановских обзорах [1, 5, 7, 10, 12].

Орнидазол предложен в качестве референтного препарата (метронидазола) и является производным нитроимидазолов. В отличие от метронидазола и тинидазола, орнидазол относится к препаратам нового поколения, особенностью которых является наличие активного радикала хлора, проникающего в микроорганизм путем активного и пассивного транспорта, вызывая его гибель [4—6]. Этот механизм действия не только обуславливает высокую антихеликобактерную эффективность препарата, но и тормозит развитие резистентности у бактерий. Высокая эффектив-

ность орнидазола также связана с отсутствием перекрестной чувствительности с метронидазолом, более высокой продолжительностью максимального действия, меньшим количеством побочных эффектов [1].

Данные о антихеликобактерной эффективности препарата «Орнистат» пока немногочисленны.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и переносимости комбинированного препарата «Орнистат» у больных с пептическими язвами желудка (ПЯЖ) и двенадцатиперстной кишки (ПЯДК), ассоциированными с *H. pylori*.

#### **Материалы и методы исследования**

В отделении гастроэнтерологии Института терапии им. Л.Т. Малой было обследовано 30 больных с ПЯЖ и ПЯДК, ассоциированной с *H. pylori*. Из них — 18 мужчин и 12 женщин, в возрасте от 21 до 58 лет, средний возраст — (35 ± 7,5) года. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 65 лет, наличие неосложненной пептической язвы, ассоциированной с *H. pylori* с локализацией в выходном отделе желудка или двенадцатиперстной кишке. Критерии исключения больных из исследования: осложненная язвенная болезнь, оперативные вмешательства по поводу язвенной болезни, кроме ушивания язвы, тяжелые декомпенсированные заболевания других органов и систем, беременность, лактация, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антисекреторных средств, препаратов висмута, антибиотиков, сукральфата и антацидов более 3 суток в неделю, в течение месяца, предшествующих включению в исследование. В исследовании не включали больных, которым ранее проводили антихеликобактерную эрадикационную терапию.

После получения согласия на участие в исследовании всем пациентам назначали комбинированный препарат «Орнистат». Каждый блистер препарата содержал по две таблетки 500 мг кларитромицина, две таблетки рабепразола 20 мг, и две таблетки орнидазола 500 мг.

Наблюдение за пациентами проводили в исходных условиях, через 7 суток и через 30 суток после окон-

чания лечения. Дизайн исследования больных представлен в табл. 1.

Анализ субъективных данных и результатов объективного обследования регистрировали по следующей схеме: жалобы (боль в надчревной области, «голодная» боль по ночам, изжога, отрыжка, запор); оценка выраженности признаков (0 — нет; 1 — незначительно выраженные; 2 — умеренно выраженные; 3 — значительно выраженные).

Результаты объективного осмотра (измерение ЧСС, АД; пальпация живота; осмотр кожи и видимых слизистых оболочек) оценивали ежедневно, регистрируя по схеме наблюдения и внося в индивидуальную регистрационную форму. Результаты лабораторных анализов (клинический и биохимический анализ крови) оценивали до лечения и на следующий день после его окончания (8-е сутки).

При эзофагогастродуоденоскопии брали 4—6 биоптатов (обязательно 2 — из антрального отдела и 2 — из тела желудка; по показаниям — 2 или более из краев язв) для оценки *H. pylori* статуса и состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Для выявления *H. pylori* использовали цитологический, гистологический и быстрый уреазный тесты, которые выполняли по общепринятым методикам. Больные считались инфицированными, если результаты не менее двух методов были положительными. Интерпретация результатов эндоскопического и гистологического исследования базировалась на критериях Сиднейской системы.

Лабораторные показатели больных сравнивали с аналогичными, полученными из образцов крови 18 здоровых людей. Анализ эффективности терапии проводили на основании сравнительной оценки данных, полученных до и после лечения. Данные, определяемые как критерии эффективности (уменьшение или исчезновение основных клинических признаков заболевания, заживление язвенного дефекта), оценивали так:

- *высокая эффективность* соответствовала клинической и эндоскопической ремиссии заболевания (отсутствие клинических симптомов заболевания, заживление язвенного дефекта, отсутствие гиперемии

Таблица 1. **Дизайн исследования больных**

Показатель	Первичный осмотр	1-я неделя лечения	5-я неделя после лечения
Анализ субъективных данных	+	ежедневно	+
Эндоскопическое исследование + тесты на наличие <i>H. pylori</i>	+	—	+
Клинический и биохимический анализ крови	+	+	+
Интрагастральная рН-метрия	+	+	—
Эрадикационная терапия	—	+	—
Дополнительное назначение ИПП после эрадикационной терапии	—	—	—

слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) при эндоскопическом обследовании);

- умеренная эффективность — наличие небольшого язвенного дефекта в стадию рубцевания при минимальных жалобах пациента;

- низкая эффективность — есть клинические симптомы заболевания, эндоскопически выявляются гиперемия, отек слизистой оболочки желудка, нет эпителизации язвенного дефекта стадии рубцевания при минимальных жалобах.

Переносимость лечения оценивали по следующей шкале: *хорошая* — не отмечались побочные эффекты; *удовлетворительная* — наблюдались незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата; *неудовлетворительная* — нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий.

Данные клинических и лабораторных исследований обрабатывали на компьютере «Pentium IV» с использованием пакета прикладных программ «Statistic 5a», методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента. Для оценки достоверности результатов был принят уровень значимости  $P \leq 0,05$ .

#### Методика лечения

Для увеличения времени пребывания лекарств в желудке и их адекватного распределения во всех его отделах, а также для уменьшения раздражения слизистой оболочки пищевода и желудка больные принимали антибактериальные препараты (кларитромицин и орнидазол) во время еды, а рабепразол — за 20—30 минут до еды с интервалом в 12 ч — в течение 7 дней лечения. Комплайенс оценивали при ежедневном осмотре пациента. Он считался адекватным, если за время лечения было принято 100% назначенных препаратов. Для улучшения комплаенса больных ознакомили с ролью *N. pylori* в развитии язвенной болезни и о влиянии эрадикации на течение заболевания. Для оценки динамики клинических симптомов и выявления побочных эффектов больной вел дневник наблюдения, в котором ежедневно фиксировал наличие и выраженность (в баллах) клини-

ческих проявлений заболевания, появление новых симптомов, которые могли быть расценены как побочные эффекты.

Если вновь появившийся симптом требовал дополнительного приема лекарственных средств или прекращения эрадикационной терапии, больного исключали из исследования. На период лечения пациентам рекомендовали прекратить прием алкоголя, отказаться от курения.

#### Результаты и их обсуждение

Динамика основных объективных данных и субъективных жалоб, наблюдавшихся у больных при назначении эрадикационной терапии, отражена в табл. 2. По окончании семидневного курса терапии большинство пациентов не предъявляли жалоб и не отмечали клинических проявлений заболевания. У небольшой части больных был запор.

Было выявлено, что антихеликобактерная терапия по предложенной схеме положительно влияла на динамику клинических симптомов у больных (табл. 2), что подтверждалось отсутствием жалоб и клинических проявлений заболевания у 29 (97,6%) больных в конце 7-дневного курса эрадикационной терапии.

Деятельность сердечно-сосудистой системы (АД, пульса и ЧСС) оставалась стабильной в течение всего курса лечения. Изменения цвета кожных покровов, появления высыпаний на ней не наблюдалось за весь период лечения.

Динамика значений pH свидетельствовала о повышении базальных уровней pH с  $1,3 \pm 0,6$ , до  $2,9 \pm 0,8$ . Очевидно, что нормализация базальных уровней pH, обусловленная приемом рабепразола, обеспечивала быстрое и эффективное устранение клинической симптоматики заболевания. Изучение показателей клинического и биохимического анализов крови как до, так и после лечения достоверных различий между пациентами не выявило ( $P > 0,05$ ).

Влияние исследуемой комбинированной терапии на заживление язвенного дефекта и состояние слизистой оболочки желудка и ДПК, частоту гастроэзофагеального рефлюкса в динамике наблюдения отражены в табл. 3.

Следует отметить, что при проведении контрольной видеоэндоскопии через 1 месяц после лечения у

Таблица 2. Динамика основных клинических симптомов у больных ( $X \pm m_x$ ), баллы

Жалобы	Первичный осмотр	1-я неделя лечения	5-я неделя после лечения
Боль в эпигастральной области	$2,8 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,4^*$	$0,1 \pm 0,0^*$
Ночная «голодная» боль	$2,1 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,4^*$	$0,0 \pm 0,0$
Изжога	$1,4 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,3^*$	$0,1 \pm 0,0$
Отрыжка	$1,6 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,3^*$	$0,0 \pm 0,0^*$
Запор	$2,1 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,4^*$	$1,7 \pm 0,4$

Примечание. \*  $P < 0,05$  — различия достоверны по сравнению с показателями до лечения.

**Таблиця 3. Показатели эндоскопии верхних отделов пищевого канала у больных ЯБЖ и ЯБДК в динамике наблюдения**

Патологические отклонения	До лечения		5-я неделя после лечения	
	n	%	n	%
Гиперемия слизистой оболочки желудка	30	100	7	23,3
Гиперемия луковицы ДПК	30	100	5	16,6
Язвенный дефект	30	100	1	3,3
Гастроэзофагеальный рефлюкс	13	43,3	4	13,3
Дуоденальный рефлюкс	12	40	6	20
Наличие <i>Helicobacter pylori</i>	30	100	3	13,4

большинства (77%) пациентов исчезли явления воспаления. У 23,3% симптомы воспаления сохранялись, однако как гиперемия, так и отек слизистых оболочек желудка и ДПК были значительно менее выраженными по сравнению с базальными условиями. Заживление язвенного дефекта наблюдались у 29 (97,6%) больных. Явления гастроэзофагеального рефлюкса, наблюдаемые у 13 (43,3%) больных до лечения, к концу 4-й недели наблюдения достоверно уменьшились и отмечались лишь у 4 (13,3%) больных.

Дуоденогастральный рефлюкс, который исходно наблюдался у 12 (40%) больных, после окончания курса эрадикационной терапии и в конце исследования был выявлен у 6 (20%), больных. Эффективность используемой антихеликобактерной терапии оценена как высокая у 22 (73,3%) больных и как хорошая — у 8 (26,6%). После семидневной терапии ни один из пациентов не нуждался в дополнительном назначении антисекреторных или других препаратов, способствующих заживлению язв. Использование орнидазола в составе антихеликобактерной терапии у данной группы больных позволило добиться эрадикации *H. pylori* в 87% случаев.

Эффективность препарата была оценена как высокая у 19 (66%) и умеренная — у 11 больных (34%) соответственно.

Также следует отметить, что больных, досрочно прекративших лечение по причине возникновения серьезных побочных эффектов либо отказавшихся от терапии в динамике исследования, в динамике наблюдения выявлено не было. Умеренно и незначительно выраженные побочные эффекты имели место у 5 (17%) больных и включали в себя: тошноту у 1 (3,4%) больного, кожную сыпь — 1 (3,4%), жидкий стул — 2 (6,8%) пациентов. Патологических изменений функций сердца, печени и почек не наблюдалось. Ухудшения состава периферической крови в динамике наблюдения не отмечено. Переносимость лечения была отмечена как хорошая и удовлетворительная в 17% и 83% соответственно.

Дополнительное положительное влияние на приверженность пациента лечению указывает то, что па-

циент каждый день принимал содержимое 1 блистера «Орнистата», при этом количество таблеток в одной упаковке строго рассчитано на курс лечения (7 дней), что повышает его экономическую доступность.

Таким образом, проведенная терапия с использованием комбинированного препарата «Орнистат» у пациентов с ПЯЖ и ПЯДК, ассоциированных с *H. pylori*, была весьма эффективной. После семидневного курса терапии отмечена положительная динамика основных клинических симптомов пептической язвы, уменьшение болевого и диспепсических синдромов, исчезновение объективных симптомов болезни (пальпаторной болезненности живота). У всех исследованных пациентов отмечены хорошее заживление язвенного дефекта, уменьшение воспаления в слизистой оболочке желудка и ДПК. Не выявлено ни одного случая серьезных побочных эффектов препаратов.

#### **Выводы**

1. Препарат «Орнистат», состоящий из рабепразола, кларитромицина и орнидазола в стандартных дозах является эффективным и безопасным при лечении больных с неосложненными пептическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *H. pylori*.

2. Применение «Орнистата» приводило к быстрому купированию клинических проявлений заболевания и наступлению эндоскопической ремиссии в обычные сроки.

3. Эффективность эрадикации в результате лечения «Орнистатом» составила 87%, что удовлетворяет требованиям антихеликобактерной терапии.

4. Орнидазол не вызывал тяжелых побочных эффектов, которые требовали отмены препарата, не оказывал влияния на показатели периферической крови и хорошо переносился больными.

Использование препарата «Орнистат» как альтернативного варианта тройной терапии 1-й линии открывает новые перспективы для антихеликобактерной терапии в лечении пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Фадеєнко Г.Д. Порівняльна ефективність потрійних схем антигелікобактерної терапії у хворих з виразкою дванадцятипалої кишки, асоційованою з резистентними штамами *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 1 (7).— С. 39—41.
2. Бабак О.Я. Нужна ли антигелікобактерная терапия при хронических гастритах и пептических язвах // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 3.— С. 9.
3. Васильев Ю.В. Фармакоэкономические аспекты 1-недельной эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Эксперим. и клин. гастроентерол.— 2002.— № 4.— С. 61—64.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Яковенко А.В. и др. Пилорический геликобактериоз: диагностика и лечение // Лечащий врач.— 2002.— № 6.— С. 3—9.
5. Кирина Н.В., Бодруг Н.И., Буторов И.В. Эффективность различных схем антигелікобактерной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Тер. архив.— 2004.— № 2, Т. 76.— С. 18—22.
6. Фадеєнко Г.Д. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам: современное состояние проблемы // Укр. мед. часопис.— 1999.— № 5.— С. 33—37.
7. Щербинина М.Б., Хасилев О.И. О влиянии предварительно проведенной кислотоснижающей терапии на частоту эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни // Лікарська справа.— 2004.— № 1.— С. 29—31.
8. Broutet N., Tchamgoue S., Pereira E. et al. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy — results of an individual data analysis of 2751 patients // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 17.— P. 99—109.
9. de Boer W.A., Tytgat G. Treatment of *Helicobacter pylori* infection // Br. Med. J.— 2000.— Vol. 320.— P. 31—34.
10. Ford A., Delaney B., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients // Cochrane. Database. Syst. Rev.— 2003.— Vol. 4.— CD003840.— ISSN: 1469—493X.
11. Graham D.Y., Osato M.S., Hoffman J. et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with. Metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2000.— Vol. 14.— P. 745—750.
12. Lassen A.T., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Eradication of *Helicobacter pylori* and use of antisecretory drugs — a population based study // Ugeskr. Laeger.— 2004.— Sep 20.— Vol. 166 (39).— P. 3405—3407.
13. Malfertheiner P., Megraud F., O Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht 2-2000 consensus report // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002.— Vol. 16.— P. 167—180.
14. van Rensburg O. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease // SADJ.— 2004.— Sep.— Vol. 59 (8).— P. 334—335.
15. Zhonghua Yi., Xue Za. Effects of different triple therapies on duodenal ulcer-associated *Helicobacter pylori* infection and a one-year follow-up study // Zhi 2004.— Vol. 84 (14).— P. 1161—1165.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ОРНІСТАТ» У ЛІКУВАННІ ПЕПТИЧНИХ ВИРАЗОК ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ HELICOBACTER PYLORI

**О.Я. Бабак**

Метою дослідження стала оцінка клінічної ефективності та переносимості антигелікобактерної терапії із застосуванням комбінованого препарату «Орністат» фармацевтичної компанії «Мілі Хелскер Лімітед» у пацієнтів з неускладненою пептичною виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori*. Кожен блистер препарату «Орністат» складається з 2 таблеток рабепразолу у дозі 20 мг, 2-х — кларитроміцину у дозі 500 мг, 2 таблеток орнідазолу — 500 мг. Дані складові застосовувалися хворими 2 рази на добу протягом 7 діб. Було обстежено 30 хворих: 18 чоловіків та 12 жінок. Застосування препарату «Орністат» було високоєфективним та безпечним, він швидко знешкодував клінічні прояви захворювання та ефективно зменшував активне запалення в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, сприяв загоюванню виразок у 100% та ерадикації — у 87%. Препарат не мав негативного впливу на показники периферійної, мав незначні побічні ефекти, добре переносився переважною більшістю хворих.

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ORNISTAT PREPARATION IN THE TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED PEPTIC STOMACH AND DUODENAL ULCERS

**О. Ya. Babak**

The aim of the study was to evaluate clinical effectiveness and tolerability of antihelicobacter therapy with the use of combined Ornistat preparation (manufacturer «Mili Healthcare Ltd.») in patients with non-complicated *Helicobacter pylori*-associated peptic stomach or duodenal ulcers. Each blister of Ornistat preparation consists from 2 tablets of rabeprazole in a dose of 20 mg, 2 tablets of clarithromycin in a dose of 500 mg, 2 tablets of ornidasole 500 mg. These combinations were used by patients in BID regimen during 7 days. 30 patients have been investigated: 18 men and 12 women. Ornistat administration was highly effective and safe, it rapidly eliminated clinical manifestations of the disease and effectively reduced active inflammations in gastric and duodenal mucosa, promoted ulcers healing in 100% and eradication — in 87% of patients. Preparation had no negative effects on the indices of peripheral, had minor side effects and was well tolerated by the majority of patients.