



Т.Л. Лапина

Московская медицинская академия
имени И.М. Сеченова

Две цели лечения язвенной болезни — заживление язвы и эрадикация *Helicobacter pylori**

Ключевые слова

Язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки,
эрадикация *H. pylori*, эзомепразол.

Язвенная болезнь (ЯБ) с локализацией язвенного дефекта в желудке и двенадцатиперстной кишке при обострении заболевания и в фазе ремиссии служит показанием к обязательному назначению лечения с целью эрадикации *Helicobacter pylori* [1]. Из стандартных схем, используемых с этой целью, в крупномасштабных клинических исследованиях наиболее изучена именно трехкомпонентная схема, состоящая из ингибитора протонной помпы (ИПП), кларитромицина, амоксициллина или метронидазола. Ее состав, дозы лекарственных средств и продолжительность лечения (7 или 14 дней) «отработаны» на практике для достижения стабильно высокого процента излечения инфекции, вызванной *H. pylori*. Успешная антихеликобактерная терапия приводит к продолжительной ремиссии язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). При сравнении больных после лечения с проведением эрадикационной терапии и без нее относительный риск рецидива ЯБДПК, согласно результатам систематического обзора 27 исследований (суммарное количество пациентов 2509), составил 0,2 (95 % ДИ 0,15–0,26), а относительный риск рецидива ЯБЖ, по результатам 11 исследований (1104 пациента), — 0,29 (95 % ДИ 0,20–0,42) [2].

Таким образом, эрадикация *H. pylori* решает ключевую задачу ведения больных ЯБ — предотвращение рецидива заболевания. Однако не менее важным для пациента является заживление

язвенного дефекта, так как этим определяется и его самочувствие, и психологический комфорт, и сроки нетрудоспособности, и возможность развития осложнений. Эффективность стандартной эрадикационной терапии в плане заживления язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки изучена в клинических исследованиях. Наиболее интересные и полные работы посвящены оценке эффективности стандартной тройной терапии на основе ИПП — эзомепразола, который представляет собой S-энантиомер (левый изомер) омепразола.

Цель обзора — продемонстрировать особенности проведения стандартной тройной эрадикационной терапии на основе эзомепразола при язвенной болезни в зависимости от локализации язвы.

Эзомепразол был синтезирован в середине 90-х годов прошлого века, когда стандарт качества лечения кислотозависимых заболеваний был уже достигнут благодаря применению классических ИПП, в первую очередь омепразола. Целью создания нового препарата данного класса было улучшение результатов кислотосупрессивной терапии, которого удалось достигнуть благодаря стереоселективным особенностям взаимодействия эзомепразола с цитохромом P450 в печени. В результате эзомепразол обладает большей биодоступностью, чем омепразол, следствием чего является более надежное подавление желудочной кислотной секреции, которое не зависит от индивидуальных особенностей лекарственного метаболизма у разных больных, принимающих ИПП [3].

* Российские Медицинские Вести, 2009, Т. 14, № 9.

Эзомепразол став доступним для клінічної практики в 2000 г. В цьому ж році під егідою Європейської групи по вивченню *Helicobacter pylori* відбулась Друга погоджувальна конференція по діагностиці і ліченню інфекції, викликуваної *H. pylori*, во многу визначивши нинішнє становище медичної практики по даній проблемі [4]. Во Другому Маастрихтському консенсусі запропоновано розглядати трьохкомпонентну схему лічення, що складається з ІППП (або ранітидин, висмута цитрат в стандартній дозі 2 рази в день), кларитромицину (по 500 мг 2 рази в день) і амоксициліну (по 1000 мг 2 рази в день) або метронідазолу (по 500 мг 2 рази в день), яку застосовують як мінімум 7 днів в якості терапії першої лінії. Таким чином, одночасне впровадження в практику нового ІППП езомепразолу і формування сучасної концепції лічення інфекції, викликуваної *H. pylori*, доповнили одне одного. Ефективність «Нексиума» (езомепразол виробництва фірми AstraZeneca, Великобританія) відносно ерадикації *H. pylori* вивчали саме в складі оптимальної трійної терапії, а результати його клінічних випробувань дозволили сформувати ряд положень Другого Маастрихтського консенсусу.

Перші крупномасштабні дослідження по вивченню езомепразолу в складі ерадикаційної терапії були проведені при ліченні ЯБДПК в фазу ремісії [5] і при загостренні захворювання [6].

S. Veldhuyzen van Zanten і співавт. [5] вивчали ефективність стандартної трійної терапії в подвійному слепому рандомізованому дослідженні, в якому прийняли участь больні з документально підтвердженою ЯБДПК і інфекцією, викликуваною *H. pylori*. В дослідження могли бути включені тільки пацієнти в фазі ремісії захворювання, наявність язви будь-якої локалізації було критерієм виключення з дослідження. Больні отримували стандартну одноне-

дельну трійну терапію, в яку включали антибіотики кларитромицин (по 500 мг 2 рази в день) і амоксицилін (по 1000 мг 2 рази в день), а в якості базисного ІППП пацієнти 1-ї групи (224) отримували езомепразол по 20 мг 2 рази в день, больні 2-ї групи (224) — омепразол по 20 мг 2 рази в день. Частота ерадикації *H. pylori* в 1-ї групі склала 90 % (intention-to-treat; 95 % ДІ 85–94 %) і 91 % (per protocol; 95 % ДІ), во 2-ї — відповідно 88 % (82–92 %) і 91 % (86–95 %). Статистично достовірних відмінностей між цими групами не виявлено [5].

Z. Tulassay і співавт. [6] також порівнювали ефективність трійної терапії на основі езомепразолу і омепразолу, но вибір пацієнтів з ЯБДПК в стадії загострення дозволив отримати цікаві результати і зробити новаторські висновки. Метою даної роботи було встановити, достатньо ли 7-денний курс ерадикаційної терапії не тільки для ліквідації інфекції, но і для заживлення язви. В обох групах вдалося підтвердити високу ефективність трійної терапії в ерадикації *H. pylori* (статистичні відмінності недостовірні). Неочікувано виявились дані про заживлення язви по результатам езофагогастроскопії (ЕГДС): заживлення язви було однаковою, без статистичних відмінностей при призначенні езомепразолу в складі трійної терапії лише на 1 нед і при застосуванні омепразолу в течение 4 нед (7 днів в складі трійної терапії і 21 день в якості монотерапії) (табл. 1).

Незалежно від того, проводили в подальшому антисекреторну монотерапію або ні, в обох групах вдалося усунути найважливіший симптом загострення ЯБДПК — біль в епігастральній області (рисунки).

Іменно це дослідження, цитоване в остаточному доповіді Другого Маастрихтського консенсусу, послужило основою для висновку експертів про те, що при неосложненої

Таблиця 1. Результати стандартної однеденної трійної терапії при ЯБДПК [6]

Режим лічення	Ерадикація <i>H. pylori</i> , %		Заживлення язви, %	
	Intention-to-treat (95 % ДІ)	Per protocol (95 % ДІ)	Intention-to-treat (95 % ДІ)	Per protocol (95 % ДІ)
7 днів: езомепразол по 40 мг/сут + кларитромицин по 1000 мг/сут + амоксицилін по 2000 мг/сут	86 (81–90)	89 (84–93)	91 (87–95)	94 (90–97)
21 день: плацебо				
7 днів: омепразол по 40 мг/сут + кларитромицин по 1000 мг/сут + амоксицилін по 2000 мг/сут	88 (83–92)	90 (85–93)	92 (88–95)	96 (92–98)
21 день: омепразол по 20 мг/сут				

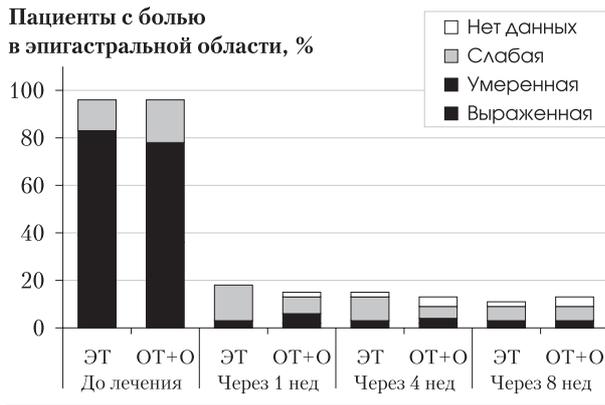


Рисунок. **Купирование боли при обострении язвенной болезни при проведении однедельной тройной эрадикационной терапии *H. pylori* [6]:** ЭТ — эзомепразол: тройная терапия без дальнейшей монотерапии; ОТ + О — эзомепразол: тройная терапия + 3 нед монотерапии

ЯБДПК после курса эрадикационной терапии нет необходимости продолжать антисекреторную монотерапию [4]. Таким образом, благодаря применению эзомепразола впервые было показано, что при ЯБДПК с помощью лечения, направленного одновременно на уничтожение *H. pylori* и подавление кислотной продукции, всего за 7 дней можно добиться заживления язвы.

Недавно были опубликованы результаты исследования, дизайн которого аналогичен дизайну исследования, выполненного Z. Tulassay и соавт. [6]. Оно представляет интерес не только благодаря своей новизне, но и в связи с тем, что проведено в странах с высокой распространенностью инфекции, вызываемой *H. pylori*. В странах Западной Европы и США эпидемиологическая ситуация, обусловленная этой инфекцией, более благоприятная, чем, например, в России, для которой характерно наличие *H. pylori* практически у 80 % населения, включая детей, поэтому для нас особенно важны результаты исследований,

проведенных в странах, в которых зарегистрирована высокая распространенность *H. pylori*. Мультицентровое исследование I.M. Subei и соавт. [7] выполнено в 17 странах Африки, Ближнего Востока, Центральной и Южной Америки. 382 пациента с ЯБДПК в стадии обострения были распределены на две группы в зависимости от проведенного лечения: больные 1-й группы получали стандартную однедельную тройную терапию с эзомепразолом (по 20 мг 2 раза в сутки), а затем плацебо в течение 3 нед, пациенты 2-й группы — тройную терапию с омепразолом (по 20 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней, а затем омепразол (по 20 мг/сут) в течение 3 нед (табл. 2).

I.M. Subei и соавт. [7] также подтвердили высокую эффективность стандартной однедельной тройной терапии, позволяющей добиться эрадикации *H. pylori* и заживления неосложненной язвы ДПК. Этот вывод уже гораздо более благоприятно воспринимается медицинской общественностью не только после Второго Маастрихтского консенсуса, но и после метаанализа, проведенного J.P. Gisbert и J.M. Pajares [8]. Они на большом статистическом материале показали достоверное заживление неосложненной язвы ДПК после проведения 7-дневной тройной терапии на основе ИПП и еще раз подтвердили отсутствие необходимости в назначении антисекреторных препаратов после подобного лечения. Такой подход представляется экономически обоснованным (так как исключает заведомо нецелесообразное применение лекарственных средств) и удобным для большинства больных с ЯБДПК, как правило, трудоспособных мужчин и женщин молодого возраста.

Однако такое уменьшение продолжительности лечения не может быть применено во всех без исключения случаях обострения ЯБДПК.

Таблица 2. **Результаты стандартной однедельной тройной терапии при ЯБДПК в странах с высокой частотой развития инфекции, вызываемой *H. pylori* [7]**

Режим лечения	Эрадикация <i>H. pylori</i> , %		Заживление язвы на 4-ю/8-ю неделю, %	
	Intention-to-treat (95 % ДИ)	Per protocol (95 % ДИ)	Intention-to-treat*	Per protocol*
7 дней: эзомепразол по 40 мг/сут + кларитромицин по 1000 мг/сут + амоксициллин по 2000 мг/сут	74,7 (67,9–80,8)	84,0 (76,4–89,9)	73,7/86,6	76,7/92,0
21 день: плацебо				
7 дней: омепразол по 40 мг/сут + кларитромицин по 1000 мг/сут + амоксициллин по 2000 мг/сут	78,7 (72,2–84,3)	86,2 (79,0–91,6)	76,1/88,3	81,3/94,0
21 день: омепразол по 20 мг/сут				

Примечание. Статистически значимых различий между группами не выявлено. 95 % ДИ в источнике цитирования в цифровом виде не представлен.

Следует рассматривать необходимость проведения антисекреторной терапии после курса эрадикации *H. pylori* у больных, имеющих сопутствующие заболевания, например, сахарный диабет и болезни печени. При тяжелом течении ЯБДПК с наличием осложнений в анамнезе или при осложненном течении этого обострения также потребуется пролонгированная антисекреторная терапия. Естественно, что любые тяжелые заболевания, осложненное течение ЯБ, оперативные вмешательства в анамнезе были критериями исключения из всех описанных исследований. Таким образом, становится очевидным, что существуют категории больных ЯБДПК, которым необходимо продолжение антисекреторного лечения после курса антихеликобактерной терапии.

Известно, что при локализации язвы в желудке для репарации требуется больше времени, чем при локализации ее в луковице ДПК. Каковы современные подходы к ведению больных при обострении ЯБЖ? В 2008 г. опубликованы результаты исследования, проведенного Z. Tulassay и соавт., которое дает конкретный ответ на поставленный вопрос. Мультицентровое исследование проводили в 9 странах (Болгария, Венгрия, Германия, Польша, Румыния, Словакия, Чехия, Гонконг и Филиппины). В исследование был включен 401 пациент с эндоскопически подтвержденной язвой тела желудка: допускалось наличие 1 или 2 язв определенного размера. Наличие открытых препилорических и пилорических язв, а также язв ДПК служило критерием исключения из исследования.

Больные были «случайно» распределены в три группы в зависимости от проводимого лечения: стандартная тройная терапия на основе эзомепразола в течение 7 дней, затем плацебо вместо антисекреторного средства в течение 3 нед; стандартная тройная терапия на основе эзомепразола

в течение 7 дней, затем эзомепразол по 20 мг/сут в течение 3 нед; эзомепразол по 40 мг/сут и плацебо вместо антибиотиков в течение 7 дней, затем эзомепразол по 20 мг/сут в течение 3 нед. В качестве критериев эффективности использовали эрадикацию *H. pylori*, заживление язвы и частоту рецидивов заболевания в течение 1 года.

Стандартная тройная терапия на основе эзомепразола (с проведением в дальнейшем монотерапии и без нее) продемонстрировала высокую эффективность в плане устранения инфекции, вызванной *H. pylori* (табл. 3). Ремиссия ЯБЖ в течение 12 мес наблюдения была констатирована у 86,8–90,3 % больных, которым проведена тройная терапия, и у 74,2 % больных, которых лечили только эзомепразолом ($p = 0,0005$).

Заживление язвы тела желудка, установленное при контрольной ЭГДС, через 4 нед отмечено у 81,7–84,7 % больных, которые получали дополнительный курс монотерапии эзомепразолом, и лишь у 63,9 % больных, получавших плацебо после курса эрадикации *H. pylori*. Согласно протоколу исследования, пациентам, у которых при контрольной ЭГДС обнаруживали язвенный дефект, назначали дополнительный курс терапии эзомепразолом по 20 мг/сут на 4 нед, что привело к рубцеванию язвы практически у всех больных (см. табл. 3). Таким образом, была доказана клиническая значимость продолжения антисекреторной монотерапии эзомепразолом после 7-дневной антихеликобактерной терапии для заживления язвы тела желудка в отличие от язвы ДПК. В качестве основного фактора, определяющего продолжительность заживления язвы, авторы продемонстрировали значение размера язвенного дефекта. Так, при наличии язвы размером менее 1 см (согласно критериям включения — не менее 5 мм) заживление констатировано у 80 % (95 % ДИ 69–88 %) больных, которым сначала прово-

Таблица 3. Результаты стандартной однедельной тройной терапии при обострении ЯБЖ [9]

Режим лечения	Эрадикация <i>H. pylori</i> , %		Заживление язвы*, %	
	Intention-to-treat (95 % ДИ)	Per protocol (95 % ДИ)	На 4-ю неделю	На 8-ю неделю
7 дней: эзомепразол по 40 мг/сут + кларитромицин по 1000 мг/сут + амоксициллин по 2000 мг/сут	76,7 (68,6–83,6)	82,0 (73,6–88,6)	63,9 (55,5–72,5)	89,5 (83,9–95,1)
21 день: плацебо				
7 дней: эзомепразол по 40 мг/сут + кларитромицин по 1000 мг/сут + амоксициллин по 2000 мг/сут	82,4 (74,8–88,5)	86,4 (78,5–92,2)	81,7 (74,7–88,7)	96,2 (92,5–99,9)
21 день: эзомепразол по 20 мг/сут				
7 дней: эзомепразол по 40 мг/сут + плацебо	9,5 (5,1–15,7)	10,5 (5,7–17,3)	84,7 (78,3–91,1)	92,7 (88,0–97,4)
21 день: эзомепразол по 20 мг/сут				

Примечание. В источнике цитирования не уточнено, это показатели intention-to-treat или per protocol.

Таблиця 4. Результати великих (100 хворих і більше в кожній групі порівняння) рандомізованих контрольованих досліджень по вивченню ефективності езомепразолу для ерадикації *H. pylori* [11 з змінами]

Автори публікації, рік	Схема ерадикаційної терапії	Частота ерадикації <i>H. pylori</i> per protocol, %
J.P. Gisbert et al., 2005	ESO 20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів)	84
	ESO 40 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів)	85
	ESO20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (10 днів)	88
P.I. Hsu et al., 2005	ESO 40 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів)	97
	PAN 40 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів)	84
P.I. Hsu et al., 2007	ESO 40 od + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів)	93
	ESO 40 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів)	95
L. Laine et al., 2000	ESO 40 od + CLA 500 + AMC 1000 bid (10 днів)	84
I.M. Subei et al., 2007	ESO 20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів) + PL	84
	OME 20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів) + OME 20	86
Z. Tulassay et al., 2001	ESO 20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів) + PL	89
	OME 20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів) + OME 20	90
Z. Tulassay et al., 2008	ESO 20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів) + PL	82
	ESO 20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів) + ESO 20	86
S. Veidhuyzen van Zanlen et al., 2003	ESO 20 + CLA 250 + MET 500 bid (7 днів)	80
	OME 20 + CLA 250 + MET 500 bid (7 днів)	75
S. Veidhuyzen van Zanten et al., 2000	ESO 20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів)	91
	OME 20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів)	91
I.C. Wu et al., 2007	ESO 40 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів)	89
	RAB 20 + CLA 500 + AMC 1000 bid (7 днів)	90

Примечание. ESO — эзомепразол; CLA — кларитромицин; AMC — амоксициллин; MET — метронидазол; OME — омепразол; RAB — рабепразол; PAN — пантопразол; PL — плацебо.

дили трійну терапію, а потім призначали плацебо, у 86 % (77–93 %) хворих, которым після проведення трійної терапії призначали езомепразол, у 90 % (82–96 %) хворих, лічених езомепразолом. При наявності язви розміром більше 1 см (згідно критеріям включення — не більше 2 см) заживлення констатовано всього у 52 % (95 % ДІ 37–67 %) хворих, получавших після трійної терапії плацебо, а в групах хворих, которым проводили пролонговану антисекреторну терапію, — у 80 % (65–91 %) і 80 % (67–90 %) відповідно [10].

К. McKeage і соавт. [11] в обзорній роботі проаналізували результати опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень по вивченню ефективності езомепразолу при ліченні інфекції, вызваної *H. pylori* (табл. 4).

Использование эзомепразолу в качестве основы стандартной эрадикационной терапии позволяет добиваться стабильно высокого процента уничтожения *H. pylori* в разных популяциях в различных регионах мира, что имеет принципиальное значение для заживления язвы и значительного снижения частоты рецидивов язвенной болезни.

Список литературы

- Maifertemer P, Megraud F, O'Morain C. et al. Current concept in the management of Helicobacter pylori infection: the Maasticht III Consensus Report // Gut.— 2007.— 56.— P. 772–781.
- Ford A.C., Delmey B.C., Forinan D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients // Cochrane Database of Systematic Reviews 2006. Is. 2. Art. No: CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.
- Abelo A., Andersson T.B., Bredberg U. et al. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole // Drug Metab. Dispos.— 2000.— 28, is. 1.— P. 58–64.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concept in the management of Helicobacter pylori infection — the Maasticht 2 — 2000 Consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002.— 16.— P. 167–180.
- Veldhuyzen van Zanten S., Lauritsen K., Delchier J.C. et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2000.— 14.— P. 1605–1611.
- Tulassay Z., Kryszewski A., Dite P. et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2001.— 13 (12).— P. 1457–1465.
- Subei I.M., Cardona H.J., Bachelet E. et al. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in Helicobacter pylori-positive patients // Dig. Dis. Sci.— 2007.— 52.— P. 1505–1512.
- Gisbert J.P., Pajares J.M. Systematic review and metaanalysis: Is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient

- to heal peptic ulcer? // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— 21.— P. 795—1804.
9. Tulassay Z., Stolte M., Sjolundc M. et al. Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— 20.— P. 526—536.
 10. Tulassy Z., Nagy P., Gottlow M., Malferteiner P. Factors influencing gastric ulcer healing in *Helicobacter pylori*-positive patients // *Gut.*— 2008.— 57, suppl. 11.— P. A28.
 11. McKeage K., Black S., Croxtall J.D. et al. Esomeprazole. A review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults // *Drugs.*— 2008.— 68 (11).— P. 1571—1607.

Т.Л. Лапіна

Дві мети лікування виразкової хвороби — загоєння виразки та ерадикація *Helicobacter pylori*

Мета огляду — продемонструвати особливості проведення стандартної потрійної ерадикаційної терапії на основі езомепразолу при виразковій хворобі залежно від локалізації виразки. Стандартна потрійна 7-денна ерадикаційна терапія на основі езомепразолу дає змогу досягти ерадикації *H. pylori* в 90 % випадків за будь-якої локалізації виразки. При загостренні неускладненої виразкової хвороби дванадцятипалої кишки для загоєння виразки не потрібно проведення монотерапії інгібітором протонної помпи додатково до однотижневого ерадикаційного курсу. При загостренні виразкової хвороби шлунка після закінчення ерадикаційної терапії доцільно продовжити антисекреторну терапію інгібітором протонної помпи впродовж ще 3 тиж, що забезпечує загоєння виразки більше ніж у 90 % випадків. Застосування езомепразолу як основи схеми стандартної ерадикаційної терапії дає змогу ліквідувати цю інфекцію, досягти загоєння виразки і значного зниження частоти рецидивів виразкової хвороби.

T.L. Lapina

Two goals of treatment of peptic ulcer – healing of ulcer and *Helicobacter pylori* eradication

The aim of review — to show features of standard triple eradication therapy on the basis of esomeprazole at peptic ulcer in relation to localization of ulcer. Standard triple 7-days eradication therapy on the basis of esomeprazole allows to achieve eradication of *H. pylori* 90 % of cases at any localization of ulcer. At relapse of uncomplicated peptic ulcer of duodenum no monotherapy by proton pump inhibitor in addition to one-week eradication course is required for healing of ulcer. At relapse of peptic ulcer of the stomach after the termination of eradication treatment it is recommended to continue antisecretory therapy by proton pump inhibitor for 3 wks more, that provides healing of ulcer in over 90 % of the cases. Application of esomeprazole as basis of standard eradication therapy allows to liquidate this infection, to achieve healing of ulcer and significantly decrease rate of peptic ulcer relapses.