

М.М. КАРИМОВ, д.м.н., профессор, З.З. СААТОВ, м.н.с.
Отделение патологии органов пищеварения РСНПЦТ и МР МЗ РУз, Ташкент

ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИ ЛЕЧЕНИИ НР-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Последние десятилетия XX века радикально изменили концепцию патогенеза НР-ассоциированных заболеваний желудка – хронического гастрита (ХГ) типа В и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) – и ее лечения благодаря внедрению мощных антисекреторных препаратов и эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* (НР) [1, 2]. Скорее всего ближайшее будущее даст нам дальнейшее развитие наиболее успешных терапевтических методов, предложенных в XX в. [3, 4].

Ключевые слова: НР-ассоциированные заболевания желудка, хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикационная терапия (ЭТ), Экозитрин®

Согласно итоговому документу Маастрихтского соглашения–2, ЯБ является основным показанием к антихеликобактерной терапии независимо от фазы заболевания. Перечисленные показания противоречат принципам рациональной антибиотикотерапии. Одновременное применение двух и более антибактериальных препаратов не может не влиять на микробиоценоз кишечника, особенно если он исходно нарушен, что имеет место у подавляющего большинства гастроэнтерологических больных [5]. Необходимый критерий эффективности используемых схем ЭТ, согласно Маастрихтским соглашениям, – степень эрадикации не менее 80,0%. Если в начале использования стандартной «тройной» ЭТ с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) в удвоенных дозах, амоксицилина и кларитромицина в течение 7 дней это отвечало предъявляемым требованиям, то с течением времени (менее 5 лет) эффективность этой схемы лечения повсеместно стала снижаться до 65–75% [4, 6, 7]. В качестве причин рассматриваются резистентность НР к антибактериальным препаратам, невыполнение больными рекомендаций по лечению, развитие побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков, проявляющихся нарушениями функции ЖКТ и ухудшающих выполнение больными рекомендаций по лечению. Это, в свою очередь, обусловило разработку схем лечения с удлинением сроков ЭТ до 10–14 дней, а также второй и резервных линий [8]. Задачами ЭТ являются не только уменьшение клинических проявлений и предотвращение рецидива заболевания, но и избежание осложнений со стороны ЖКТ.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка эрадикационной эффективности представителя макролидов – Экозитрин® (АВВА РУС) (кларитромицин + лактулоза) в комплексе антихеликобактерной

терапии больных НР-ассоциированными заболеваниями желудка (ХГ и ЯБДПК).

Экозитрин® относится к новой современной группе лекарственных средств – эокантибиотикам и представляет собой инновационную фармкомпозицию, состоящую из традиционного антибиотика в стандартной дозировке и эффективного пребиотика – лактулозы в форме ангидро. Для производства эокантибиотиков используется не обычная лактулоза, а лактулоза в усовершенствованной, высокотехнологичной форме – ангидро. Лактулоза ангидро принципиально отличается от обычной лактулозы, входящей в состав других лекарственных препаратов, высочайшей степенью очистки. Обычная лактулоза применяется в фармацевтике в форме 65%-ного сиропа и содержит значительное (порядка 35%) количество примесей. В отличие от нее лактулоза ангидро содержит 97–99% чистой лактулозы, а количество примесей в ней суммарно не превышает 3%. Соотношение компонентов в эокантибиотике обеспечивает доставку в кишечник пребиотических доз лактулозы ангидро, стимулирующих рост и размножение основных компонентов нормальной микрофлоры – бифидобактерий и лактобацилл. Таким образом, этот дисахарид нормализует баланс и восстанавливает функции нормальной микрофлоры, являясь бифидо- и лактогенным пребиотиком, для которых лактулоза служит питательным субстратом, что приводит к увеличению их биомассы. Испытания на здоровых добровольцах показали, что на фоне приема пребиотических доз лактулозы плотность популяций бифидобактерий увеличивается в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем.

ОБОСНОВАНИЕ

Начиная с первого Маастрихтского консенсуса, основа лечения ЯБ базируется на ЭТ с использованием ИПП и антихеликобактерных препаратов. Более чем 25-летний опыт применения ЭТ при ЯБДПК (Маастрихтские консенсусы I, II, III и, наконец, IV в 2011 г.) показал высокую эффективность кларитромицина в комплексе ЭТ. Это связано не только с высокой

антихеликобактерной эффективностью препарата, но и с тем, что кларитромицин может разрушать бактериальную пленку на поверхности слизистой оболочки желудка, продуцируемой НР. В препарате Экозитрин® представлена инновационная технология: комбинация 500 мг кларитромицина и 600 мг лактулозы, пребиотика, способствующего снижению резистентности НР к антибактериальным препаратам и профилактике дисбиотических изменений в кишечнике в процессе ЭТ.

ВИД ИСПЫТАНИЙ

Постмаркетинговое открытое нерандомизированное контролируемое исследование. Обследовано 40 больных от 18 до 54 лет (28 мужчин и 12 женщин, средний возраст $34,5 \pm 4,3$ года) с верифицированным диагнозом НР ассоциированный ХГ типа В и ЯБДПК в стадии обострения. Методом случайной выборки больные распределены на две сопоставимые по полу, возрасту и особенностям клинического течения заболевания репрезентативные группы. Первая основная группа больных в качестве кларитромицина принимала Экозитрин® (АВВА РУС) в комплексе с ИПП в удвоенной дозе и амоксицилином в дозировке 2,0 г в сутки. Контрольная вторая группа пациентов принимала ИПП в удвоенной дозе, амоксициллин 2,0 г в сутки, кларитромицин 1,0 г в сутки в течение 10 дней. Далее пациенты принимали ИПП в течение 32 дней (общий курс лечения 6 нед.).

Антисекреторную эффективность препаратов оценивали топографической рН-метрией с использованием стеклянносурьмяных зондов и их регистрацией в микропроцессорном ацидогастрометре «АГМ-03» (рН – отрицательный логарифм активности ионов водорода (характеризует кислотно-щелочной баланс). Диагностику и оценку эрадикации НР, согласно Маастрихтским консенсусам III и IV, проводили двумя независимыми прямыми и непрямыми методами. Прямой метод диагностики НР заключался в определении НР в биоптатах быстрым уреазным «Хелпил» тестом (АМА, С.-Петербург). Непрямой метод диагностики НР проводили неинвазивным дыхательным тестом «Хелик» (С.-Петербург). Исследования проводили до начала лечения и через 2 нед. после окончания курса ЭТ. Содержание в желудочном соке секреторного иммуноглобулина А проводили методом радиальной иммунодиффузии. Полученные результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета статистических программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных с ХГ при эндоскопии отмечалась картина антрального гастрита с картиной субатрофического и атрофического гастрита. При эндоскопическом исследовании больных ЯБДПК выявлено, что у пациентов основной и контрольной групп болезнь была в стадии обострения, что выражалось гиперемией слизистой оболочки желудка и одиночным или двумя язвенными дефектами.

Топографическая трансэндоскопическая рН-метрия больных с ХГ и ЯБДПК показала явления гиперацидности желу-

Таблица 1. Сравнительная динамика показателей рН в контрольных точках у больных ХГ и ЯБДПК

Локализация точек измерения	Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
«Озерцо»	$1,1 \pm 0,05$	$4,5 \pm 0,06^*$	$1,05 \pm 0,05^*$	$4,6 \pm 0,07^*$
Свод желудка	$1,0 \pm 0,06$	$4,2 \pm 0,08^*$	$0,9 \pm 0,04^*$	$4,3 \pm 0,08^*$
Тело желудка, задняя стенка	$0,9 \pm 0,05$	$4,4 \pm 0,07^*$	$1,0 \pm 0,08^*$	$4,2 \pm 0,07^*$
Тело желудка, передняя стенка	$0,8 \pm 0,06$	$4,6 \pm 0,07^*$	$0,7 \pm 0,07^*$	$4,2 \pm 0,08^*$
Антральный отдел, малая кривизна	$1,6 \pm 0,08^*$	$6,6 \pm 0,06^*$	$1,5 \pm 0,07^*$	$5,9 \pm 0,05^*$
Антральный отдел, большая кривизна	$1,3 \pm 0,07^*$	$6,7 \pm 0,07^*$	$1,2 \pm 0,06^*$	$6,5 \pm 0,07^*$
Луковица ДПК, передняя стенка	$4,2 \pm 0,6^*$	$6,9 \pm 0,4^*$	$4,1 \pm 0,4^*$	$6,7 \pm 0,4^*$

*Разница достоверна по отношению показателей до и после лечения ($p < 0,05$)

дочного сока (табл. 1), т. к. снижался показатель рН в зоне активного кислотообразования (передняя и задняя стенка тела желудка и «озерцо» ниже 2,0). В зоне кислотонейтрализации в антральном отделе желудка значения рН также были достоверно снижены по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц. У больных показатель нарушения кислотонейтрализации, состоящий из разницы значений рН тела желудка и антрального отдела желудка, был значительно меньше при язвенной патологии по сравнению с контрольной группой (0,3 при ХГ и ЯБДПК и 4,5 в контрольной группе). То есть при НР-ассоциированных заболеваниях желудка отмечены суб- и декомпенсированные нарушения процесса нейтрализации соляной кислоты в желудочном соке. При этом ощелачивающую функцию антрального отдела считали сохраненной при $pH > 5$ в средней трети антрального отдела. Анализ данных по изучению динамики течения ХГ и ЯБДПК в результате применения стандартной тройной терапии и комбинации ЭТ с Экозитрином показал, что в обеих группах в течение первой недели лечения симптомы были купированы. Контрольные исследования рН-метрических показателей желудочного сока в динамике проводили через 6 нед. после начала лечения во время повторной процедуры эзофагогастродуоденоскопии (табл. 1). В указанные сроки в обеих группах наблюдения были достигнуты достоверные сдвиги в средних значениях рН желудочного сока. Это выразилось прежде всего повышением показателя рН в зоне активного кислотообразования («озерцо», свод желудка, передняя и задняя стенки тела желудка) до оптимальных значений (в среднем 4,0). Эти повышения значений рН в желудочном соке были в примерно одинаковой степени представлены в основной и в контрольной группах больных ЯБДПК. рН-метрия зон активной кислотонейтрализации после курса лечения показали некоторые достоверные различия. В данной зоне (большая и малая кривизна антрального отдела, передняя стенка луковицы ДПК) оптимальным

считается значение pH выше 5,0. Также активность кислото-нейтрализации определяется разницей между средними показателями зон активного кислотообразования и зон кислото-нейтрализации. В контрольной группе больных показатель pH желудочного сока в малой кривизне антрального отдела был менее 5,0 и составлял 4,5.

Контрольные исследования по оценке эффективности использованных эрадикационных схем лечения проводили через 6 нед. после начала лечения. При этом мы использовали непрямой дыхательный HP тест и прямой уреазный тест в биоптате СОЖ, и только при отсутствии положительного HP теста обоими методами исследования эрадикация считалась достигнутой. При этом удовлетворительное лечение признавали при эффективности эрадикационной схемы выше 80%. В контрольной группе эффективность ЭТ по результатам дыхательного теста составила 75%, что на 5% ниже необходимого порога удовлетворительного эффекта. По данным уреазного теста, эффективность эрадикации составила 85%, что можно оценить как удовлетворительный результат. Однако при суммировании результатов прямого и непрямого тестов только у 80% больных зарегистрирована полная эрадикация HP в СОЖ.

Включение в комплекс эрадикационной схемы лечения эокантибиотика Экозитрина показало лучшие результаты по обоим тестам на HP: по результатам дыхательного теста эрадикацию удалось достигнуть у 85% больных, по результатам уреазного теста – у 90% больных. При суммировании обоих методов исследования полная эрадикация отмечена у 87% больных, что можно оценивать как хороший результат.

Изучение диспепсических симптомов, присущих дисбактериозу, включало в себя неспецифические жалобы (снижение аппетита, отрыжка воздухом, периодическая отрыжка и специфические для дисбактериоза кишечника жалобы – диарею и неустойчивый стул по Бристольской шкале кала, соответствующий 4 и 5 баллам). Исследования показали (табл. 2) – в основной и контрольной группах наиболее частыми симптомами были снижение аппетита, отрыжка воздухом и периодический метеоризм, более характерные для дисбактериоза 1-й степени.

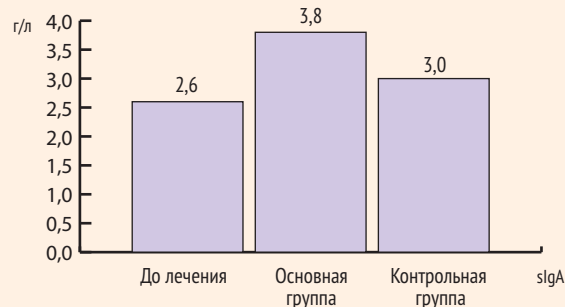
Таблица 2. Частота симптомов диспепсических синдромов у больных до и после лечения

Симптом	Основная группа (20 больных)		Контрольная группа (20 больных)	
	До лечения, %	После лечения, %	До лечения, %	После лечения, %
Снижение аппетита	40,0	10,0	35,0	25,0
Отрыжка воздухом	30,0	5,0	30,0	35,0
Метеоризм (периодический)	25,0	5,0	25,0	35,0
Постоянный метеоризм	0	0	0	5,0
Диарея	0	0	0	5,0
Неустойчивый стул	5,0	0	5,0	20,0

Такие специфические симптомы дисбактериоза, как постоянный метеоризм или диарейный синдром, у обследованных больных не отмечались. Только у 5% больных в наблюдаемых группах выявлено наличие неустойчивого стула.

В основной группе применение Экозитрина, в состав которого входит пребиотик, запускал «хонинг эффект», в результате которого в слизистой оболочке ЖКТ увеличивалось количество плазматических клеток, синтезирующих sIgA (рис. 1).

Рисунок 1. Содержание sIgA в СОЖ у больных до и после лечения



Секретируемый в полость пищеварительной трубки sIgA адсорбировался на структурах слизистой оболочки, создавая в области гликокаликса дополнительный защитный слой, вышеуказанный эффект подтверждался путем лабораторных исследований, на которых выявлен рост содержания sIgA на 26,6% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таким образом, включение Экозитрина (кларитромицин + лактулоза) в комплекс тройной терапии способствовало решению одной из основных поставленных задач – повышению эффективности ЭТ. Другой не менее важной задачей было снижение побочных эффектов ЭТ.

Оценка состояния кишечного дисбиоза показала, что у 25% больных основной группы был отмечен дисбактериоз. Дисбактериоз 1-й степени наблюдался у 20% больных контрольной группы наблюдения. При этом дисбактериоза 2-й и 3-й степени среди обследованных больных не было. Дисбактериоз 1-й степени в основном протекал в субклинической форме, с минимальными симптомами (периодический метеоризм, послабление стула по Бристольской шкале кала, соответствующего 4 баллам).

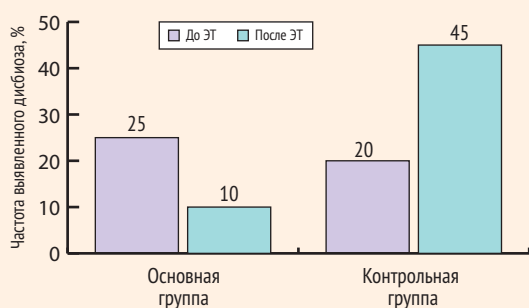
По результатам бактериологического исследования фекалий, проведенного до лечения, группы пациентов были сопоставимы и достоверно не различались между собой. Характерной особенностью микробного пейзажа при дисбактериозах был более или менее выраженный дефицит бифидо- и лактобактерий, наличие которых является непременным условием правильной работы кишечника. Так, дефицит бифидобактерий и лактобактерий наблюдался у 5,0% пациентов основной группы наблюдения и у 10,0% контрольной группы наблюдения соответственно.

Динамику диспепсических симптомов у больных оценивали после начала ЭТ к концу 4-й нед. Несмотря на имеющиеся побочные эффекты в виде дисбактериоза и диспепсических

симптомов, выраженность их была умеренной, и случаев отмены лечения у больных не было. В контрольной группе после проведения ЭТ число больных со снижением аппетита уменьшилось на 10%. В то же время число больных с отрыжкой воздухом увеличилось в умеренной степени на 5,0%. Число больных с периодическим метеоризмом увеличилось на 10,0%. У одного пациента периодический метеоризм перешел в постоянную форму и появился диарейный синдром. Общее количество больных с диареей составило 5,0%. Количество больных с неустойчивым стулом, соответствующим по Бристольской шкале кала 3 и 4 баллам, увеличилось в 4 раза. В основной группе больных, принимавших Экозитрин® (кларитромицин + лактулоза), диспепсические симптомы были выражены гораздо меньше. Например, число больных со сниженным аппетитом уменьшилось на 30,0%, больных с отрыжкой воздухом – на 20,0%. Явления периодического метеоризма сократились на 25,0%. Случаев постоянного метеоризма в основной группе больных не отмечалось. Таким образом, в группе пациентов, принимавших антибиотик с пребиотиком, случаев диареи не было отмечено. Применение экоантибиотика также способствовало купированию неустойчивого стула. В данной группе больных консистенция кала соответствовала 2 и 3 баллам по Бристольской шкале кала.

После ЭТ в контрольной группе число пациентов с дисбактериозами составило 45,0%, т. е. увеличилось на 25,0% (рис. 2). Если до начала ЭТ у этих больных дисбиотические изменения были только 1-й степени, то после лечения почти у половины больных степень дисбактериоза оценивалась как 2-я. У трех больных ЯБДПК дисбактериозы 1-й и 2-й степени сформировались в процессе ЭТ.

Рисунок 2. Частота выявленных дисбиотических нарушений у пациентов до и после проведения эрадикационной терапии



В отличие от контрольной группы, в основной группе наблюдения, в которой пациенты проводили ЭТ с использованием экоантибиотика Экозитрин®, наблюдалась обратная картина. В данной группе до начала лечения дисбактериоз 1-й степени был отмечен у 25%, а после проведения курса терапии число больных снизилось в два раза и отмечалось только у 10,0% больных. У пациентов с ЯБДПК, у которых до лечения был зарегистрирован дисбактериоз 1-й степени, после курса лечения нормализовался микробиоценоз толстого кишечника. Шесть пациентов с дисбактериозом 1-й степени уже до начала терапии имели этот диагноз. Эти

пациенты имели язвенный анамнез более 10 лет, неоднократно принимали различные антибактериальные препараты, их возраст составлял $48,5 \pm 4,0$ лет.

Исследование кишечного профиля микроорганизмов толстого кишечника в наблюдаемых группах больных после проведения курса лечения также показало различные результаты. Изучение микробиоценоза толстого кишечника в копрограммах больных контрольной группы наблюдения показало, что в большинстве случаев в результате применения стандартной тройной ЭТ у них отмечалось усугубление дисбиотических процессов.

Отмечено, что в результате проведения ЭТ число больных с дисбиотическими изменениями увеличивается в три раза. В контрольной группе в результате ЭТ выявлено трехкратное снижение количества бифидобактерий (с 6,0 до 18,0%). Также снизилось количество лактобактерий в три раза. В контрольной группе снижение количества эшерихий с нормальной активностью было более выраженным (на 26%).

Снижение уровня бифидо-, лактобацилл и эшерихий с нормальной активностью в данной группе больных сопровождалось увеличением доли условнопатогенной микрофлоры на 10,0%, бактероидов в три раза, протей на 18%. Особенно возросло количество дрожжевых грибов на фоне антибиотикотерапии с 6,0 до 20,0%. Клинически это проявлялось появлением у 3 пациентов зуда в заднем проходе, что, видимо, было связано с активацией грибов рода *Candida*. Также обращало на себя внимание трехкратное увеличение количества гемолитических микроорганизмов. Следовательно, применение у больных ЭТ способствовало усугублению дисбиотических изменений.

В основной группе больных, получавших Экозитрин® (кларитромицин + лактулоза), наблюдалась обратная картина. В данной группе пациентов в результате использования пребиотиков мы отмечали снижение количества больных с дефицитом бифидобактерий в два раза, лактобактерий с 10,5 до 4,0%. Число больных со снижением количества эшерихий с нормальной активностью в результате терапии снизилось в три раза. Аналогично в исследуемой группе больных выявлено снижение активности патогенной микрофлоры толстого кишечника. Число больных с повышенным уровнем бактероидов снизилось в три раза. Больных с наличием гемолитических микроорганизмов не отмечалось. Протей выявлен только у одного пациента. Наблюдалось снижение активности условнопатогенной микрофлоры с 8,0 до 2,0%. Также в данной группе больных не было отмечено случаев появления дрожжевых грибов.

Оценка эффективности препарата Экозитрин® показала, что результаты лечения были оценены как хорошие у 20 пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из перспективных направлений не только по предупреждению развития антибиотик-ассоциированных нарушений со стороны кишечной микрофлоры, но и по повышению приверженности пациентов к антихеликобактерной терапии является применение экоантибиотиков нового

класса препаратов, в составе которых фармкомпозиция традиционного антибиотика и пребиотика – лактулозы-ангидро.

На сегодняшний день есть все основания для смены парадигмы в отношении комбинации антибиотик – пребиотик. Применение экокантибиотиков позволяет защищать нормофлору кишечника в период проведения этиотропной терапии, «нейтрализовать» побочные эффекты антибиотикотерапии, усиливать saniрующий эффект антимикробных препаратов, сокращать продолжительность основных симптомов заболевания.

Проведенные нами исследования показали, что при включении в комплекс эрадикационной терапии ЯБ экокантибиотиков, в частности Экозитрина (кларитромицин + лактулоза) процент истинной эрадикации возрастает. Это связано в первую очередь со стимуляцией продукции плазматическими клетками секреторного иммуноглобулина А. Присутствие в составе экокзитрина пребиотика лактулозы запускает «хонинг-эффект», в результате которого в слизистой оболочке ЖКТ увеличивается количество плазматических клеток, синтезирующих sIgA. Секретируемый в полость пищеварительной трубки sIgA адсорбируется на структурах слизистой оболочки, создавая в области гликокаликса дополнительный защитный слой.

Выводы

1. Применение препарата Экозитрин® в составе комплексной терапии повышает эффективность эрадикации до 89% по сравнению со стандартной схемой лечения.

2. Наличие пребиотика в составе препарата Экозитрин® в комплекс ЭТ способствует купированию признаков дисбактериоза и нормализации стула.

3. Дисбиотические изменения в толстом кишечнике при проведении тройной терапии характеризовались выраженным снижением количества бифидо- и лактобактерий, эшерихий с нормальной активностью и активацией бактериодов, условно патогенной микрофлоры, гемолитических микроорганизмов и дрожжевых грибов.

4. Комбинированная терапия с инновационным препаратом Экозитрин® (кларитромицин + лактулоза) предотвращала развитие дисбактериоза, а также способствовала коррекции имеющихся нарушений кишечного микробиоценоза.

5. Комбинированная терапия препаратом Экозитрин® (кларитромицин + лактулоза) способствовала увеличению sIgA на слизистой оболочке желудка и повышала ее барьерную функцию.

6. Препарат Экозитрин® показал высокую эффективность эрадикации (90%), хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов в исследуемой группе больных и может быть рекомендован для включения в схему ЭТ НР-ассоциированных заболеваний желудка и ДПК.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ЭКОАНТИБИОТИКИ

ЩИТ И МЕЧ В БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИЕЙ

АНТИБИОТИК + ПРЕБИОТИК

ЭКОБОЛ®
Амоксициллин + Лактулоза

Таблетки	250 мг. № 20
	500 мг. № 20

ЭКОЗИТРИН®
Кларитромицин + Лактулоза

Таблетки	250 мг. № 14
	500 мг. № 14

- ✓ Биозквивалентны оригинальным препаратам антибиотиков по противомикробной активности
- ✓ Лактулоза в составе Экокантибиотика не влияет на фармакокинетику антибиотика
- ✓ Препараты первой линии эрадикационной терапии *H.pilory*
- ✓ Повышают эффективность эрадикационной терапии
- ✓ Поддерживают баланс микрофлоры кишечника
- ✓ Повышают приверженность пациентов к лечению

AVVA МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ

ОАО «АВВА РУС» фармацевтическая компания
121614, Россия, Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр.9 Тел./факс: 8 (495) 956 75 54
avva.com.ru
ecoantibiotic.ru