**Сравнительная эффективность ингибиторов протонной помпы Рабепразол-СЗ (ЗАО «Северная звезда») и Париет (N) в эрадикационной терапии первой линии у больных хроническим гастритом, ассоциированным с H.pylori**

Киреева Н.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия

**Наталья Викторовна Киреева** - кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета,

kireeva\_nat@inbox.ru, тел.: (916) 283 37 87.

Helicobacter pylori (H.pylori) является хронической инфекцией, широко распространенной во всем мире. Так, около 30-90% населения планеты инфицированы данным микроорганизмом. Разница в распространенности между различными странами варьирует от 30% в странах Северной Европы и Соединенных Штатах, до 90% в развивающихся странах [1,2]. Инфицированность Н. pylori населения Российской Федерации колеблется от 50% до 80%, в зависимости от региона проживания.

С начала 1990-х годов эпидемиологические исследования свидетельствуют о тесной связи хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка с H. pylori. Данный микроорганизм относится к канцерогенному фактору первого порядка [3]. На фоне инфекции H.pylori развитие рака желудка у больных с хроническим атрофическим гастритом происходит в 2-9 раз чаще, чем у неинфицированных пациентов [4]. Рак желудка является одним из наиболее распространенных видов онкологической патологии и является третьей ведущей причиной смертности.

Частота встречаемости язвенной болезни в популяции достигает 7-10%. Существует четкая связь между инфекцией H.pylori и развитием язвенной болезни. Девяносто пять процентов больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и 70% с язвой желудка инфицированы H. pylori [5]. Многочисленные национальные и международные исследования свидетельствуют о том, что эрадикация H. pylori является эффективным и менее затратным методом терапии, сопровождающимся сокращением сроков эпителизации язвенного дефекта, значительным уменьшением частоты обострений и осложнений, опасных для жизни (перфорация, кровотечение) и [6].

С момента открытия H. pylori в 1982 году разработано нескольких руководств по лечению данной инфекции, что позволила достичь консенсуса по определению показаний к эрадикации Helicobacter pylori. Однако в последние годы отмечается значительное снижение эффективности эрадикационной терапии при стандартном подходе [8]. Это послужило основой для принятия в 2015 году пятого Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции H. pylori. Основные положения данного соглашения определяют длительность эрадикации в течение 14 дней и высокую эффективность ИПП в составе комплексной эрадикационной терапии

Таким образом. ИПП стали одними из основных препаратов в лечении инфекции H. pylori. Наибольшей эффективностью среди всех ИПП принадлежит Рабепразолу, с двумя путями метаболизма бензимидазола – ферментным через цитохром Р450 и неферментным. Это обеспечивает наиболее длительный период оптимального снижения уровня соляной кислоты на протяжении не менее 15-17 часов. Его высокая константа диссоциации на основе кислоты позволяет активировать его в более широком диапазоне рН, что приводит к быстрому необратимому связыванию с насосом H + / K + -АТФазы и более быстрому началу действия, по сравнению с омепразолом, лансопразолом и пантопразолом. В отличие от других ИПП, метаболизм рабепразола осуществляется главным образом за счет неферментативного восстановления производного тиоэфира, а изофермент цитохрома Р450 2С19 лишь частично участвует в его метаболизме. Поэтому влияние генетического полиморфизма в изоферменте цитохрома Р450 2С19 на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола носит ограниченный характер. У людей ежедневная доза 5-40 мг рабепразола ингибирует секрецию желудочной кислоты дозозависимым образом. Исследования in vitro показали, что рабепразол обладает более сильными антибактериальными свойствами против роста H. pylori, чем другие ингибиторы протонного насоса. Кроме того, его производное тиоэфира обладает более сильной ингибирующей активностью против роста и подвижности устойчивых к кларитромицину H. pylori, чем другие ИПП или широко используемые противомикробные средства. Данные характеристики рабепразола, проверенные в рандомизированных контролируемых испытаниях свидетельствуют об эквивалентности ИПП при использовании с двумя антибиотиками для элиминации H.pylori с показателями полноты эрадикации 80-85% по принципу намерения лечить.

**Цель исследования**: Оценить эффективность препаратов Рабепразол-СЗ (ЗАО «Северная звезда») и Париет**(**Novartis**)** в составе эрадикационной терапии при амбулаторном лечении пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с H. pylori.

**СТРУКТУРА исследования**: Открытое, сравнительное исследование эффективности применения препаратов Рабепразол-СЗ ( «Северная звезда») и Париет **(**Novartis**)** в составе комплексной эрадикационной терапии при амбулаторном лечении пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с H. pylori.

**Критерии включения:**

1. Возраст старше 18 лет,
2. Хронический гастрит, ассоциированный с H.pylori.

**Критерии исключения пациентов из исследования:**

1. Возраст моложе 18;

2. Отсутствие экспансии H.r pylori;

3. Длительно не рубцующаяся язва (> 8 недель);

4. Осложненные формы заболевания;

5. Беременность, кормление грудью;

6.Наличие сопутствующих заболеваний органов пищеварения в фазе обострения (хронический панкреатит, хронический холецистит, хронический гепатит); сахарного диабета; тяжелых сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения); опухолей любой локализации;

7.Осложненный аллергологический анамнез в отношении препаратов используемых схем терапии;

8. ВИЧ-инфекция.

9.Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;

10 Беременность.

**Методы исследования:**

1. Клиническое обследование,
2. Эзофагогастродуоденоскопия (на первом этапе и на завершающем этапе),
3. Дыхательный тест и/или морфологический метод определения H. pylori.
4. Полученные данные подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ « Statistica for Windows 6,0» и табличного редактора «Excel 7.0 for Windows».

Исследование проводилось на клинической базе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Сеченовского Университета. Под наблюдением находились 60 человек (мужчин – 27 (45% ), женщин – 33 (55%), в возрасте от 30 до 65 лет, с хроническими заболеваниями желудка и инфекцией H. pylori. Средний возраст составил 46,9±1,6 лет.

Классификационные критерии хронического гастрита базировались на рекомендациях В.Х. Василенко и соавт. (1987), Сиднейской систематизации 1990 года с дополнениями 1994 года в Лос-Анджелесе. Для определения степени активности гастритических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) использовались классификационные критерии, предложенные М. Stolte et al. (1989). Для определения характера инфильтративных изменений в СОЖ пользовались рекомендациями Л.И. Аруина и соавт. (1998). Для оценки атрофических изменений использовалась Сиднейская система (1994) с дополнениями M. Dixon et al. (1996).

Все пациенты обследованы по единой программе, включающей клинические, эндоскопические, дыхательный тест и/или морфологический метод определения Helicobacter pylori. Все больные обследовались в динамике: до лечения и спустя 4 недели после начала терапии. Всем обследованным выполнялась эзофагогастродуоденоскопия аппаратом фирмы «Olympus» с прицельной биопсией слизистой оболочки из антрального и фундального отделов желудка.

В соответствии с целями исследования пациенты были рандомизированы на две группы по 30 человек – получавшие эрадикационную терапию 1-й схемы (с включением Рабепразола-СЗ) и 2-й - (с включением Париета-N) (Табл.1). Продолжительность терапии в обеих группах составила 14 дней.

Таблица 1

**Распределение пациентов по группам в зависимости от схемы лекарственное терапии**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Номер группы | Проводимая терапия | Количество пациентов (n=60) | Средний возраст | Соотношение женщины/  мужчины |
| 1-я группа | Рабепразол-СЗ 40 мг(20 мг х 2 таб) 2 раза в сутки +  Амоксициллин 1000 мг 2 р. в сутки + Кларитромицин 500 мг 2 р. в сутки + Розувастатина-СЗ 20 мг в сутки | 30 | 47,7 лет | 16 (53,3%)  /  14 (46,7%) |
| 2-я группа | Париет-N 40 мг(20 мгх х2 таб) 2 раза в сутки +  Амоксициллин 1000 мг 2 р. в сутки + Кларитромицин 500 мг 2 р. в сутки + Розувастатина-СЗ 20 мг в сутки | 30 | 46,1 лет | 17 (56,6%)  /  13 (43,4%) |

**Результаты**:

**Клиническая характеристика обследованных пациентов**. Все больные хроническим гастритом предъявляли жалобы на боль или дискомфорт в эпигастральной области. Следует заметить, что у большинства болевой синдром возникал, как после еды, так и натощак. 75% констатировали купирование боли после приема антацидов. Жалобы на постоянную изжогу предъявляли 25%, тошноту – 31,7%, рвота - 6,7%. В 38,3 % случаев заболевание сопровождалось отрыжкой. У 40% обследованных выявлено нарушение стула(из них – у 45,8% запоры; у 20,8% - неустойчивый стул. Часть пациентов употребляет (20%) алкогольные напитки, курят - до 10 сигарет в сутки (16,7%) и до 20 сигарет (10%), 21.6% - злоупотребляют нестероидными противовоспалительными препаратами, что может служить дополнительным фактором повреждения слизистой оболочки желудка. У части больных отягощена наследственность по заболеваниям желудка: по язвенной болезни - у 20% и по РЖ у 8,3%. Похудание до 5 кг в течение последних месяцев отметили 15% больных.

Спустя 1 месяц после проведения эрадикационной терапии у части пациентов (15%, 5чел в 1 группе – Рабепразол-СЗ и 4 чел во 2 группе - Париет-N, р>0,05) не удалось добиться полного разрешения клинической симптоматики заболевания, что, вероятно, связано с сохранением нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта. У пациентов сохраняется дискомфорт в эпигастральной области после приема пищи (15%, 5 чел в 1 группе и 4 чел во 2 группе, р>0,05) и реже натощак (8.3%, 2чел в 1 группе и 3 чел во 2 группе, р>0,05), в большинстве случае исчезающий после приема антацидных препаратов. У части больных сохраняются диспепсические расстройства в виде отрыжки (10%, 3 чел в 1 группе и 3 чел во 2 группе), изжоги (11.7%, 4 чел в 1 группе и 3 чел во 2 группе, р>0,05) и тошноты (13,3%, 5чел в 1 группе и 3 чел во 2 группе, р>0,05). У 15% (5чел в 1 группе и 4 чел во 2 группе, р>0,05) больных определялось нарушение стула (Рис.1)

**Эндоскопическая характеристика**. При фиброгастродуоденоскопии у всех больных с хроническим гастритом определялся отек и гиперемия антрального отдела желудка, у 40% отек и гиперемия распространялись на тело желудка и его фундальный отдел. У 70% пациентов выявлена мультифокальная атрофия слизистой антрального отдела желудка, а у 50% - антрального отдела и тела желудка. У 16,7% больных определялись эрозии в антральном отделе желудка, у 5% в антруме и теле желудка, и у 25% в луковице двенадцатиперстной кишки. При этом у 11,7% больных эрозии были полными, а у 6,7% - неполные. Также у 6,7% больных с ХАГ наряду с полными эрозиями определялись и неполные. У 33,3% больных выявлены признаки дуоденита. У 21,7% - эзофагита. Спустя 1 месяц после проведения эрадикационной терапии атрофические изменения обнаруживались в том же проценте случаев, что и до ее назначения. Отек и гиперемия слизистой оболочки желудка купировались. Острые эрозии подвергались эпителизации, а полные – обнаруживались в том же проценте, что и до проведения лечения.

После проведения эрадикационной терапии H. pylori H. pylori определялся у 10% (4 чел в 1 группе – Рабепразол-СЗ и 2 чел во 2 группе-Париет-N, р>0,05) больных (Рис.2).

Проведенная эрадикационная терапия позволила в подавляющем проценте случаев достигнуть клинико-эндоскопической ремиссии заболевания и в группе с включением в схему эрадикации Рабепразола-СЗ и в группе с включением Париета-N, различия в группах статистически не значимы (р>0,05). Активность гастрита полностью купирована. При исследовании морфологического материала у всех пациентов констатировалась минимальная степень воспалительных изменений, проявляющаяся незначительно выраженной мононуклеарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой. Атрофия, метаплазия и диспластические изменения определялись в таком же проценте случаев, что и у больных до проведения эрадикационной терапии, их выраженность спустя 1 месяца после проведенной эрадикационной терапии не изменялась.

**Обсуждение.** 14 дневная эрадикационная терапия в группе пациентов с хеликобактер-ассоциированным гастритом с применением схемы: Амоксициллин, в дозе 1000 мг 2 р. в сутки, + Кларитромицин, в дозе 500 мг 2 р. в сутки, + Розувастатина-СЗ (ЗАО «Северная звезда»)20 мг в сутки – показала высокую степень эффективности, как при включении Париет-N, в дозе 40 мг(20 мг х 2 таб) 2 раза в сутки, так и Рабепразола-СЗ, в дозе 40 мг(20 мг х 2 таб) 2 раза в сутки (р>0,05). Эрадикация достигнута в 90% случаев (различия в группах статистически не значимы, р>0,05). Активность гастрита полностью купирована. Следует отметить, что у 15% пациентов не удалось достичь полного разрешения клинической симптоматики, что, очевидно, связано с наличием более глубоких морфологических изменений слизистой оболочки желудка у данных пациентов.

Результаты проведенного исследования дают основание высказать мнение об экономической целесообразности применения 14 дневной схемы эрадикационной терапии с комбинацией: Рабепразол-СЗ 40 мг(20 мг х 2 таб) 2 раза в сутки +Амоксициллин 1000 мг 2 р. в сутки + Кларитромицин 500 мг 2 р. в сутки + Розувастатина-СЗ 20 мг в сутки, у больных с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями.

Литература:

1. Eusebi L.H., Zagari R.M., and Bazzoli F. Epidemiology ofHelicobacter pylori infection. Helicobacter. 2014; 19: 1–5.
2. Leja M, Axon A, Brenner H. [Epidemiology of Helicobacter pylori infection.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531531)

Helicobacter. 2016 Sep; 21 Suppl 1: 3-7. doi: 10.1111/hel.12332. PMID: 27531531

1. Correa M, Piazuelo B. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis. 2012 Jan; 13(1): 2–9.
2. Piazuelo M.B., Correa P. Gastric cáncer: Overview. Colomb Med (Cali). 2013 Sep 30;44(3):192-201.
3. Li Z, Zou D, Ma X, Chen J, Shi X, Gong Y, Man X, Gao L, Zhao Y, Wang R, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal disease in China. Am J Gastroenterol. 2010;105:2570–2577. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736940)]
4. Taniyama K, Shimbo T, Iwase H, Tanaka S, Watanabe N, Uemura N. Evidence-based therapy according to the guideline for gastric ulcers is cost-effective in Japan. J Physiol Pharmacol. 2011;62:627–635.[[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314565)]
5. Gisbert JP. Helicobacter pylori-related diseases. Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;39 Suppl 1:36-46. doi: 10.1016/S0210-5705(16)30173-X.