

SUMMARY

T.S. NURGOZHIN¹, K.R. BEKTUR¹, B.A. ERMEKBAYEVA¹, G.T. ABUOVA², A.E. GULYAEV¹

¹Center for Life Sciences "Nazarbayev University", Astana c., Kazakhstan

²South Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent c., Kazakhstan

PHARMACOECONOMIC COMPARISON OF ERYTHROPOIETIN DRUGS FOR ANEMIA CORRECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Purpose: to make pharmacoeconomic assessment of Erythropoietins Eprex[®] with Mircera and Aranesp used in groups of patients with renal anemia on various phases and stages of treatment.

Results and discussion: When handling account direct

costs expenses for 1700 patients treated with Eprex[®] will be 296 947 857 tenge, and with Aranesp- 298 924 430 tenge, weekly cost-effectiveness with using of Eprex[®] in comparison with Aranesp saves 2 million tenge for Health System of the Republic of Kazakhstan.

According to the received results, treatment with Eprex[®] in comparison with Mircera in CKD patients of predialysis stage leads to economy of 171 925,6 tenge for 1 patient.

Conclusion: According to the obtained data:

1. Eprex[®] for anemia treatment in maintaining phase is the most pharmacoeconomically advantage in comparison with Aranesp administration on predialysis and dialysis stages.

2. Eprex[®] in CKD patients on predialysis stage is pharmacoeconomically effective in comparison with Mircera.

Key words: pharmacoeconomic assessment, cost of therapy, Eprex[®], Mircera, Aranesp.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

УДК 616.33-002.2-085

Л.Г. ТУРГУНОВА, Е.М. ЛАРЮШИНА, И.К. ЖАНАДИЛОВА

Карагандинский государственный медицинский университет, КГП поликлиника №1, г. Караганда, Казахстан

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОРНИДАЗОЛА В ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ HELICOBACTER PYLORI У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Рост резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам является одним из ведущих факторов, негативно влияющих на эффективность различных схем эрадикационной терапии. В статье представлен опыт применения 10-дневной тройной схемы эрадикационной терапии с применением пантопразола, орнидазола и амоксициллина в лечении хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, орнидазол, хронический гастрит.

Н а сегодняшний день не вызывает сомнения роль инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, аденокарциномы желудка [7, 8]. *H. pylori* признан Международным агентством по изучению рака канцерогеном первого порядка. Риск развития рака желудка у инфицированных больных в 2 раза выше, чем у неинфицированных. На увеличение риска развития рака желудка влияют распространенность и степень выраженности атрофических, мета- и диспластических процессов, достигая максимальных значений при атрофическом пангастрите [4]. Доказано, что эрадикация *H. pylori* может предотвратить прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка у человека. Однако, при развитии атрофии эрадикация *H. pylori* достоверно улучшает состояние слизистой оболочки тела, но не антрального отдела желудка и не влияет на кишечную метаплазию. После развития кишечной метаплазии эрадикация замедляет ее прогрессирование, но полностью предотвратить развитие рака желудка не может [4, 6]. В связи с этим многие ученые считают необходимым проводить эрадикацию *H. pylori* на более ранних стадиях хронического гастрита, когда вероятность обратимости атрофических процессов и уменьшения риска развития рака желудка наибольшая.

Лечение инфекции *H. pylori* остается достаточно сложной задачей, что, прежде всего, обусловлено от-

сутствием абсолютно эффективной схемы эрадикационной терапии. Главным фактором, негативно влияющим на эффективность различных схем эрадикационной терапии, является резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам, рост которой можно объяснить бесконтрольным и подчас необоснованным приемом антибактериальных средств [1, 5, 7, 9]. Распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* растет во всем мире, охватывая большинство антимикробных средств, используемых в эрадикации. Наиболее остро проблема резистентности стоит к метронидазолу и кларитромицину, в то время как устойчивость к амоксициллину остается на довольно низком уровне. Так, по данным исследований в различных странах мира резистентность к кларитромицину колеблется от 12 до 17,2%, метронидазолу от 26 до 53%, амоксициллину от 4 до 11,2%, левофлоксацину – до 16,2%, тетрациклину – до 5,9% [1, 5, 6, 9]. К рекомендуемым способам повышения эффективности эрадикации относят удлинение сроков терапии, увеличение дозы ингибиторов протонной помпы, антибиотиков, использование препаратов на основе висмута, новых антимикробных средств [8]. Увеличение дозы препаратов, а также удлинению сроков лечения приводят, как правило, к неоправданному увеличению стоимости лечения и развитию побочных эффектов, препятствующих продолжению лечения. В связи с этим представляет интерес применение новых антибактериальных средств, заменяющих кларитромицин и метронидазол в схемах

эрадикации, в частности орнидазола – производного нитроимидазола. Ранее российскими учеными продемонстрирована высокая эффективность эрадикационной терапии с включением орнидазола как в кларитромицин, так и амоксициллинсодержащих схемах [2, 3].

Цель исследования – оценить эффективность тройной схемы эрадикационной терапии с применением пантопразола, орнидазола и амоксициллина в лечении хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.

Материал и методы

Критерии отбора: в исследование включались пациенты с эндоскопически, морфологически подтвержденным воспалительным, эрозивным, атрофическим процессом слизистой оболочки желудка и положительным тестом на *H. pylori*. Критериями исключения являлись: декомпенсированные заболевания легких, сердца, печени, почек, злокачественные новообразования; беременность и лактация; проведение эрадикации *H. pylori* в срок менее 4-х недель до исследования; наркоманы.

Все пациенты находились под амбулаторным наблюдением. Обследовано в динамике и пролечено 20 пациентов. Мужчин было 5 (25%), женщин – 17 (85%). Средний возраст пациентов составил 57,6±13,2 года. Среди них пациенты молодого возраста составили 10 (50%), пожилого и старческого по 5 (25%), соответственно. Предрасполагали к развитию ХГ несоблюдение диеты и режима питания у 20 (100%) пациентов, курение – у 8 (40%), злоупотребление алкоголем – у 4 (20%). Отягощенный семейный анамнез в отношении рака желудка имели 3 (15%) пациента, злокачественных новообразований других локализаций – 4 (20%).

Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными тестами, ультразвуковым исследованием органов гепатодуоденальной зоны всем пациентам до и после лечения проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки тела (1 биоптат) и антрального отдела желудка (2 биоптата). Инфицированность *H. pylori* изучалась исходно и через 4-6 недель после окончания курса эрадикации. Для диагностики хеликобактериоза использовали микробиологический метод с применением окраски по Романовскому–Гимзе. Степень обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке желудка оценивалась по критериям, предложенным Л.И. Аруином и соавт. (1995), при этом выделяли: слабую степень обсемененности – до 20 микробов в поле зрения, умеренную степень – от 20 до 50 микробов и выраженную – 50 микробов и более.

Больные были рандомизированы в группу из 20 пациентов, которые получали трехкомпонентную эрадикационную терапию по схеме: ингибитор протонной помпы пантопразол (Пантасан, “Sun Pharmaceuticals IND. LTD.”) в дозе 80 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды; амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза – 2000 мг/сутки, орнидазол (Дазолик, компания “Sun Pharmaceuticals IND. LTD.”) в дозе 500 мг 2 раза – 1000 мг/сутки, в течение 10 дней. По окончании курса эрадикационной терапии при сохранении болей в эпигастральной области больные продолжали получать Пантасан в дозе 40 мг/сутки до 2 – 4 недель.

Дизайн исследования терапевтической эффективности схем эрадикационной терапии с включением орнидазола у больных с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, представлен в таблице 1. Критерием эффективности терапии

служили динамика клинических проявлений заболевания (купирование болевого и диспепсического синдромов), улучшение эндоскопической картины (регресс признаков воспаления, эпителизация эрозий), эрадикация *H. pylori*, безопасность и переносимость лечения. Выраженность субъективных болевых и диспепсических проявлений пациенты оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 («отсутствие» симптома) до 10 баллов («значительно выражен»), а переносимость лечения – от 0 до 5 баллов. Безопасность и переносимость лечения оценивались также врачом по частоте возникновения побочных эффектов и приверженности пациентов к соблюдению схемы терапии.

Результаты исследования обработаны общепринятыми методами вариационной статистики. Степень достоверности различий между сравниваемыми величинами определяли по критерию Стьюдента (t). Статистическую обработку полученных при исследовании данных производили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

До начала терапии боли в эпигастральной области отмечались у 17 (85%) пациентов, причем выраженность их была от незначительной до умеренной, что соответствовало 3,95 балла по ВАШ. Диспепсические проявления характеризовались такими жалобами, как тяжесть и дискомфорт в эпигастральной области, отрыжка кислым, изжога, тошнота. Аппетит был сохранен у большинства пациентов (95%). Расстройство стула в виде запора отмечалось у 4 (20%), кашицеобразный стул – у 2 (10%). Частота купирования клинических проявлений болевого и диспепсического синдромов в процессе лечения представлена на рисунке 1. Как видно, уменьшение болевого синдрома отмечалось уже к концу курса эрадикации (с 3,95±0,7 до 2,9±0,3 балла), достигая значительного снижения к окончанию лечения – 1,15±0,2 балла (p>0,05). Пальпаторная болезненность в эпигастральной области регрессировала у 100% пациентов.

Темп уменьшения диспепсических проявлений был несколько более медленным, чем динамика снижения болевого синдрома. Анализ синдрома диспепсии на фоне терапии показал более существенное снижение суммарного среднего балла к концу лечения, чем на 10-й день. Так, по завершении лечения средний балл по изжоге уменьшился с 2,5 до 0,5, отрыжки – с 1,0 до 0,3, тошноты – с 0,85 до 0,35 балла. Аппетит был сохранен у 100% больных. У 2 из 4 пациентов, которые имели запор, стул нормализовался. Кашицеобразный стул, имевший место у 2 пациентов, был расценен как проявление внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита, что потребовало коррекции ферментными препаратами. На замедление динамики выраженности диспепсии на 10-й день, по-видимому, в большей степени оказало одновременное назначение двух антибактериальных препа-

Таблица 1 – Дизайн исследования терапевтической эффективности схем эрадикационной терапии с включением пантопразола, орнидазола и амоксициллина у больных с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*

Методы	Сроки наблюдения			
	до лечения	1–10-й день	после лечения	4–6 неделя после эрадикации
Оценка клинических проявлений заболевания	+	+	+	+
Лабораторный скрининг	+	-	+	
ЭГДС + тест на <i>H. pylori</i>	+	-	-	+

ратов, поскольку по окончании курса эрадикационной терапии симптомы диспепсии значительно уменьшились, и к концу лечения суммарный средний балл был клинически незначимым в исследуемой группе. Необходимо отметить, что все пациенты в полном объеме завершили курс эрадикационной терапии. Случаев развития антибиотико-ассоциированной диареи не было.

Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта до лечения характеризовалась наличием эрозивного поражения слизистой оболочки желудка у 16 (80%) больных, в луковице двенадцатиперстной кишки – у 1 (5%), антрального поверхностного гастрита – у 4 (20%), очагов атрофии – у 8 (40%), дуоденогастрального рефлюкса – у 3 (15%). У 8 (40%) пациентов с эрозивным гастритом, кроме того, имелись признаки неэрозивного рефлюкс-эзофагита (табл. 2). По данным морфологического исследования в 65% случаев (у 13) выявлены явления неатрофического гастрита, в 35% (у 7) – атрофического. Явления атрофии слизистой оболочки желудка в большинстве случаев были антральной локализации, а у 2 пациентов – и в теле желудка.

При проведении эндоскопического контроля после завершения лечения полная эпителизация эрозий в желудке отмечена у 12 (75%) пациентов (на 4-6-й неделе). У 4 пациентов с множественными эрозиями в динамике выявлены лишь единичные, что потребовало продолжить прием Пантасана еще в течение 2-х недель. Эндоскопическое исследование данных пациентов на 8-й неделе характеризовалось 100% эпителизацией. У 63% пациентов регрессировали признаки рефлюкс-эзофагита, что согласуется и с положительной клинической картиной в отношении изжоги.

Обсемененность *H.pylori* до лечения у большинства пациентов была слабой (45%) и умеренной степени выраженности (35%). Повторное обследование на *H.pylori* показало, что эрадикация была достигнута у 20 (100%) больных независимо от изначальной степени обсемененности. Конечно, использование только одного метода для обнаружения хеликобактериоза не позволяет в полной мере судить об эффективности данной эрадикационной схемы терапии. Тем не менее, исследование Минушкина О.Н. и соавт. [2], изучавших эффективность аналогичной схемы эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки пожилого и старческого возраста, также показывает значительные положительные результаты: рубцевание язвы достигнуто у 100% больных, а эрадикация *H.pylori* – у 90%. Для диагностики *H.pylori* до и после лечения при этом авторы использовали два метода – морфологический и быстрый уреазный тест. Высокая успешность эрадикации (93,3%)

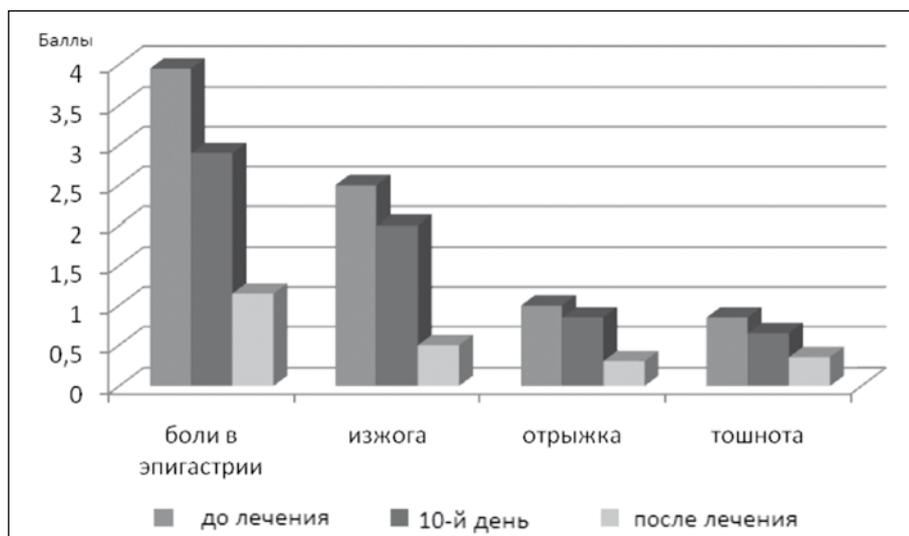


Рисунок 1 – Динамика субъективных клинических проявлений у пациентов с хроническим гастритом в процессе лечения

Таблица 2 – Динамика эндоскопической картины эзофагогастродуоденальной зоны и обсемененности *H.pylori* до и после лечения (4-6 неделя)

Картина эзофагогастродуоденальной зоны	До лечения		После лечения	
	n	%	n	%
Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки	16	80	4	20
Поверхностный антральный гастрит	4	20	12	60
Очаги атрофии в желудке	8	40	8	40
Дуоденогастральный рефлюкс	3	15	5	25
Неэрозивный рефлюкс-эзофагит	8	40	3	15
Обсемененность <i>H.pylori</i>				
– слабая	9	45	0	0
– умеренная	7	35		
– выраженная	4	20		

с применением орнидазола в комбинации с кларитромицином, амоксициллином и пантопразолом подтверждена и в другом российском исследовании по сбору данных об эффективности Санпраза и Дазолика у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori* [3].

Наряду с положительной клинической и эндоскопической картиной в данной группе пациентов отмечены безопасность и хорошая переносимость лечения, которые заключались в достижении полного комплаенса, отсутствии отклонений в клинических и биохимических исследованиях, отражающих состояние жизненно важных функций организма. Выраженных побочных эффектов не выявлено, лишь у 1 пациента на 9-й день лечения появился кожный зуд, а у 1 – головная боль, которые самостоятельно регрессировали после эрадикации. Ни в одном случае отмены эрадикационной терапии не потребовалось. Оценка переносимости пациентами данного лечения была достаточно высокой и составила 4,1 балла, а удовлетворенность эффективностью результатов терапии врачом – 4,6 балла.

Выводы

Проведенное исследование эффективности 10-дневной схемы эрадикационной терапии с включением Пантасана, Дазолика и амоксициллина демонстрирует значительную эффективность, безопасность и переносимость лечения. Применение данной комбинации препаратов позволяет уменьшить выраженность по-

бочных эффектов, увеличить продолжительность эрадикационной терапии до 10 дней и тем самым повысить степень эрадикации *H.pylori*. Необходимо дальнейшее изучение эффективности и определения роли орнидазола в эрадикации *H.pylori*. Применение схем антихеликобактерной терапии с назначением антибактериального препарата орнидазола, возможно является одним из путей решения проблемы преодоления антибиотикорезистентности и повышения эффективности эрадикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Маев И.В. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии/ И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2013. – №6. – С. 62-71

2 Минушкин О.Н. Клиническая апробация трехкомпонентной эрадикационной терапии больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки пожилого и старческого возраста, ассоциированных с *H.pylori*/ О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, В.В. Балыкина // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – 2009. – №3. – С. 4-6

3 Отчет по сбору данных по изучению эффективности и безопасности Санпраза (пантопразол) и Дазолик (орнидазол) в составе эрадикационной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori* // Протокол UST 681 от 12 ноября 2008. Результаты проекта по сбору данных. САН ФАРМАСБЮТИКЛ ИНДАСТРИЗ ЛТД

4 Wang, J. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after helicobacter pylori eradication: a Meta-analysis/ J.Wang, L.Xu, R.Shi // Digestion. – 2011. – Vol. 83, Issue 4. – P. 253-260

5 How antibiotic resistances could change Helicobacter pylori treatment: A matter of geography? / E. Ierardi, F. Giorgio, G. Losurdo, A.Di Leo, M. Principi // World Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 19, Issue 45. – P. 8168-8180.

6 Lee S.Y. Current progress toward eradicating helicobacter pylori in east Asian countries: Differences in the 2013 revised guidelines between China, Japan, and South Korea/ S.Y.Lee // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, Issue 6, P. 1493-1502

7 Eradication of Helicobacter pylori infection: Which regimen first? / A. Federico, A.G. Gravina, A. Miranda et al. // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, Issue 3. – P. 665-672

8 Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ P.Malfetheriner, F.Megraud, C.O’Morain et al. // Florence Consensus Report Gut. – 2012. – №61. – P. 646-664

9 Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies/ M.Selgrad, J.Meile, J.Bornschein et al. // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol. 25, Issue 11. – P. 1257-1260

ТҰЖЫРЫМ

Л.Г. ТУРГУНОВА, Е.М. ЛАРЮШИНА, И.К. ЖАНАДИЛОВА

Қарағанды мемлекеттік медициналық университет, ҚМЕ №1 емхана, Қарағанды қ., Қазақстан

СОЗЫЛМАЛЫ АСҚАЗАН АУРУЫМЕН НАУҚАС ЕМДЕЛУШІЛЕРДІ HELICOBACTER PYLORI-МЕН ЭРАДИКАЦИЯЛЫҚ ЕМДЕУДЕГІ ОРНИДАЗОЛДЫҢ ҚОЛДАНЫЛУ МҮМКІНДІКТЕРІ

Helicobacter pylori сәтті эрадикациясы асқазанның шырышты қабықшасының үдемелі жансыздануының

және асқазан қылтамағының дамуын алдын алу бойынша маңызды іс-шаралардың бірі болып табылады. Соңғы уақытта *Helicobacter pylori*-дің антибиотикті резистенттік мәселесі және эрадикацияның тиімділігін арттыру жолдарын іздеу айрықша маңызды. Осы зерттеудің мақсаты *Helicobacter pylori*-мен ассоциацияланған созылмалы асқазан ауруын емдеуде орнидазол, амоксициллин және пантопразолды қолдана отырып, эрадикациялық емнің үш еселі үлгісінің тиімділігі бағалы болды. Зерттеуге *Helicobacter pylori* инфекциясымен ассоциацияланған, созылмалы асқазан ауруымен науқас 20 емделуші енгізілген, олар пантопразол, орнидазол және амоксициллинді пайдалана отырып эрадикациялық емнің үш еселі 10-күндік үлгісін қабылдаған. Емдеу тиімділігінің критерийі *Helicobacter pylori* эрадикациясы, аурудың клиникалық құбылу қарқыны, эндоскоптық сипаттың жақсаруы, дәрі-дәрмектердің қауіпсіздігі және төзе алушылығы, дәрігердің ем нәтижелерімен қанағаттануы болды. Осы емдеу үлгісін қолдану тәжірибесі *Helicobacter pylori* эрадикациясының жақсы клиникалық тиімділігін және жоғары дәрежелігін, емделушіге қауіпсіздігін және төзе алушылығын, сонымен қатар дәрігердің ем нәтижелерімен қанағаттанғанын көрсетеді. Тиімділігін одан әрі зерттеу керек және *H.pylori* эрадикациясындағы орнидазолдың рөлін анықтау керек. Орнидазол бактерияға қарсы дәрі-дәрмекті тағайындай отырып, хеликобактерияға қарсы ем схемасы *Helicobacter pylori*-дің антибиотикті резистенттігін жеңу мәселелерін шешу және эрадикацияның тиімділігін арттыру жолдарының бірі болып табылуы мүмкін.

Негізгі сөздер: *Helicobacter pylori*, эрадикациялық ем, орнидазол, созылмалы асқазан ауруы.

SUMMARY

L.G. TURGUNOVA, E.M. LARYUSHINA, I.K. ZHANADILOVA

Karaganda State Medical University, Public State Enterprise Clinic No. 1, Karaganda c., Kazakhstan

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF ORNIDAZOLE IN ERADICATION THERAPY OF HELICOBACTER PYLORI IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS

Successful eradication of *Helicobacter pylori* is one of the important measures to prevent progression of gastric mucosa atrophy and gastric cancer progression. The issue of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* and seeking ways to improve the effectiveness of eradication is particularly acute in recent years. The objective of this study was to evaluate the efficacy of triple scheme of eradication therapy using Ornidazole, Amoxicillin and Pantoprazole in the treatment of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. 20 patients with chronic gastritis associated with infection *Helicobacter pylori* were involved in the study. They received a 10-day triple scheme of eradication therapy with Pantoprazole, Amoxicillin and Ornidazole.

The criteria for the effectiveness of treatment were eradication of *Helicobacter pylori*, dynamics of clinical signs of the disease, improvement of the endoscopic picture, drug safety and tolerability, satisfaction with the results of treatment by a physician. Experience of application of this scheme shows good clinical efficacy and a high degree of eradication of *Helicobacter pylori*, drug safety and tolerability and satisfaction with the results of therapy by a physician. It is required to study the effectiveness and determine the role of Ornidazole in eradication of *Helicobacter pylori* in future. *Helicobacter* therapy scheme with antibiotic Ornidazole is one of the possible solutions to the problem of overcoming antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* and efficiency of eradication.

Key words: *are Helicobacter pylori, eradication therapy, Ornidazole and chronic gastritis.*