

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-44-47

Сравнительная эффективность разных эрадикационных схем в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

Зверков И. В., Масловский Л. В.

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, 121359, Москва, Россия

Comparative effectiveness of different eradication schemes in the treatment of peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*

I. V. Zverkov, L. V. Maslovskii

Federal State Budgetary Institution of Additional Post-graduate Education "Central State Medical Academy" Administrative Department of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russia

Для цитирования: Зверков И. В., Масловский Л. В. Сравнительная эффективность разных эрадикационных схем в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11): 44–47. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-44-47

For citation: Zverkov I. V., Maslovskii L. V. Comparative effectiveness of different eradication schemes in the treatment of peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11): 44–47. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-44-47

✉ Corresponding author:

**Зверков
Игорь Владимирович**
Igor V. Zverkov
igor.zverkov@mail.ru

Зверков Игорь Владимирович, профессор кафедры, доктор мед. наук
Масловский Леонид Витальевич, доцент кафедры, доктор мед. наук
Igor V. Zverkov, MD, Professor
Leonid V. Maslovskii, MD, Associate professor

Резюме

Цель исследования: сравнительный анализ 10 схем эрадикации у больных ЯБДК, ассоциированных с НР — инфекцией.

Материал и методы: за 15 лет на кафедре гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ исследованы 10 схем эрадикации у 297 больных ЯБДК: схема, состоящая из омепразола (О), кларитромицина (К), метронидазола (М) (30 чел.); схема, состоящая из О, К и амоксицилина (А), где доза «К» и длительность лечения (5 дней, 7 дней и 10 дней) подбирались в зависимости от обсемененности НР (+, ++, +++) (30 человек), «последовательная» схема и схема из О+К+А (68 чел.); схема О+К+А, где вместо А применялся фуразолидон (Ф) и тинидазол (Т) (57 чел.) или вместо К использовались вильпрафен (В) и левофлоксацин (Л) (60 чел.); схемы, состоящие из половинных доз антибиотиков: О+К+А и из пантопразола (П), дазолика (Д) и А. С помощью ЭГДС оценивали рубцевание язв и в биоптатах из желудка НР с морфологической окраской по Гимза и быстрым уреазным тестом (БУТ). Статистическая обработка данных производилась современными методами.

Результаты исследования: среди больных ЯБДК менее эффективной была схема из О+К+М (60%). Эффективными в эрадикации были 6 схем: О+К+А (80%), «последовательная» схема (83%) с заменой А на Ф (93%) или Т (88%), с заменой К на В (90%) или Л (80%). Эффективность эрадикации повысилась до 97% в схеме (О+К+А), где доза К подбиралась в зависимости от степени обсемененности НР (+, ++, +++)). У пожилых и старых эффективны половинные дозы антибиотиков в схемах из О+К+А (87%) и П+Д+А (90%).

Обсуждение: эффективными оказались 6 схем лечения с использованием: О+К+А, О+К+Ф, О+К+Т, О+В+А, О+Л+А и О+А — О+К+М в «последовательной» терапии. Менее эффективным (успех < 80%) оказалась схема с О+А+М. Эффективность эрадикации повышается до 97% в схеме (О+К+А), где доза К подбиралась в зависимости от обсемененности НР (+, ++, +++) и продолжительности лечения (5 дней, 7 дней и 10 дней). У пожилых и старых в схемах эрадикации с хорошим эффектом можно использовать половинные дозы антибиотиков (О+К+А и П+Д+А).

Ключевые слова: ЯБДК, схемы эрадикации НР-инфекции, омепразол, кларитромицин, амоксицилин, вильпрофен, левофлоксацин, пантопразол, дазолик

Summary

Aim of investigation: comparative analysis of 10 schemes of eradication in patients with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*.

Materials and methods: 10 eradication schemes were investigated at the Department of Gastroenterology for 15 years (Central state medical academy of department of presidential affairs, Head of the Department Minushkin O.N.) 297 patients with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori* were divided in treatment groups, as follows: 30 patients received triple therapy with omeprazol (O), clarithromycin (C) and metronidazole (M); 98 patients received triple therapy with omeprazol (O), clarithromycin (C) and amoxicillin (A); the dose of clarithromycin and the duration of treatment (5-day, 7-day, 10-day) was selected depending on the degree of Hp contamination (+, ++, +++); 68 patients received sequential therapy with omeprazol (O), clarithromycin (C) and amoxicillin (A); 117 patients received triple therapy with omeprazol (O), clarithromycin (C) and furazolidon (F) and tinidazol (T) — 57 patients or with omeprazol (O), wilprafen (W) and levofloxacin (L) and amoxicillin (A) — 60 patients; and 50 elderly patients received half doses of O+C+A combination or pantoprazol (P), dazolic (D) and amoxicillin (A). Esophagogastroduodenoscopy (EGS), Giemsa stain in biopsy and rapid urease test (RUT) were used to evaluate the quality of ulcer healing and efficacy of eradication. Student's t-criterion and Fisher's method were used in statistical processing (Significant differences in significance level of 95%, $p < 0,05$)

Results: O+C+M scheme had the lowest efficacy (60%). 6 of 10 schemes were effective: O+C+A — 80%; sequential scheme — 83% (with (F) — 93%, with (T) — 88%; with (W) 90% or (L) 80%).

Discussion: Eradication efficacy increased by 97% with day-degree contamination selection. In elderly patients half doses schemes were effective (O+C+A — 87% and P+D+A 90%).

Keywords: duodenal ulcer, eradication schemes, omeprazol, clarithromycin, amoxicillin, wilprafen, levofloxacin, pantoprazol, dazolic

Введение

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), по прежнему, остается наиболее распространенным заболеванием пищеварительного тракта. Патогенетическая роль *Helicobacter pylori* (НР) – инфекции в развитии и хронизации язвы в настоящее время является общепризнанной [1,5,6]. Принятой формой лечения таких больных является эрадикация НР – инфекции. Все пять международных рекомендаций (Маастрихт-I, 1996 г., Маастрихт-II, 2000 г., Маастрихт-III, 2005 г.,

Маастрихт-IV, 2010 г., Маастрихт-V, 2016 г.) посвящены совершенствованию эрадикационной терапии [2,6]. Это привело к тому, что у части больных рецидивы язвы стали реже и у них изменился тип течения ЯБДК на более благоприятный.

В этой связи для совершенствования противоязвенного лечения целью работы являлся сравнительный анализ различных схем эрадикации у больных ЯБДК, ассоциированных с НР – инфекцией.

Материал и методы исследования

В течение 15 лет на кафедре гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ (заведующий – профессор О. Н. Минускин) исследовались 10 различных схем эрадикации у 297 больных ЯБДК, ассоциированных с НР: у 30 больных использовалась «тройная» схема эрадикации, состоящая из омепразола (О), кларитромицина (К), метронидазола (М); у 98 пациентов – схема, состоящая из О, К и амоксицилина (А), причем у 30 больных из них доза «К» подбиралась в зависимости от степени обсемененности НР (+, ++, +++), и от этого зависела длительность лечения (5 дней, 7 дней и 10 дней), у 23 больных использовалась «последовательная» схема терапии и у 45 пациентов – комбинация препаратов (О+К+А), а длительность приема «О» у них зависела от течения ЯБДК; у 57 пациентов в «тройной» схеме вместо А применялся фуразолидон (Ф) и тинидазол (Т); а у 60 больных в схеме вместо К использовались вильпрафен (В) и левофлоксацин (Л). У 50 из 297 больных пожилого и старческого возраста

применяли 2 схемы эрадикации, состоящие из половинных доз антибиотиков: О+К+А; пантопразола (П), дазолика (Д) и А.

У больных с помощью ЭГДС рубцевание язв оценивали через 2, 3 и 4 недели. В биоптатах из желудка изучали степени обсемененности НР с помощью морфологической окраски по Гимза и проведением быстрого уреазного теста (БУТ). После морфологической окраски по Гимза биоптатов выделяли: слабую степень обсемененности – до 20 микробов в п/з (+), умеренную – от 20 до 50 микробов в п/з (++) и выраженную – 50 микробов и более в п/з (+++). Активность уреазы оценивали с помощью БУТ в биоптатах из желудка: положительная реакция до 1 ч считалось выраженной (+++), а реакция от 1 ч до 3 ч – умеренной (++) и от 3 ч до 24 ч – слабой (+).

В статистической обработке при сравнения цифровых данных двух выборок пользовались t-критерием Стьюдента и точного метода Фишера, считая достоверными различия на уровне значимости 95%

Таблица 1.
Результаты исследований
схем эрадикации у больных.

№	Группы болезней	П	Схемы лечения	Сроки лечения	Частота эрадикации	Побоч. эффекты
1	ЯБДК с НР	30	О+К+М	10 дней	60%	17%
2	ЯБДК с НР	30	О+К+А	10 дней	97%	30%
	(+)	10	О+К+А	5 дней	100%	
	(++)	10	О+К+А	7 дней	90%	
	(+++)	10	О+К+А	10 дней	100%	
3	ЯБДК с НР	32	О+К+Ф	10 дней	93%	22%
4	ЯБДК с НР	25	О+К+Т	10 дней	88%	40%
5	ЯБДК с НР	23	О+А – О+К+М	10 дней	83%	30%
6	ЯБДК с НР	30	О+В+А	10 дней	90%	20%
7	ЯБДК с НР	30	О+Л+А	10 дней	80%	30%
8	ЯБДК с НР:	45	О+К+А	10 дней	80%	15%
9	ЯБДК с НР	30	О+К+А	10 дней	87%	20%
10	ЯБДК с НР	20	П+Д+А	10 дней	90%	15%

при $p < 0,05$; для определения средней ошибки процентов целых чисел применяли таблицы В. С. Генеса. Границы нормы для изучаемых показателей определяли по формуле $M \pm 2\sigma$, где M – среднее

арифметическое показателя в контрольной группе, σ – среднее квадратичное отклонение.

Полученные результаты исследований опубликованы в работах О. Н. Минушкина и другие [8].

Результаты исследования

У больных ЯБДК сводные результаты исследований 10 различных схем эрадикации представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы, у больных наиболее эффективными являются следующие комбинации препаратов: (О+К+А, О+К+Ф, О+К+Т, О+В+А, О+Л+А и О+А-О+К+М), причем эффективность лечения составила: 80% (О+К+А), 93% (О+К+Ф), 88% (О+К+Т), 90% (О+В+А), 80% (О+Л+А) и 83% (О+А-О+К+М) в «последовательной» терапии, эффективность эрадикации для комбинации (О+К+М) составила 60%, что заставляет воздержаться от ее использования. Эффективность эрадикации повышается до 97% в схеме (О+К+А), где доза «К» подбирается в зависимости от степени обсемененности НР (+, ++, +++) и продолжительности лечения (5 дней, 7 дней и 10 дней).

Известно, что в рекомендациях, в основном, Маастрихт IV (2010 г.) и V (2016 г.) представлены 2 особых положений:

- у больных с неосложненной формой ЯБДК всё лечение может ограничиться эрадикацией. При ЯБЖ и осложненной ЯБДК показано продолжение приема ИПП;
- у больных пожилого и старческого возраста при проведении эрадикации могут использоваться меньшие дозы антибактериальных препаратов.

Как следует из полученных результатов исследования (таблица 1) – у больных ЯБДК, ассоциированной с НР, эрадикация первой линии эффективна в 80% случаев для комбинации (О+К+А): если неосложненное течение ЯБ, то прием «О» назначается на период эрадикации; если осложненное течение ЯБ, то «О» назначается до полного рубцевания язв. У пожилых и старых пациентов с ЯБДК, ассоциированной с НР, эрадикация препаратами первой линии эффективно в половинных дозах антибиотиков для комбинации препаратов из О+К+А и П+Д+А, что составляет 87% и 90%, соответственно.

Также следует, что побочные эффекты у них фиксировались от 15% до 40%, в большинстве случаев были связаны с эффективной блокадой желудочной секрецией и проходили самостоятельно.

Таким образом, в «тройных» схемах эрадикации комбинации разных препаратов (в ряде случаев с заменой метронидазола или кларитромицина) в стандартных дозах или дозах, которые зависят от степени обсемененности НР, возраста больных, осложненного и неосложненного течения ЯБДК сопровождалась частотой эрадикации НР свыше 80% и рубцеванием язв.

Обсуждение полученных результатов

В последние годы изменился подход к препаратам, используемым в эрадикационных схемах. Так, в терапии первой линии применение метронидазола возможно, если уровень резистентности к нему не превышает 15%. Согласно данным ряда авторов [1,2,8] в разных регионах РФ уровень резистентности НР к метронидазолу колеблется от 55,5% до 79,4%. Как показали исследования, в схеме (О+К+М) удалось эрадикаровать НР только у 60% пациентов. В этой связи в эрадикационной терапии вместо метронидазола были

использованы фуразолидон и тинидазол. Согласно полученным данным, у больных в терапии, состоящей из О+К+Ф или О+К+Т эрадикация НР – инфекции зафиксирована у 93% и 88% пациентов, соответственно.

В европейских рекомендациях было зафиксировано, что если в терапии первой линии резистентность НР к кларитромицину превышает 15%, то необходима его замена (вильпрафен, левофлаксацин, рифамбутин) [3,4,7]. У больных ЯБДК в терапии первой линии замена кларитромицина

вильпрафеном или левофлаксацином повысила частоту эрадикации НР до 90% (в схеме О+В+А) и до 80% (в схеме из О+Л+А).

Как показали исследования, у больных ЯБДК в схеме, состоящей из О+К+А, где при одних и тех же дозах антибиотиков длительность курса может определяться степенью обсемененности НР (5 дней – при слабой степени обсемененности; 7 дней – при умеренной степени обсемененности и 10 дней – при выраженной степени обсемененности) частота эрадикации составила 97%.

У больных ЯБДК неосложненного, редко рецидивирующего (1-я группа) и осложненного (2-я группа) течения комбинированная терапия (О+К+А) в течение 10 суток составляет 80%, поэтому возможен прием омепразола на срок курса эрадикации и с контролем ЭГДС по обычной схеме [3,4].

У больных ЯБДК пожилого и старческого возраста применение комбинированной эрадикационных схем (О+К+А и П+Д+А – антибиотики в половинных дозах) сопровождалось эрадикацией НР у 87% и 90% больных, соответственно.

Полученные данные позволяют сделать *выводы* о том, что эффективными в наших исследованиях оказались 6 схем лечения с использованием: О+К+А, О+К+Ф, О+К+Т, О+В+А, О+Л+А и О+А – О+К+М в «последовательной» терапии. Менее эффективным (успех < 80%) оказалась схема с О+А+М. Эффективность эрадикации повышается до 97% в схеме (О+К+А), где доза К подбирается в зависимости от степени обсемененности НР (+, ++, +++) и продолжительности лечения (5 дней, 7 дней и 10 дней). У пожилых и старых в схемах эрадикации с хорошим эффектом можно использовать половинные дозы антибиотиков (О+К+А и П+Д+А).

Литература | References

1. Шульпекова Ю. О. Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога // Медицинский совет, 2016, № 14, с. 26–31.
Shulpekova Yu. O. Use of rabeprazole in practice of gastroenterologist // Medical Sovet, 2016, № 14, S.26–31.
2. Пиманов С.И., Макаренко Е. В. Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V (Флорентийского и Торонтского консенсусов) // Медицинский совет, 2017, № 15, с. 10–17.
Pimanov S. I., Makarenko E. V. Optimized eradication protocols: recommendations of the American gastroenterologist board, Maastricht v/Florentine and Toronto consensuses. // Medical Sovet, 2017, № 15, S.10–17.
3. Haastrup H.F, Paulsen M.S, Christensen R. D. et al. Medical and non-predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016 Jul, 44(1): 78–87.
4. Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H. et al. Four-times-dayle dosing of rabeprazole with sitafloxacin, high-dose amoxicillin, or both for metronidasole-resistant infection with *Helicobacter pylori* in Japan // *Helicobacter*, 2016, may 23 {Epub ahead of print}.
5. Stanghellin V. et al. Gastrointestinal disorders // *Gastroenterology* 2016, 150, S.1380–1392.
6. Sugano K. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut*, 2015, 64, S.1353–1367.
7. Zhang Z., et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J. Gastroenterol.* 2012, Mar 14, 16 (10). S.1279–1284.
8. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Островская А. И. Гепатопротекторы растительного происхождения в терапии лекарственного гепатита // Медицинский совет, 2016, № 14, с. 48–52.
Minushkin O.N, Zverkov I.V, Ostrovskaya A. I. Hepatoprotectors of vegetable origin in therapy of drugs-induced hepatitis // Medical Sovet, 2016, № 14, S.48–52.