

И.В. МАЕВ¹, А.В. ЯШИНА¹, А.А. САМСОНОВ¹, Д.Н. АНДРЕЕВ¹, В.Б. ГРЕЧУШНИКОВ², Е.Е. ПАВЛЕЕВА¹
¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

² Центральная клиническая больница №6 ОАО «Российские железные дороги»

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

В статье представлены результаты исследования, целью которого явилась оценка эффективности и переносимости схем эрадикационной терапии с включением макролидов и препарата висмута при терапии пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной формой функциональной диспепсии (постпрандиальный дистресс-синдром).

Ключевые слова: функциональная диспепсия, *Helicobacter pylori*, эрадикация, макролиды, висмута трикалия дицитрат

ВВЕДЕНИЕ

Патология желудочного кислотообразования является причиной многих т. н. кислотозависимых заболеваний, среди которых патология желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенная болезнь (ЯБ), эрозивно-язвенное поражение, хронический гастрит, гастродуоденит, синдром функциональной диспепсии (ФД) занимают главенствующее положение [1].

Симптомы диспепсии принадлежат к числу часто встречающихся гастроэнтерологических жалоб. Среди многих этиологических факторов ФД следует выделить инфицированность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и нарушение гастродуоденальной моторики [2]. По результатам рандомизированного контролируемого исследования R.F. Harvey и соавт. (2010) с периодом наблюдения от 2 до 7 лет эрадикация *H. pylori* ведет к снижению частоты обращений по поводу диспепсии на 25% [3].

В состав рекомендованных международным консенсусом по проблеме *H. pylori* [4] эрадикационных схем первой линии входит представитель макролидных антибиотиков кларитромицин. Научное общество гастроэнтерологов России в случаях невозможности применения последнего (непереносимость, побочные эффекты, коморбидные состояния) рекомендует применять джозамицин в трех основных схемах первой линии эрадикации *H. pylori* [5].

Интересно отметить, что у ряда макролидов есть и неантибактериальные свойства. Имеются данные о ярко выраженном прокинетиическом эффекте классического представителя макролидов – эритромицина [6]. Однако в реальной гастроэнтерологической практике эритромицин (как прокинетиик) не применяется из-за выраженных побочных эффектов и развития осложнений [7].

По данным известного фонда PubMed, за последние годы в разных странах проведено несколько исследований по изучению ФД, а также свойств имеющихся лекарственных средств для лечения ее. В Венгрии в 2004 г. проведено исследование,

где сравнивался прокинетиический эффект тройной эрадикационной терапии и прокинетиический эффект цизаприда [8]. В результате установлено отсутствие клинически значимых различий. Вместе с тем говорить о том, что именно кларитромицин, а не общий саногенный эффект эрадикации пилорического хеликобактера вызывает улучшение моторики желудка, на основании этих данных невозможно. По данным исследования, проведенного в 1999 г. в Италии, были получены результаты, свидетельствующие о наличии прокинетиического эффекта кларитромицина при внутривенном введении в рамках лечения ФД и *H. pylori*-ассоциированного гастрита [9]. Тем не менее в настоящее время результаты этого исследования не могут учитываться в полной мере, т. к. в преобладающем большинстве случаев эрадикационной терапии кларитромицин применяется перорально, а не внутривенно.

Анализ источников литературы, посвященных патофизиологическим, клиническим аспектам и лечению ФД, показывает, что эти вопросы еще очень далеки от окончательного решения. Очевидно, что продолжение интенсивных научных исследований патофизиологических и клинических аспектов проблемы прокинетиического эффекта эрадикационной терапии, включающей макролиды, у больных с *H. pylori*-ассоциированной формой ФД позволит в ближайшем будущем оптимизировать лечение данной патологии. В связи с вышеизложенным нами было проведено исследование по изучению эффективности и переносимости двух схем четырехкомпонентной эрадикационной терапии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной формой ФД, представленной дискинетическим вариантом – постпрандиальным дистресс-синдром (в соответствии с Римскими критериями III пересмотра, 2006) [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и переносимость схем эрадикационной терапии с включением макролидов и препарата висмута в рамках терапии пациентов с *H. pylori*-ассоциированной формой ФД, дискинетическим вариантом (постпрандиальный дистресс-синдром).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 60 пациентов с ФД (пост-прандиальный дистресс-синдром), ассоциированной с *H. pylori*. Диагноз ФД устанавливался при наличии у пациентов симптомов, соответствующих III Римским критериям, и отсутствии клинически значимой органической патологии органов гастродуоденальной области.

Критериями исключения служили возраст менее 18 лет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), эрозии слизистой оболочки желудка и ДПК, ранее проводимая антихеликобактерная терапия, предшествующий прием антибиотиков, ингибиторов протонной помпы (ИПП) и препаратов висмута в течение четырех последних недель, нежелательные реакции на прием препаратов, входящих в схемы эрадикации в анамнезе, беременность, лактация, предшествующие оперативные вмешательства на желудке, тяжелые сопутствующие заболевания.

В начале наблюдения все пациенты проходили комплексное обследование, включавшее подробный сбор жалоб, анамнеза, объективное исследование, традиционные лабораторные тесты. До начала лечения выполнялись эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией и дыхательный тест с мочевиной, меченной C^{13} . Инфекция *H. pylori* была верифицирована по результатам дыхательного теста и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка с окраской по Граму.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу было включено 30 пациентов, которые получали четырехкомпонентную схему эрадикационной терапии: омепразол 20 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин (Флемоксин Солютаб) 1000 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) 240 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Во вторую группу было включено 30 пациентов, которые получали четырехкомпонентную схему эрадикации: омепразол 20 мг 2 раза в день, джозамицин (Вильпрафен Солютаб) 1000 мг 2 раза в день, амоксициллин (Флемоксин Солютаб) 1000 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) 240 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания (табл. 1).

Эффективность лечения оценивалась по динамике выраженности диспепсического синдрома, а также уровню эрадикации инфекции *H. pylori*. Контрольная ЭГДС не выполнялась. По прошествии 28 дней после окончания лечения для контроля эффективности антихеликобактерной терапии проводился дыхательный тест с мочевиной, меченной C^{13} . Динамика диспепсического синдрома оценивалась по результатам оценки жалоб пациентов на 3-й и 14-й день терапии. Кроме этого,

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

	Первая группа	Вторая группа
Количество пациентов	30	30
Пол (мужчины/женщины)	12/18	16/14
Возраст, лет	31,5	32,4
Длительность заболевания, лет	5,6	4,9

регистрировались нежелательные реакции, возникающие на фоне назначенной антихеликобактерной терапии.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica. Для оценки качественных признаков использовался критерий Хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходных данных обследования выявил, что комплекс симптомов диспепсии (чувство полноты после еды, раннее насыщение) отмечался у 100% пациентов обеих групп. На фоне терапии диспепсический синдром был полностью купирован у 10 и 16,6% пациентов соответственно первой и второй групп, улучшение состояния отметили 23, 26 и 6% соответственно.

Полный курс антихеликобактерной терапии прошли все включенные в исследование пациенты. Эрадикация *H. pylori* в первой группе была достигнута у 93% пациентов, тогда как во второй группе этот показатель составил 90%. Различия в эффективности эрадикации у пациентов первой и второй группы не были статистически значимыми ($p = 1,00$).

■ Анализ источников литературы, посвященных патофизиологическим, клиническим аспектам и лечению ФД, показывает, что эти вопросы еще очень далеки от окончательного решения

Ни в одном случае не было зафиксировано нежелательных реакций, повлекших за собой необходимость прекратить лечение. Аллергических реакций в обеих группах зарегистрировано не было. Анализ частоты регистрации других нежелательных явлений показал, что пациенты в первой группе в сравнении с пациентами второй группы статистически значимо чаще отмечали появление горького или металлического привкуса во рту. Также в первой группе статистически значимо чаще регистрировалась тошнота. Диарея также чаще отмечалась у пациентов первой группы, что может быть связано с несколько большим влиянием кларитромицина на моторику желудочно-кишечного тракта, которое, по-видимому, отсутствует у джозамицина. Однако различия не были статистически значимыми. Такие нежелательные реакции, как головная боль, рвота и боль в животе (отличная от симптомов диспепсии, имевшихся у пациентов до начала лечения), метеоризм в обеих группах, отмечались практически с одинаковой частотой. В целом нежелательные явления у пациентов в первой группе регистрировались чаще, чем у пациентов второй группы (табл. 2).

Полученные в нашем исследовании результаты применения четырехкомпонентных схем антихеликобактерной терапии в целом соответствуют ранее опубликованным российским и зарубежным данным. Так, в исследовании Q. Sun с соавт. эффект от проведенной 14-дневной квадротерапии в составе ИПП, кларитромицина, амоксициллина и висмута трикалия дицитрата составил 93,7% [11].

Таблица 2. Нежелательные явления проводимой терапии

Нежелательные явления	первая группа, %	вторая группа, %	p
Аллергические реакции	0	0	
Головная боль	3 (10,0)	2 (6,7)	1,00
Нарушение вкуса (горечь, металлический привкус во рту)	8 (26,7)	1 (3,3)	0,03
Тошнота	9 (30,0)	2 (6,7)	0,045
Рвота	1 (3,3)	0 (0)	1,00
Абдоминальная боль	4 (13,3)	5 (16,7)	1,00
Диарея	7 (23,3)	2 (6,7)	0,148
Метеоризм	6 (20,0)	3 (10,0)	0,47
Пациентов с нежелательными явлениями	16 (53,3)	7 (23,3)	0,034
Всего нежелательных явлений	38	15	

Результаты исследования В. Ergl с соавт. показали, что эффективность схемы тройной терапии при добавлении висмута в Турции составляет 90,7%, при том, что тройная терапия позволяет добиться эрадикации *H. pylori* не более чем в 65% случаев [12, 13]. Недавние публикации российских авторов, в т. ч. и наши предыдущие работы, также наглядно демонстрируют, что добавление висмута трикалия дицитрата повышает эффективность эрадикации на 20% [14, 15].

Сравнение эффективности лечения инфекции *H. pylori* у пациентов первой и второй группы показало, что схема с включением джозамицина не намного уступает (не достоверно) по эрадикационной эффективности схеме с клари-

тромицином. Подобные данные по применению схемы в составе ИПП, висмута трикалия дицитрата, джозамицина и амоксициллина были ранее получены в рамках наблюдательной программы: эрадикация *H. pylori* была достигнута в 93% случаев [16].

В то же время общее число нежелательных явлений было статистически значимо меньше при применении схемы с джозамицином. При применении кларитромицина чаще регистрировались горький или металлический привкус во рту и тошнота.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эрадикационная терапия у больных с дискинетической формой ФД сопровождается в ряде случаев (10–16,6%) купированием симптомов функциональной патологии желудка и улучшением на уровне 23–26%. Вместе с тем у большинства больных клинические проявления ФД, ее дискинетического варианта сохраняются, несмотря на эрадикацию *H. pylori*, что говорит о независимой природе функциональных проявлений от хеликобактерного поражения желудка, с одной стороны. С другой, по-видимому, современные макролиды, в частности их 16-членные формы, не обладают самостоятельным прокинетическим действием на ЖКТ и желудок в частности. Включение же последних в схему антихеликобактерной терапии в составе омепразола, висмута трикалия дицитрата и амоксициллина оправдано высоким процентом эрадикации (90%) и хорошей переносимостью лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Яшина А.В. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*, 2013, 4: 38-45.
3. Harvey RF, Lane JA, Nair P et al. Clinical trial: prolonged beneficial effect of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia consultations - the Bristol Helicobacter Project. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32: 394e400.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*, 2012, 61 (7): 646-664.
5. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое московское соглашение). *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.*, 2013, 5: 3-11.
6. Гриневич В.Б., Саблин О.А. ФАРМиндекс: Практик. Вып. 1. 2001.
7. Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетика итоприда в их лечении. *Consilium medicum*, 2007, 7: 8-12.
8. Buz s GM. The effect of Helicobacter pylori eradication on prokinetic treatment on the quality of life in functional dyspepsia. *Orv Hetil.*, 2004, 145 (42): 2141-5.
9. Bortolotti M, Mari C, Brunelli F, Sarti P, Miglioli M. Effect of intravenous clarithromycin on interdigestive gastroduodenal motility of patients with functional dyspepsia and Helicobacter pylori gastritis. *Dig Dis Sci*, 1999, 44 (12): 2439-42.
10. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1466-1479.
11. Sun Q, Liang X, Zheng Q et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*, 2010, 15 (3): 233-238.
12. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther.*, 2006, 28 (11): 1960-1966.
13. Ergl I B, Do an Z, Sarikaya M, Filik L. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on Helicobacter pylori eradication: a prospective study. *Helicobacter*, 2013, 18 (6): 454-458.
14. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Эксперимент и клин гастроэнтерол.*, 2012, 8: 92-97.
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*, 2014, 4: 73-79.
16. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. с соавт. Ведение пациентов с Helicobacter pylori-ассоциированными заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Промежуточные результаты наблюдательной программы. *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.*, 2013, 5: 93-101.