

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СХЕМЫ С КОЛЛОИДНЫМ СУБЦИТРАТОМ ВИСМУТА В КАЧЕСТВЕ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

В.Г. Перегудерий, В.В. Чернявский, К.С. Пучков, А.Н. Кожевников

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: пептическая язва двенадцатиперстной кишки, лечение, коллоидный субцитрат висмута.

Открытие Р. Уорреном и Б. Маршаллом роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии и течении пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки нашло полное подтверждение в клинической практике, что отображено в первом и втором Маастрихтских консенсусах [11]. Однако тему *H. pylori*-ассоциированных заболеваний пока еще рано считать закрытой. В этой области еще остается много вопросов и проблем. К таким спорным пунктам относятся схемы эрадикации, многие из которых при хорошей эффективности, к сожалению, плохо переносятся, вызывая многочисленные побочные эффекты от горечи во рту и до развития дисбиоза кишечника, лекарственного гепатита, молочницы [1—3, 6, 9]. Кроме того, возрастает количество антибиотикорезистентных штаммов [11—13]. И это не единственное, что ограничивает распространение и применение антихеликобактерной терапии. Именно поэтому по всему миру проводится поиск, разработка и испытания новых схем эрадикационной терапии, в которых перечисленные недостатки были бы сведены к минимуму [4]. На сегодняшний день международными консенсусами определены четкие требования к схемам эрадикации: они должны быть эффективными, безопасными и обеспечивать хороший комплаенс (табл. 1) [8].

Установлено, что наряду с достаточной эффективностью основных схем, рекомендованных Ма-

астрихтским консенсусом, переносимость их вариабельна. Так, для схемы омепразол + кларитромицин + амоксициллин средняя частота побочных эффектов составляет 21%, причем в 2% случаев лечение приходится прекращать преждевременно. При применении схемы омепразол + кларитромицин + метронидазол побочные действия возникают в среднем у 19,8% пациентов, однако отмена лечения требуется реже — в 0,5% [4]. Естественно, что высокая частота побочных эффектов, даже незначительных, отрицательно влияет на комплаенс, то есть пациент нарушает режим приема препаратов, что также способствует недостижению эрадикация [3]. Кроме того, резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу достаточно высока и составляет до 27% [].

Для повышения эффективности лечебных схем возможны разные подходы: увеличение доз антибиотиков, длительности курса терапии, а также применение антибактериальных препаратов новых групп. Однако все эти пути сопряжены с усилением общей нагрузки антибиотиками и повышением вероятности побочных реакций. Именно поэтому целесообразен поиск новых схем лечения, которые хорошо переносятся пациентами и обеспечивают высокий процент эрадикации.

Среди таких альтернативных схем к наиболее перспективным относятся схемы с применением препаратов висмута. Их применение в лечении

Таблица 1. Основные требования к схемам антихеликобактерной терапии

Уровень эрадикации должен быть не менее 80%
Схема не должна вызывать вынужденной отмены терапии вследствие побочных эффектов (допустимо менее чем в 5%)
Схема должна быть эффективной при продолжительности курса не более 7—14 дней

пептических язв не является чем-то принципиально новым. Так, еще в 1999 году в своей передовой статье в «Европейском журнале гастроэнтерологии и гепатологии» Wink de Boer отмечал, что «тройная терапия на основе препаратов висмута, пожалуй, наиболее широко используется в мире» [2]. Такой популярности способствовали высокая антихеликобактерная активность и незначительный спектр побочных действий, характерные, в частности, для де-нола.

Помимо широкого использования в эрадикационных схемах квадротерапии, рекомендованных вторым Маастрихтским консенсусом [2], де-нол в настоящее время часто применяют и в первой линии терапии. Так, канадские и европейские рекомендации по лечению язвенной болезни отводят препараты висмута во вторую линию терапии, а азиатско-тихоокеанские соглашения рекомендуют их в качестве первой линии [8, 10].

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность тройной схемы эрадикации *H. pylori* в составе: коллоидный субцитрат висмута (де-нол) + кларитромицин + ингибитор протонной помпы (ИПП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рандомизированное исследование были включены 87 пациентов с *H. pylori*-позитивной дуоденальной язвой. Инфекция *H. pylori* установлена с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста. Также всем больным проведена видеоэзофагогастро-дуоденоскопия, компьютерная рН-метрия, УЗИ органов брюшной полости, общий и биохимический анализ крови. Все обследуемые имели документально подтвержденный диагноз пептической язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*.

Методом случайной выборки пациентов разделили на две группы. Первая (опытная) группа (43 человека) принимала тройную схему, в которую входил коллоидный субцитрат висмута — де-нол (де-нол 240 мг 2 раза/сут за 30 мин до еды, курсом 10 дней + кларитромицин 500 мг 2 раза/сут после

еды курсом 7 дней + рабепразол 20 мг 2 раза/сут за 1 ч до еды, курсом 7 дней). Пациенты второй (контрольной) группы (44 человека) принимали схему, в которую входил метронидазол (рабепразол 20 мг × 2 раза/сут + кларитромицин 500 мг × 2 раза/сут + метронидазол 500 мг × 2 раза/сут после еды — все препараты по 7 дней).

Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась с помощью повторного ¹³C-уреазного дыхательного теста через 30 дней после окончания лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой (опытной) группе из 43 пациентов эрадикация была успешной у 39 пациентов, что составило (90,7 ± 4,4)%.

Во второй группе из 44 больных эрадикация достигнута у 38, что составило (86,4 ± 5,2)%.

Различия между группами в частоте успешной эрадикации статистически не достоверны ($P_{1-2} > 0,05$).

Частота различных побочных эффектов терапии среди пациентов каждой из групп представлена в табл. 2.

При применении схемы с коллоидным субцитратом висмута был зарегистрирован ряд незначительных побочных эффектов, что не требовало прекращения лечения. Чувство горечи во рту, которое исчезло после окончания лечения, зафиксировано у 1 пациента из 43, что составило 2,3%. Тошнота возникла в двух случаях (4,54%), и еще один пациент (2,3%) жаловался на боль в правом подреберье, другие побочные эффекты не отмечались. Окрашивание кала в черный цвет, характерное для препаратов висмута мы не учитывали, поскольку этот эффект не оказывал негативного влияния на качество жизни пациентов.

Несколько хуже была переносимость «классической» схемы с метронидазолом: неприятный металлический привкус во рту возник в 5 случаях (11,36%), крапивница в 1 (2,27%), тошноту отмечали 3 пациента (6,81%). Кроме того, наблюдались и другие осложнения: у двух пациентов из второй группы (4,54%) зафиксирован подъем активности

Таблица 2. Частота побочных эффектов эрадикационной терапии

Симптом	ИПП+Кл+Де-нол		ИПП+Кл+Ме	
	Абс.	%	Абс.	%
Боль в правом подреберье	1	2,3	2	4,6
Неприятный привкус во рту	1	2,3	5	11,4
Диарея	0	0	1	2,3
Головная боль	0	0	2	4,6
Кожные аллергические реакции	0	0	1	2,3
Повышение уровня АсТ, АлТ	0	0	2	4,6
Рвота	0	0	1	2,27
Тошнота	2	4,6	3	6,81
Суммарная частота побочных эффектов,%	9,2		38,7	

АлТ и АсТ выше нормальных значений, у одного из них (2,27%) была однократная рвота. Суммарная частота побочных эффектов достоверно выше ($P < 0,05$), чем в группе пациентов, принимавших де-нол.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что эффективность тройной схемы с де-нолом не уступает таковой при использовании традиционной схемы, и даже превышает ее, в то время как переносимость лечения схемой с де-нолом достоверно лучше. Очевидно, ее эффективность во многом обусловлена уникальными свойствами препаратов висмута. Так, де-нол благодаря коллоидным свойствам проникает вглубь желудочных ямок и оказывает непосредственное бактерицидное действие за счет адсорбции на наружной мембране бактерии, разрушения клеточной стенки и блокирования синтеза АТФ внутри клетки. Бактерицидное действие де-нола, в отличие от большинства антибиотиков, проявляется в отношении как вегетативных, так и кокковых форм *H. pylori*. При этом де-нол обладает выраженным синергизмом действия с принимаемыми одновременно антибиотиками, а также способствует преодолению резистентности *H. pylori* к ним [11]. Причем широкий диапазон рН (от 1,5 до 7,0), в котором де-нол полностью проявляет свои антихеликобактерные свойства, позволяет использовать этот препарат как в сочетании с ингибиторами протонной помпы, так и без них [2]. Этот момент особенно важен в случаях, когда противопоказаны ИПП, в частности у детей. Кроме того, осажаясь в условиях кислой среды желудочного содержимого, де-нол образует протективный слой на изъязвленных участках слизистой оболочки, предохраняя ее тем самым от воздействия агрессивных факторов. Затрудняя проникновение в слизистую ионов H^+ , де-нол приводит к уменьшению продукции пепсина и

защищает клетки от разрушения. Кроме того, увеличивается секреция слизи и гидрокарбонатов.

Как показало данное исследование, при достаточно мощном действии схема с де-нолом очень хорошо переносится, поскольку при пероральном приеме всасывается менее 1% препарата (в последующем элиминируется почками). При этом средняя концентрация висмута в крови во время курсового лечения де-нолом, в отличие от других препаратов висмута, колеблется в пределах 3—50 мкг/л, в то время как побочные эффекты от висмутсодержащих препаратов (слабость, снижение аппетита, нефропатия, гингивиты, артралгии) наблюдаются при концентрации свыше 100 мкг/л.

Поэтому де-нол является одним из самых безопасных препаратов в современной гастроэнтерологии. Достаточно сказать, что за 16 лет использования де-нола не зарегистрировано ни одного случая осложнения, связанного с традиционной дозировкой [5, 8].

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что «тройная» схема с применением коллоидного субцитрата висмута (де-нол фирмы «Yamanouchi») обеспечивает высокий процент успешной эрадикации *Helicobacter pylori* (90,7%), не уступает по эффективности традиционной схеме с метронидазолом (86,4%).

2. В то же время схему с де-нолом намного лучше переносят пациенты. Частота побочных эффектов достоверно меньше, чем при использовании метронидазола.

3. В связи с вышеперечисленным, указанная схема тройной терапии (де-нол 240 мг × 2 раза в день; кларитромицин 500 мг × 2 раза/сут; ИПП в стандартной дозе × 2 раза/сут) отвечает всем требованиям, предъявляемым к схемам эрадикации *H. pylori*, и может быть рекомендована для использования в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арун Л.И., Ильченко А.А., Городинская В.С. и др. Влияние длительного воздействия антибиотиков на слизистую оболочку желудка и *Helicobacter pylori* // *Клин. мед.* — 1995. — № 5. — С. 78.
2. Ван дер Хюлст Р.В.М., Келлер Дж.Дж., Раус Е.А.Дж., Титгат Г.Н.Дж. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* // *Рос. мед. журн.* — 1997. — Т. 5. — С. 281—287.
3. Григоренко Г.О. Аналіз причин невадного лікування дуоденальних виразок та можливі терапевтичні підходи // Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. — Сімферополь, «АДЕФ Україна», 2003. — 20 с.
4. Ивашкин В.Т. *Helicobacter pylori*: биологические характеристики, патогенез, перспективы эрадикации // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1997. — Т. 7, №1. — С. 21—23.
5. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. — М.: Из-во «Литтерра». — 2003. — С. 320—322.
6. Лапина Т.Л. Российские рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1999. — Т. 8, № 3. — С. 84—89.
7. Мерго Ф. Является ли проблемой резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам? // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1999. — Т. 8, № 3. — С. 74—78.
8. Перегудий В.Г., Ткач С.М., Скопичко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. — К., 2003. — С. 139—149.
9. Фадеев Г.Д., Ткач С.М. Антихеликобактерная терапия: лечение по стандарту или по шаблону? // *Сучасна гастроентерол. і гепатол.* — 2000. — № 2. — С. 13—15.
10. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report, September, Rome. — 2000.

11. *Goddart A.F., Lgan R.P.H.* Antimicrobial resistance and *Helicobacter pylori* // *J. Antimicrob. Chemoter.*— 1996.— Vol. 37.— P. 639—643.

12. *Megraud F.* Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection // *Br. Med. Bull.*— 1998.— Vol. 54.— P. 207—216.

13. The Mach 2 study. *Helicobacter pylori* resistance to antimicrobial agents and its influence on clinical outcome / *Megraud F., Lehn N., Lind T. et al* // *Gastroenterology.*— 1997.— Vol. 112.— P. A216.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ СХЕМИ ПОТРІЙНОЇ ТЕРАПІЇ З КОЛОЇДНИМ СУБЦИТРАТОМ ВІСМУТУ ДЛЯ ЕРАДИКАЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI*

В.Г. Передерій, В.В. Чернявський, К.С. Пучков, О.М. Кожевніков

Проводили рандомізоване дослідження з метою оцінити ефективність та безпечність потрійної схеми ерадикації *Helicobacter pylori* у складі: колоїдний вісмуту субцитрат + кларитроміцин + інгібітор протонної помпи.

Отримані результати засвідчують, що потрійна схема із застосуванням колоїдного субцитрату вісмуту (де-нол) забезпечує високий рівень успішної ерадикації *Helicobacter pylori* (90,7%) за ефективністю не поступається традиційній схемі з метронідазолом (86,4%).

Схема лікування із де-нолом добре переноситься хворими, частота побічних явищ менша, ніж при застосуванні схеми з метронідазолом.

ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE TRIPLE THERAPY SCHEME WITH COLLOID BISMUTH SUBCITRATE FOR ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI*

V.G. Perederiy, V.V. Chernyavskiy, K.S. Puchkov, O.M. Kozhevnikov

Randomized study was carried out with the aim of assessment of effectiveness and safety of triple *Helicobacter pylori* eradication scheme which included: colloid bismuth subcitrate + clarythromycin + proton pump inhibitor.

The obtained results suggest that the triple scheme with the use of colloid bismuth subcitrate (De-Nol) provides the high level of successful *Helicobacter pylori* eradication (90.7%), with effectiveness close to that of traditional scheme with metronidasol.

The treatment scheme with De-Nol is well tolerated by patients, the rate of adverse effects is lower than at the use of scheme with metronidasol.