

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №2*

2019



## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.33-00.44(470.332)

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ 10- И 7-ДНЕВНОЙ СТАНДАРТНОЙ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ *H. pylori* В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

© Дехнич Н.Н., Хохлова Ю.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме*

**Цель.** Сравнить эффективность эрадикации *H. pylori* и переносимость 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии инфекции *H. pylori* у взрослых.

**Методика.** 136 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori* и симптомами диспепсии, ранее не получавших антигеликобактерную терапию, были рандомизированы на две группы. 68 пациентов первой группы получали 10-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол (20 мг 2 раза в сут.), кларитромицин (500 мг 2 раза в сут.) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сут.). 68 пациентов второй группы – 7-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол (20 мг 2 раза в сут.), кларитромицин (500 мг 2 раза в сут.) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сут.). Для контроля эффективности антигеликобактерной терапии использовался метод определения антигена *H. pylori* в кале.

**Результаты.** Эффективность эрадикации *H. pylori*, по данным ИТТ-анализа, у пациентов первой и второй групп составила 82,4% и 64,7% ( $p=0,020$ ), а по данным РР-анализа – 87,5% и 66,7% ( $p=0,010$ ). Нежелательные реакции были зарегистрированы у 25% первой группы и 36,8% пациентов второй группы. Статистически значимых различий по частоте развития нежелательных реакций в обеих группах не было выявлено ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** 10-дневная стандартная тройная антигеликобактерная терапия эффективнее, чем 7-дневная без увеличения числа нежелательных реакций. Не рекомендуется использовать 7-дневную стандартную тройную терапию в лечении инфекции *H. pylori* у взрослых в Смоленской области ввиду субоптимальной частоты эрадикации *H. pylori*. Применение 10-дневной стандартной тройной терапии имеет погранично приемлемую эффективность и может быть рекомендована в качестве терапии первой линии инфекции *H. pylori*.

**Ключевые слова:** эффективность эрадикации *H. pylori*, нежелательные реакции, стандартная тройная терапия

**EFFICACY AND TOLERANCE OF 10- AND 7-DAY STANDARD TRIPLE THERAPY IN PATIENTS WITH *H. Pylori* INFECTION IN THE SMOLENSK REGION: RESULTS OF A RANDOMIZED OPEN COMPARATIVE CLINICAL TRIAL**

Dekhnich N.N., Khokhlova Ju.A.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

*Abstract*

**Objective.** The aim of the study was to compare the efficacy of *H. pylori* eradication and tolerance of 10-day and 7-day of standard triple therapy of *H. pylori* infection in adults.

**Methods.** In total, 136 *H. pylori*-infected subjects participated in the randomized clinical trial. 68 patients of the first group received a 10-day standard triple therapy: esomeprazole (20 mg 2 times a day), clarithromycin (500 mg 2 times a day) and amoxicillin (1000 mg 2 times a day). 68 patients of the second group – 7-day standard triple therapy: esomeprazole (20 mg 2 times a day), clarithromycin (500 mg 2 times a day) and amoxicillin (1000 mg 2 times a day). *H. pylori* stool antigen was performed to check for eradication.

**Results.** The efficacy of *H. pylori* eradication, according to ITT-analysis, in patients of the first and second groups was 82.4% and 64.7% ( $p=0.020$ ), and according to PP-analysis – 87.5% and 66.7% ( $p=0.010$ ). Adverse events were reported in 25% of the first group and 36.8% of patients in the second group. There were no statistically significant differences of adverse events in both groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** 10-day standard triple therapy appears to be more effective than 7-day without increasing frequent adverse events. It is not recommended to use 7-day standard triple therapy in the treatment of *H. pylori* infection in adults in the Smolensk region due to the suboptimal eradication of *H. pylori*. The use of a 10-day standard triple therapy has extremely acceptable efficacy and can be recommended as a therapy for the first line of *H. pylori* infection.

*Keywords:* efficacy of *H. pylori* eradication, adverse events, standard triple therapy

## Введение

Согласно современным рекомендациям, схемы, которые обеспечивают уровень эрадикации *H. pylori*  $\geq 90\%$  могут быть использованы у населения для эмпирического лечения [10]. По данным исследований, проведенных в разных странах, эффективность стандартной тройной терапии редко превышает 80% [3]. Выделяют несколько причин снижения эффективности стандартной тройной терапии: низкая приверженность больного к лечению, повышенная кислотность желудка, высокая степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка, устойчивость *H. pylori* к антибиотикам. Было убедительно показано, что частота эрадикации данной инфекции у пациентов, инфицированных кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori* составляет 22%, а кларитромицин-чувствительными штаммами – 90% [6]. В то же время, распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* остаются неизвестными в большинстве регионов не только нашей страны, но и в мире [9]. Оценка эффективности терапии в таких регионах будет использоваться для создания клинических рекомендаций.

Кроме того, эффективность стандартной тройной терапии зависит от продолжительности лечения. Удлинение терапии с 7 до 14 дней повышает эффективность эрадикации *H. pylori* на 3-12% [4]. Результаты мета-анализа показали, что 10-дневная терапия превосходит по эффективности 7-дневную терапию, а 14-дневная терапия превосходит 10-дневную без статистически значимого увеличения числа нежелательных реакций. В частности, кохрейновский мета-анализ 45 рандомизированных контролируемых исследований в параллельных группах продемонстрировал повышение эффективности эрадикации *H. pylori* в результате проведения тройной терапии при увеличении ее продолжительности с 7 до 14 дней (72,9% vs. 81,9%; ОШ 0,66, 95% ДИ: 0,60-0,74; NNT 11, 95% ДИ: 9-14). Статистически значимое повышение эффективности стандартной тройной терапии было отмечено при увеличении продолжительности с 7 до 10 дней (24 исследования, 75,7% vs. 79,9%; ОШ 0,80, 95% ДИ: 0,72-0,89; NNT 21, 95% ДИ: 15-38) и с 10 до 14 дней (12 исследований, 78,5% vs. 84,4%; ОШ 0,72, 95% ДИ: 0,58-0,90; NNT 17, 95% ДИ: 11-46) [12]. Однако результаты исследования O'Connor J.P. выявили увеличение частоты нежелательных реакций, развившихся при пролонгации курса стандартной эрадикационной терапии [8]. Wong A.Y.S. с соавторами продемонстрировали высокий риск возникновения инфаркта миокарда, аритмии и сердечной смерти у пациентов в течение 14 дней после окончания приема эрадикационной терапии *H. pylori* на основе кларитромицина [11]. Это вызвало обеспокоенность медицинской общественности и требует проведения дальнейших наблюдательных исследований.

Тем не менее, последние международные и российские рекомендации указывают на удлинение сроков стандартной тройной терапии до 14 дней с целью повышения эффективности лечения. Однако если в регионе имеются результаты клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность более коротких режимов терапии, то подобные схемы также рекомендуются к использованию [7, 2].

Цель исследования – оценить эффективность эрадикации *H. pylori* и переносимость 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии инфекции *H. pylori* у взрослых в Смоленской области.

## Методика

В исследовании участвовали 136 пациентов в возрасте от 18 до 76 лет с инфекцией *H. pylori*, подтвержденной инвазивным (гистологический метод, бактериологический метод) и/или неинвазивным методом диагностики (anti-*H. pylori* IgG крови, определение антигена *H. pylori* в кале) и симптомами диспепсии, ранее не получавших антигеликобактерную терапию. Больные

были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы (n=68) получали 10-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол 20 мг 2 раза в сут. за 30 мин. до еды, кларитромицин 500 мг 2 раза в сут. до еды и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут. после еды. Пациенты второй группы (n=68) получали 7-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол 20 мг 2 раза в сут. за 30 мин. до еды, кларитромицин 500 мг 2 раза в сут. до еды и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут. после еды. В исследование не включались пациенты с непереносимостью одного из компонентов терапии, беременностью и лактацией. Четыре пациента в первой группе и 2 пациента во второй группе преждевременно закончили исследование из-за развития нежелательных реакций. Лечение и обследование в соответствии с протоколом полностью завершили 64 пациента первой группы и 66 пациентов второй группы, которые стали объектами РР-анализа (рис. 1). Приверженность к лечению всех исследуемых субъектов превышала 90%, в связи с чем, дополнительного исключения пациентов из исследования по поводу низкой комплаентности не было.

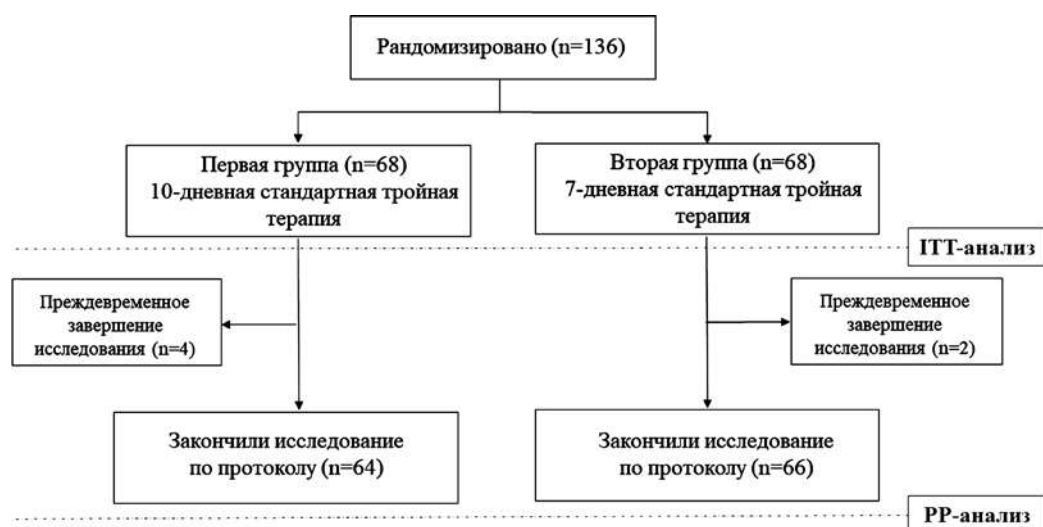


Рис. 1. Блок-схема участников рандомизированного клинического исследования: «Эффективность и переносимость 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии у пациентов с инфекцией *H. pylori*»

При включении в исследование у пациента собирались жалобы, анамнез, демографические характеристики, данные о симптомах заболевания, предшествующей фармакотерапии, выполнялось общеклиническое физическое исследование с определением основных показателей жизнедеятельности. Были оценены клиническая эффективность, переносимость и успешность эрадикации *H. pylori*. Клиническая эффективность оценивалась исчезновением диспепсических жалоб на момент окончания антигеликобактерной терапии. Нежелательные реакции оценивались ежедневно в период проводимой терапии. Эффективность эрадикации *H. pylori* была оценена определением антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом с использованием One-Step *H. pylori* Fecal Antigen Assay (Novamed, Израиль) не ранее чем через 4 недели после окончания курса антигеликобактерной терапии либо после окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний.

Во время исследования соблюдались этические нормы, изложенные в 7 версии Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013). Протокол исследования одобрен Независимым Этическим Комитетом при ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России (выписка из протокола заседание №185 от 12.02.2015 г.).

Данные, внесенные в ИРК, вводились в электронную базу данных, созданную на основе Microsoft Access для Windows 2016. При этом использовался метод двойного ввода данных. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась у пациентов, рандомизированных в группы (анализ intention-to-treat, ITT), и у пациентов, полностью закончивших лечение по протоколу (анализ per-protocol, PP). Из РР-анализа исключались пациенты, преждевременно закончившие исследование по поводу возникновения нежелательных реакций, а также принявшие менее 90% назначенных лекарственных препаратов. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых

показателей в зависимости от типа переменной (непрерывные, категориальные). Непрерывные переменные при нормальном распределении описывались в виде минимального, максимального, среднего значений, стандартного отклонения; категориальные данные представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел. Для сравнения непрерывных переменных, значения которых распределялись нормально использовался тест Стьюдента. Сравнительный анализ категориальных переменных осуществлялся с использованием точного теста Фишера или критерия Хи-квадрат, или критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Двустороннее значение  $p$  меньше 0.05 считалось статистически значимым. Статистический анализ проводился с помощью программного пакета RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.4.1.

## Результаты исследования и обсуждение

Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. В первой группе включено 68 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 73 лет, среди которых было 46 женщин (68%) и 22 мужчины (32%). Средний возраст пациентов составил  $45,58 \pm 13,19$  лет. Соотношение мужчины/женщины 1:2. Во второй группе включено 68 взрослых пациентов в возрасте от 20 до 76 лет, среди которых было 51 женщина (75%) и 17 мужчин (25%). Средний возраст пациентов составил  $49,38 \pm 15,31$  лет. Соотношение мужчины/женщины 1:3.

Все пациенты имели симптомы диспепсии. В первой группе наиболее частой нозологической формой по результатам эндоскопического исследования явился поверхностный гастрит – 32,4% больных ( $n=22$ ). Эрозивный гастрит был установлен у 22% пациентов ( $n=15$ ), гиперпластический гастрит – 10,2% ( $n=7$ ), язвенная болезнь (ЯБ) желудка – 7,4% ( $n=5$ ), ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК) – 7,4% ( $n=5$ ), ЯБ желудка и ДПК – 2,9% ( $n=2$ ), геморрагический гастрит – 1,5% ( $n=1$ ). Некоторые пациенты от проведения ЭГДС воздерживались, в связи с чем, был выставлен клинический диагноз «диспепсия неуточненная» (16,2%,  $n=11$ ). Во второй группе наиболее частой нозологической формой по результатам эндоскопического исследования также явился поверхностный гастрит – 32,4% больных ( $n=22$ ). Эрозивный гастрит был установлен у 29,4% пациентов ( $n=20$ ), гиперпластический гастрит – 8,8% ( $n=6$ ), ЯБ ДПК – 11,8% ( $n=8$ ), ЯБ желудка – 4,4% ( $n=3$ ), ЯБ желудка и ДПК – 1,5% ( $n=1$ ), атрофический гастрит – 1,5% ( $n=1$ ). Диспепсия неуточненная была установлена у 10,2% ( $n=7$ ) пациентов. Количество пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> в первой группе составило 53% ( $n=36$ ), среднее значение ИМТ  $25,75 \pm 4,63$ , а во второй – 62% ( $n=42$ ), среднее значение ИМТ  $25,82 \pm 4,92$ . Курящих пациентов в первой группе было 14,7% ( $n=10$ ), а во второй – 25% ( $n=17$ ). Статистически значимых различий между пациентами обеих групп по демографическим характеристикам, ИМТ, статусу курения, симптомам со стороны верхних отделов пищеварительного тракта и эндоскопическим данным не было выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

При анализе сопутствующей и предшествующей антимикробной терапии были выявлены следующие данные. В первой группе ацетилсалициловую кислоту продолжал принимать 1 (1,5%) пациент. У 6 больных прием данного препарата был отменен в связи с выявленными эрозиями и язвами желудка и ДПК. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали 4 (6%) пациента, гипотензивные лекарственные средства – 5 (7,4%), статины – 5 (7,4%). Предшествующий прием антимикробных препаратов (АМП) отметили 10 (14,7%) больных. Азитромицин принимали 5 (7,3%) пациентов, цефтриаксон – 1 (1,5%), амоксициллин клавуланат – 1 (1,5%), ципрофлоксацин – 1 (1,5%), кларитромицин и ципрофлоксацин – 1 (1,5%), цефтриаксон и амоксициллин клавуланат – 1 (1,5%). Во второй группе ацетилсалициловую кислоту принимал 1 (1,5%) пациент, НПВП – 2 (3%), гипотензивные – 9 (13,2%) и статины – 2 (3%). Предшествующий прием АМП отметили 12 (17,6%) больных. Азитромицин принимали 4 (6%) пациентов, амоксициллин клавуланат – 2 (3%), азитромицин и ципрофлоксацин – 1 (1,5%), азитромицин и амоксициллин клавуланат – 1 (1,5%), левофлоксацин – 1 (1,5%), рифаксимин – 1 (1,5%), кларитромицин – 1 (1,5%). При сравнении обеих групп пациентов по особенностям сопутствующей и предшествующей антимикробной химиотерапии статистически значимых различий не было выявлено (табл. 2).

При анализе сроков предшествующей антимикробной терапии в первой группе антибиотики за 1 месяц перед участием в исследовании принимали 4 (6%) пациента, за 3 месяца – 2 (3%), за 4 месяца – 1 (1,5%), за 6 месяцев – 2 (3%) и за 7 месяцев – 1 (1,5%). Во второй группе антибиотики за 1 месяц перед участием в исследовании принимали 6 (8,8%) пациентов, за 3 месяца – 3 (4,4%) и за 4 месяца – 3 (4,4%).

Таблица 1. Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование

	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
Пол, n (%)			p=0,344
Мужчины	22 (32%)	17 (25%)	
Женщины	46 (68%)	51 (75%)	
Возраст (M±SD), лет	45,58±13,19	49,38±15,31	p=0,124
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,75±4,63	25,82±4,92	p=0,457
ИМТ≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	36 (53%)	42 (62%)	p=0,299
Курение, n (%)	10 (14,7%)	17 (25%)	p=0,133
Симптомы со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, n (%):			
– Диспепсия	67 (98,5%)	62 (91,2%)	p=0,064
– Диспепсия + Изжога	1 (1,5%)	6 (8,8%)	
Эндоскопические данные, n (%)			
Поверхностный гастрит	22 (32,4%)	22 (32,4%)	p=1,000
Эрозивный гастрит	15 (22%)	20 (29,4%)	p=0,327
Гиперпластический гастрит	7 (10,2%)	6 (8,8%)	p=1,000
Язвенная болезнь желудка	5 (7,4%)	3 (4,4%)	p=0,467
Язвенная болезнь ДПК	5 (7,4%)	8 (11,8%)	p=0,560
Язвенная болезнь желудка и ДПК	2 (2,9%)	1 (1,5%)	p=1,000
Атрофический гастрит	-	1 (1,5%)	p=0,500
Геморрагический гастрит	1 (1,5%)	-	p=0,500
Диспепсия неуточненная	11 (16,2%)	7 (10,2%)	p=0,448

Таблица 2. Характеристика сопутствующей терапии и предшествующего приема антимикробных препаратов (АМП) у пациентов, включенных в исследование

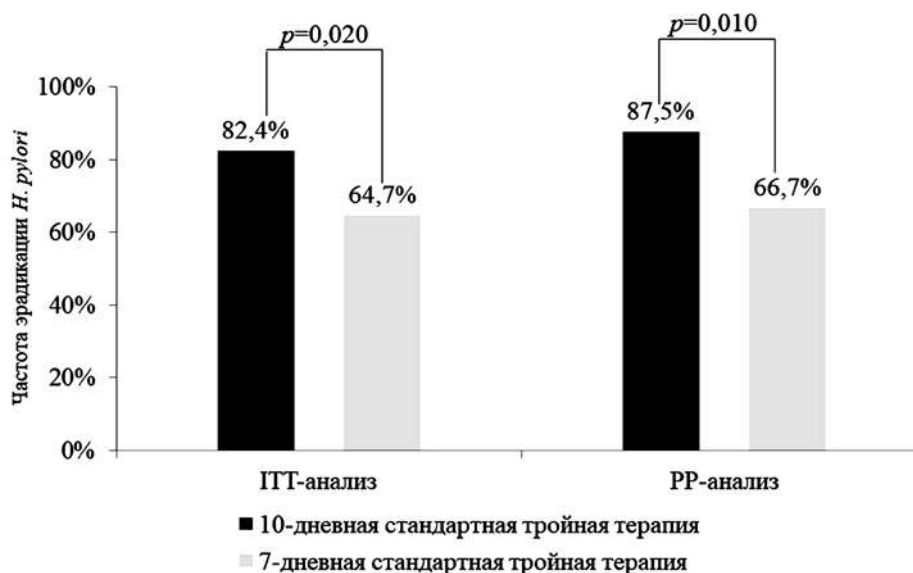
	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
Сопутствующая терапия, n (%)			
Ацетилсалициловая кислота	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
НПВП	4 (6%)	2 (3%)	p=0,680
Гипотензивные	5 (7,4%)	9 (13,2%)	p=0,398
Статины	-	2 (3%)	p=0,248
Предшествующий прием АМП, n (%)	10 (14,7%)	12 (17,6%)	p=0,642
Азитромицин	5 (7,3%)	4 (6%)	p=1,000
Азитромицин+Ципрофлоксацин	-	1 (1,5%)	p=0,500
Цефтриаксон	1 (1,5%)	-	p=0,500
Амоксициллин Клавуланат	1 (1,5%)	2 (3%)	p=1,000
Цефтриаксон+Амоксициллин Клавуланат	1 (1,5%)	-	p=0,500
Левифлоксацин	-	1 (1,5%)	p=0,500
Амоксициллин	-	1 (1,5%)	p=0,500
Рифаксимин	-	1 (1,5%)	p=0,500
Ципрофлоксацин	1 (1,5%)	-	p=0,500
Кларитромицин	-	1 (1,5%)	p=0,500
Кларитромицин+ Ципрофлоксацин	1 (1,5%)	-	p=0,500
Азитромицин+Амоксициллин Клавуланат	-	1 (1,5%)	p=0,500

Первичная диагностика *H. pylori* осуществлялась с использованием инвазивных и неинвазивных методов и представлена в табл. 3.

Эффективность эрадикации *H. pylori*, по данным ИТТ-анализа, у пациентов первой группы, получавших 10-дневную стандартную тройную терапию первой линии, и второй группы, получавших 7-дневную стандартную тройную терапию первой линии, составила 82,4% (56/68) и 64,7% (44/68), а по данным РР-анализа – 87,5% (56/64) и 66,7% (44/66), соответственно. Частота эрадикации *H. pylori* была статистически значимо выше в первой группе пациентов, получавших 10-дневную терапию по данным, как ИТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,020$  и  $p=0,010$ , соответственно) (рис. 2).

Таблица 3. Методы первичной диагностики *H. pylori*

Метод диагностики, n (%)	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
Гистологический метод	27 (39,7%)	34 (50%)	p=0,228
Серологический метод	30 (44,1%)	29 (42,6%)	p=0,863
Гистологический метод + серологический метод	5 (7,3%)	1 (1,5%)	p=0,118
Гистологический метод + антиген в кале	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
Серологический метод + быстрый уреазный тест	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
Бактериологический метод	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
Гистологический метод + быстрый уреазный тест	1 (1,5%)	-	p=0,500
Антиген в кале	1 (1,5%)	-	p=0,500
ПЦР-РВ гастробиоптатов	1 (1,5%)	-	p=0,500
Гистологический метод + ПЦР-РВ гастробиоптатов	-	1 (1,5%)	p=0,500

Рис. 2. Частота эрадикации *H. pylori* после 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии по данным ИТТ-анализа и РР-анализа

Клиническая ремиссия (купирование симптомов заболевания) по результатам ИТТ-анализа и РР-анализа была отмечена у 86,7% (59/68) и 92,2% (59/64) пациентов первой группы и 69,1% (47/68) и 71,2% (47/66) пациентов второй группы, соответственно. При этом клиническая ремиссия наступала статистически достоверно чаще в первой группе пациентов, получавших 10-дневную терапию по данным, как ИТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,023$  и  $p=0,002$ , соответственно) (рис. 3). У большинства больных клиническая ремиссия сопровождалась эрадикацией *H. pylori*. Так, в первой группе клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* были отмечены, по данным ИТТ-анализа и РР-анализа, у 82,4%(56/68) и 87,5% (56/64) пациентов, во второй группе – 64,7% (44/68) и 66,7% (44/66) больных, соответственно. При этом клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* отмечалась статистически достоверно чаще в первой группе пациентов, получавших 10-дневную терапию по данным, как ИТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,020$  и  $p=0,006$ , соответственно).

Оценка эндоскопических изменений СОЖ в динамике была показана не всем пациентом. Однако не все пациенты, кому была рекомендована ЭГДС согласились на её проведение. Часть больных временно воздержались от исследования, что не являлось критерием исключения из исследования. ЭГДС была выполнена у 7 (10,3%) пациентов первой группы и 10 (14,7%) пациентов второй группы. Эндоскопическая ремиссия была отмечена у большинства больных, подвергшихся ЭГДС:

у 6 (8,8%) пациентов первой группы и 8 (11,7%) больных второй группы. При этом в обеих группах у большей части больных эндоскопическая ремиссия сочеталась с клинической ремиссией и эффективной эрадикацией *H. pylori*, как по данным ИТТ-анализа, так и РР-анализа, и составила, соответственно, в первой группе 7,4%(5/68) и 7,8% (5/64) пациентов, во второй группе 5,9% (4/68) и 6% (4/66) больных без статистически значимых различий между группами ( $p=0,746$  и  $p=0,006$ , соответственно).

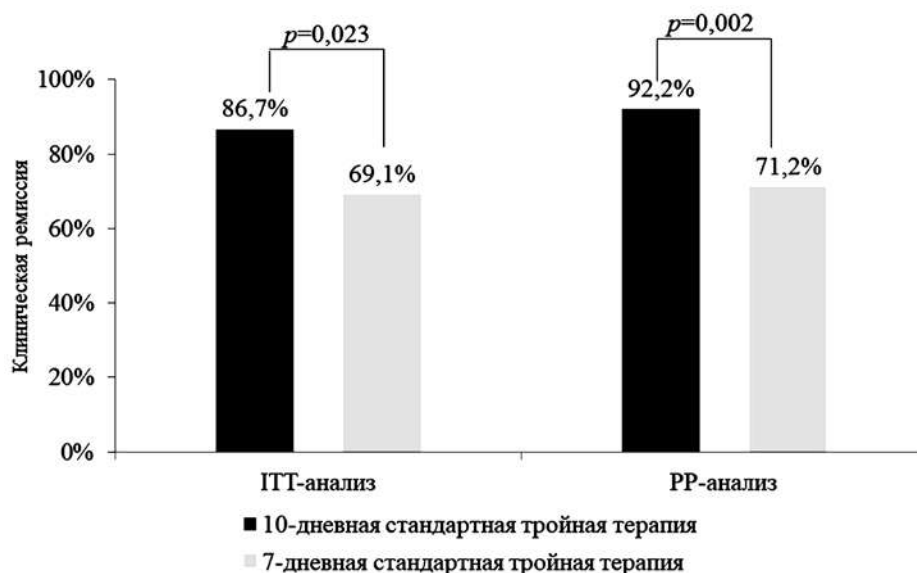


Рис. 3. Клиническая ремиссия после 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии по данным ИТТ-анализа и РР-анализа

Закончили исследование 94,1% (64/68) пациентов из первой группы и 97,1% (66/68) из второй группы. Четыре пациента в первой группе и 2 пациента во второй группе преждевременно закончили исследование из-за развития нежелательных реакций. Число исследуемых больных, закончивших исследование и принявших более 90% препарата, в обеих группах составило 100% (64/64 и 66/66, соответственно).

Нежелательные реакции были зарегистрированы у 17 пациентов (25%) первой группы и 25 пациентов второй группы (36,8%). Статистически значимых различий по частоте развития общего числа нежелательных реакций в обеих группах не было выявлено ( $p>0,05$ ). Возникновение диареи, тошноты, боли в животе у больных второй группы отмечались чаще, чем у пациентов первой группы, – 10,3%, 7,3% и 4,4% против 4,4%, 5,9% и 2,9%, соответственно, без статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) (табл. 4, рис. 4).

Нежелательные реакции явились основанием для досрочного прекращения лечения у 4 пациентов (5,9%) первой группы и 2 (2,9%) пациентов второй группы без статистически значимой разницы между группами ( $p=0,680$ ). Причинами отмены препаратов в первой группе явились боль в животе (2,9%,  $n=2$ ), горечь во рту (1,5%,  $n=1$ ), горечь во рту в сочетании с диареей (1,5%,  $n=1$ ). Причинами отмены препаратов во второй группе явились боль в животе (1,5%,  $n=1$ ) и диарея (1,5%,  $n=1$ ).

Результаты рандомизированного открытого сравнительного исследования по оценке эффективности и переносимости 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии продемонстрировали низкую эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании 7-дневной стандартной тройной терапии (66,7%, по данным РР-анализа) и погранично приемлемую эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании 10-дневной стандартной тройной терапии (87,5%, по данным РР-анализа). Оценка успеха терапии производилась по шкале эффективности эрадикации *H. pylori* с интерпретацией результатов исследования по данным РР-анализа. В соответствии с вышеуказанной шкалой, эффективность антигеликобактерной схемы считается неприемлемой, если частота эрадикации *H. pylori* составляет менее 85%, погранично приемлемой – 85-89%, хорошая –  $\geq 90\%$  и блестящая –  $\geq 95\%$  [5].



Таблица 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов на фоне 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии

Нежелательная реакция, n (%)	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
Диарея	3 (4,4%)	7 (10,3%)	p=0,324
Тошнота	4 (5,9%)	5 (7,3%)	p=0,746
Боль в животе	2 (2,9%)	3 (4,4%)	p=0,682
Горечь во рту	3 (4,4%)	1 (1,5%)	p=0,369
Дисгевзия	2 (2,9%)	2 (2,9%)	p=1,000
Горечь во рту + диарея	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
Горечь во рту + тошнота + диарея	1 (1,5%)	1 (1,5%)	p=1,000
Тошнота + дисгевзия	-	2 (2,9%)	p=0,248
Боль в животе + диарея	-	1 (1,5%)	p=0,500
Головная боль	-	1 (1,5%)	p=0,500
Сухость во рту	1 (1,5%)	-	p=0,500
Потемнение эмали зубов	-	1 (1,5%)	p=0,500
Итого	17 (25%)	25 (36,8%)	p=0,138

Рис. 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, на фоне 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии

Математическое моделирование позволяет рассчитать вероятный успех стандартной тройной терапии на основе кларитромицина, если известен уровень резистентности *H. pylori* к данному антибиотику в регионе. В соответствии с данной моделью, эффективность эрадикации *H. pylori* 7-дневной стандартной тройной терапии на основе кларитромицина составит менее чем 90% при уровне устойчивости *H. pylori* к кларитромицину более 5% [5]. Полученные результаты исследования не противоречат модели выбора эмпирической антигеликобактерной терапии, предложенной D. Graham, и подтверждают, что 7-дневная терапия недостаточно неэффективна в регионе, где уровень устойчивости к кларитромицину 5,8% [1].

## Выводы

1. Десятидневная стандартная тройная антигеликобактерная терапия эффективнее, чем семидневная без увеличения числа нежелательных реакций.

2. Не рекомендуется использовать семидневную стандартную тройную терапию в лечении инфекции *H. pylori* у взрослых в Смоленской области ввиду субоптимальной частоты эрадикации *H. pylori*.
3. Применение десятидневной стандартной тройной терапии имеет погранично приемлемую эффективность и может быть рекомендована в качестве терапии первой линии инфекции *H. pylori*.

## Литература (references)

1. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, №1. – С. 42-48. [Dehnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. i dr. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2018. – V.20, N1. – P. 42-48. (in Russian)]
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, №1. – С. 55-70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2018. – V.28, N1. – P. 55-70. (in Russian)]
3. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W. et al. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection // The American Journal of of Gastroenterology. – 2017. – V.112. – P. 212-238.
4. Flores H.B., Salvana A., Ang E.L.R. et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // Gastroenterology. – 2010. – V.138. – P. 340.
5. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – V.12. – P. 177-186.
6. Luther J., Higgins P.D., Schoenfeld P.S. et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability // The American Journal of of Gastroenterology. – 2010. – V.105. – P. 65-73.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-Maastricht V/Florence consensus report // Gut. – 2017. – V.66, N1. – P. 6-30.
8. O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2009. – V.2, N5. – P. 273-279.
9. Shiota S., Reddy R., Alsarraj A. et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States veterans // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – V.13. – P. 1616-1624.
10. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. – 2015. – V.64. – P. 1-15.
11. Wong A.Y.S., Root A., Douglas I.J. et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study // The British Medical Journal. – 2016. – V.352. – P. 6926.
12. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J., et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – V.11, N12. – CD008337.

## Информация об авторах

Дехнич Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Хохлова Юлия Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kho.julia@list.ru