

Ступенчатая терапия с применением адалимумаба у пациентов с болезнью Крона, получающих поддерживающие дозы инфликсимаба

Бельгийские ученые провели испытание, посвященное изучению эффективности избирательной ступенчатой терапии в лечении болезни Крона (БК), которая предполагает переход с внутривенного введения инфликсимаба на подкожные инъекции адалимумаба.

В открытом рандомизированном исследовании приняли участие 73 пациента, которые на протяжении 6 мес до включения получали поддерживающие дозы инфликсимаба. Больных рандомизировали на две группы: одним продолжали внутривенное введение инфликсимаба из расчета 5 мг/кг массы тела, других переводили на подкожные инъекции адалимумаба (исходно – 80 мг/нед с последующим снижением дозировки до 40 мг/нед) на протяжении одного года. Коррекцию дозы препаратов осуществляли при рецидиве заболевания; пациентов с неполным ответом на проводимую терапию или непереносимостью назначенного медикамента переводили на прием альтернативного ингибитора фактора некроза опухоли (ФНО). Первичными конечными точками исследования являлись эффективность, переносимость и предпочтительность для пациентов каждого метода лечения.

Как показали результаты испытания, в коррекции дозы вводимого препарата или его временной отмене чаще нуждались больные группы адалимумаба, чем группы инфликсимаба (соответственно 47 (17/36) vs 16% (6/37); $p=0,006$). Прием инфликсимаба досрочно завершил один пациент, принимавший инфликсимаб, и 10 больных, получавших адалимумаб ($p=0,003$); чаще всего отмена препаратов была связана с плохой переносимостью проводимой терапии. Большинство участников испытания предпочитали подкожное введение адалимумаба внутривенной инфузии инфликсимаба. Исследователи зафиксировали пять случаев развития серьезных нежелательных явлений у больных с осложненным течением БК, рандомизированных для приема адалимумаба. Побочные реакции чаще развивались при подкожном введении ингибитора ФНО, чем при внутривенной инфузии (8 vs 1; $p=0,01$); в ряде случаев тяжелые местные побочные реакции явились причиной отмены дальнейшего введения лекарственного средства. Сывороточная концентрация антител к ФНО оставалась стабильной в обеих группах на протяжении 1 года.

На основании полученных данных бельгийские ученые сделали вывод, что избирательная ступенчатая терапия, предполагающая переход с инфликсимаба на адалимумаб и прием последнего в течение одного года, сопровождается снижением эффективности и переносимости проводимого лечения. G. Van Assche и коллеги рекомендуют продолжать лечение БК тем ингибитором ФНО, который первоначально использовался в терапии заболевания.

Van Assche G. et al. *Gut*. 2012; 61: 229-234.

Эффективность и безопасность рифаксимины в лечении СРК

Известно, что 10-15% взрослого населения страдает СРК, а возможности медикаментозного лечения этого заболевания несколько ограничены. Рифаксимин – минимально абсорбируемый антибиотик, который доказал свою эффективность в лечении СРК. Исследователи из Университета штата Мичиган (США) опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа рандомизированных плацебо контролируемых исследований (РКИ), посвященных изучению эффективности и переносимости рифаксимины у больных СРК.

Ученые провели поиск РКИ в электронных базах данных Medline (1950 г. – май 2011 г.), EMBASE (1947 г. – май 2011 г.), Кокрановской библиотеки (1993 г. – май 2011 г.), Web of Science (1900 г. – май 2011 г.) и PubMed (1950 г. – май 2011 г.). В систематический обзор включали те РКИ, в которых эффективность рифаксимины сравнивалась с результативностью плацебо, а диагноз СРК устанавливали в соответствии с Римскими критериями I, II, III. При проведении метаанализа рассчитывали суммарное отношение шансов (ОШ) для первичных и вторичных конечных точек исследования.

При проведении систематического обзора было обнаружено 13 700 ссылок на ключевые слова, которые были использованы при проведении поиска; в метаанализ вошли результаты 5 РКИ. Ученые пришли к выводу, что рифаксимин превосходит плацебо в уменьшении выраженности симптомов СРК (ОШ 1,57; показатель NNT 10,2). Данные о достижении вторичной конечной точки (уменьшении вздутия) содержались в 4 РКИ. Оказалось, что рифаксимин превосходил плацебо в снижении интенсивности вздутия живота (ОШ 1,55; NNT 10,1). Ученые отметили, что в испытаниях, в которых приняли участие преимущественно пациенты пожилого возраста и лица женского пола, была зафиксирована более высокая эффективность проводимой терапии независимо от применяемого препарата. Кроме того, в исследованиях с приемом высоких кумулятивных доз также сообщалось о более быстром достижении терапевтического ответа. S. Menees и коллеги установили, что фактором, позволяющим наиболее точно спрогнозировать эффективность терапии рифаксимином, является возраст больного (значение коэффициента корреляции между результативностью лечения и средним возрастом пациента в группе плацебо составило 0,97). Побочные эффекты при приеме рифаксимины были сопоставимы с таковыми при применении плацебо. В большинстве случаев терапия рифаксимином сопровождалась появлением таких побочных действий, как головная боль, инфекция верхних дыхательных путей, тошнота, назофарингит, диарея, абдоминальная боль. Возникновение серьезных побочных явлений как при приеме рифаксимины, так и при использовании плацебо регистрировали очень редко (<1% случаев).

Таким образом, метаанализ, проведенный американскими учеными, показал превосходство рифаксимины над плацебо в уменьшении выраженности симптомов заболевания и вздутия живота у больных СРК. Умеренная терапевтическая выгода, зафиксированная при применении рифаксимины, сопоставима с таковой при приеме других препаратов, используемых для лечения СРК в настоящее время.

Menees S. et al. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 28-35.

ДАЙДЖЕСТ

Висцеральная гиперчувствительность при эндометриозе

Болевой синдром в нижних отделах живота у женщин, находящихся в гинекологических стационарах, часто связывают с развитием эндометриоза независимо от его проявления (минимального или распространенного), пренебрегая возможным наличием у пациенток синдрома раздраженного кишечника (СРК). Ученые из клиники Университета г. Манчестера (Великобритания) предположили, что висцеральная гиперчувствительность, развивающаяся при СРК, может усиливать клинические проявления эндометриоза.

Для подтверждения высказанной гипотезы B. Issa и коллеги провели испытание, в котором приняли участие 20 женщин с минимальным/легким эндометриозом, 20 больных с умеренным/тяжелым эндометриозом, 20 участниц с лапароскопически негативной абдоминальной болью, 20 бессимптомных пациенток, перенесших лапароскопическую стерилизацию (группа контроля), и 20 женщин с СРК. Висцеральную чувствительность исследовали при помощи баллонно-дилатационного теста, выраженность симптомов заболевания и психологический статус пациенток оценивали после выполнения лапароскопического вмешательства.

Оказалось, что распространенность характерных симптомов СРК у пациенток с минимальным/легким и умеренным/тяжелым эндометриозом значительно превышала таковую у участниц из группы контроля (соответственно 65 vs 0% и 50 vs 0%; $p<0,001$). Средние значения порога болевой чувствительности у женщин с минимальным/легким (39,5 vs 28,1 мм рт. ст.; $p=0,001$) и умеренным/тяжелым (28,9 мм рт. ст.; $p=0,002$) эндометриозом были ниже, чем у пациенток контрольной группы, и не зависели от растяжимости стенок прямой кишки. Висцеральная чувствительность и выраженность симптомов заболевания у больных с лапароскопически негативным болевым синдромом были сопоставимы с таковыми у участниц с СРК. Исследователи предположили, что лапароскопическое вмешательство не провоцирует возникновение гиперчувствительности, т. к. показатели висцеральной чувствительности у пациенток контрольной группы соответствовали нормативным значениям.

Проанализировав полученные данные, B. Issa и коллеги пришли к выводу, что висцеральная гиперчувствительность широко распространена у больных эндометриозом и может усиливать у них интенсивность болевого синдрома. Полученные данные объясняют, почему пациентки с легким течением эндометриоза чаще жалуются на сильные боли в гипогастрии, чем больные с тяжелой формой заболевания.

Issa B. et al. *Gut*. 2012; 61: 367-372.

Влияние азитромицина на возникновение кислого рефлюкса, размер грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и расположение кислотного кармана в постпрандиальный период

Известно, что риск возникновения кислого рефлюкса в большинстве случаев зависит от места расположения кислотного кармана (фундального отдела желудка с более низкими значениями pH по сравнению с кислотностью других участков этого же органа). Ученые из Университета г. Левена (Бельгия) предположили, что препараты, влияющие на тонус проксимального отдела желудка, могут снизить вероятность гастроэзофагеального рефлюкса посредством изменения расположения кислотного кармана.

W. Rohof и коллеги изучили влияние азитромицина на расположение кислотного кармана и продолжительность кислого рефлюкса у пациентов, страдавших гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). В исследовании приняли участие 19 больных ГЭРБ, при этом у 7 участников диагностировали грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) больших размеров, у 12 пациентов отметили признаки ГПОД малых размеров. Больных рандомизировали для перекрестного приема азитромицина 250 мг/сут или плацебо на протяжении 3 дней. Прием кислотосупрессивных препаратов прекращали не менее чем за 7 дней до назначения азитромицина/плацебо. Появление эпизодов кислого рефлюкса после приема стандартизированной (по объему и составу) пищи регистрировали при помощи одновременной манометрии и pH-импеданс мониторинга с высокой разрешающей способностью; расположение кислотного кармана относительно диафрагмы определяли при проведении скинтиграфии.

Как показали результаты исследования, при применении азитромицина количество кислотных рефлюксов уменьшалось (соответственно $5,6\pm 1,8$ vs $8,0\pm 2,2$; $p<0,01$) и снижалась их продолжительность в постпрандиальном периоде (соответственно $5,9\pm 2,5\%$ vs $10,5\pm 3,8\%$; $p<0,05$) по сравнению с таковым при приеме плацебо, при этом общее количество эпизодов рефлюкса не изменялось. Кислотный рефлюкс чаще развивался, если кислотный карман располагался выше диафрагмы или на одном уровне с ней, по сравнению с его нахождением ниже уровня диафрагмы. Применение азитромицина уменьшало размеры ГПОД и способствовало более дистальному размещению кислотного кармана по сравнению с результатами после приема плацебо (ниже диафрагмы: 39 vs 29%; $p=0,03$). Терапия азитромицином в когорте пациентов, имевших ГПОД малых размеров, приводила к более значимому снижению частоты возникновения эпизодов кислого гастроэзофагеального рефлюкса (с 38 до 17%) по сравнению с таковой у больных с ГПОД больших размеров (с 69 до 62%; $p=0,04$).

Таким образом, исследование бельгийских ученых показало, что азитромицин снижает частоту и длительность эпизодов кислого гастроэзофагеального рефлюкса благодаря уменьшению размеров ГПОД и более дистальному расположению кислотного кармана.

Rohof W. et al. *Gut*. doi:10.1136/gutjnl-2011-300926.

Подготовила **Лада Матвеева**

ВРАЧЕБНЫЙ ПРАКТИКУМ

Helicobacter pylori и пептическая язва: новые аспекты

Пептическая язва (ПЯ), обусловленная инфицированием *Helicobacter pylori*, остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. В настоящей публикации приведен обзор сообщений, посвященных этой тематике, которые были опубликованы в конце 2011- начале 2012 гг.

Актуальность

Известно, что *H. pylori* — это основной фактор риска развития ПЯ, однако некоторые ученые все еще подвергают сомнению сведения о возможной связи между инфицированием *H. pylori* и возникновением ПЯ желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Результаты исследования М.А. Adamu и соавт. (2012) развеяли последние сомнения скептиков. Проанализировав результаты 5-летнего наблюдения за когортой пациентов в возрасте 50-74 лет (n=9953), из которых 1030 респондентов имели отягощенный язвенный анамнез, немецкие ученые зарегистрировали 48 новых случаев язвы желудка и 22 случая язвы ДПК. Исследователи установили, что инфицирование высокопатогенными штаммами *H. pylori*, имеющими ген *cagA* (штаммы *cagA+*), достоверно чаще приводит к формированию ПЯ (отношение шансов (ОШ) 1,75), чем наличие штаммов *H. pylori*, не имеющих *cagA* (штаммы *cagA-*). Скорректированные значения ОШ развития ПЯ желудка/ДПК у пациентов, инфицированных штаммами *cagA+*, составили соответственно 2,0 и 18,4. Таким образом, риск развития ПЯ у лиц, инфицированных высокопатогенными штаммами *H. pylori*, возрастает в 1,75 раза; при этом вероятность формирования язвенного дефекта слизистой оболочки ДПК увеличивается в 18,4 раза, желудка — в 2,9 раза.

В ранее опубликованных исследованиях высокая распространенность *H. pylori* была зафиксирована в популяции пациентов, длительно получающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Подобные данные приведены в работе F. Manguso и соавт. (2011). Изучив частоту выявления *H. pylori* у больных, перенесших острое желудочно-кишечное кровотечение (ОЖКК), развившееся на фоне приема НПВП, исследователи получили интересные данные. Оказалось, что в обследованной когорте (n=80; средний возраст — 61,2±15,9 года) 58,8% больных периодически принимали НПВП, 41,3% участников постоянно получали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, 55,0% пациентов были инфицированы *H. pylori*. F. Manguso и соавт. отметили, что распространенность хеликобактерной инфекции не зависит от частоты/периодичности приема НПВП.

Обследовав когорту больных ПЯ (n=3202), ассоциированной с *H. pylori*, J.D. Zeitoun и соавт. (2012) установили, что в 1140 (35,6%) случаях течение ПЯ осложняется развитием ОЖКК, несмотря на то что часть пациентов (9,1%) принимает ингибиторы протонной помпы (ИПП). Французские ученые отметили интересный факт: у 11,8% больных развивается рецидив ОЖКК, несмотря на выполнение эндоскопического вмешательства (23,5%) или локальное введение адреналина (70,9%). Высокий уровень

летальности (4,2%) среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу ОЖКК, является еще одним весомым доказательством актуальности проблемы на современном этапе.

Факторы патогенности *H. pylori*

H. pylori — микроорганизм, который может не только выжить в кислой среде желудка, но и обусловить хронический воспалительный процесс. Доказано, что персистенция *H. pylori* провоцирует развитие ПЯ, атрофического гастрита, аденокарциномы желудка; патогенное действие *H. pylori*, как правило, обусловлено наличием генетического полиморфизма (так называемого *cag*-островка патогенности (*cagPAI*), кодирующего белки секреторной системы IV типа, ответственной за доставку эффекторных молекул бактерий в клетки организма человека). Большую клиническую значимость имеет исследование C. Rizzato и соавт. (2012), в котором анализировался генетический полиморфизм гена *cagA* и некоторых генов *cagPAI* (*cagC*, *cagE*, *cagL*, *cagT*, *cagV*, *cag Gamma*). Исследователи изучили биоптаты слизистой оболочки желудка 95 больных, проживавших в регионах с высокой распространенностью *H. pylori* (в Венесуэле, Мексике). Во всех 95 образцах выявлены штаммы *cagA+* *H. pylori* и отмечены гистологические признаки хронического гастрита / рака желудка. Проведя генотипический анализ, C. Rizzato и соавт. выявили 381 генетический вариант *cagPAI*, наличие которого провоцировало развитие рака желудка и хронического гастрита. Среди множества однонуклеотидных полиморфизмов 25 вариантов исследуемого гена (11 несинонимичных, 14 синонимичных) были локализованы в *cagA*, *cagE*, *cagL*, *cag Gamma*; наличие 2 нуклеотидных полиморфизмов, расположенных в 1039 и 1041 позиции *cagE*, было связано с развитием рака желудка ($p=2,07 \times 10^{-6}$). Предполагается, что определение указанных полиморфизмов поможет выявить пациентов из группы высокого риска развития рака желудка, подобрать наиболее эффективные антибактериальные препараты.

В последние годы широко обсуждается еще один возможный фактор патогенности *H. pylori* — наличие у бактерии аллели *iceA*: одни ученые считают, что присутствие последней ассоциировано с развитием ПЯ, другие подвергают сомнению ее влияние на течение заболевания. Метаанализ, выполненный S. Shiota и соавт. (2012), был посвящен изучению этого вопроса. Проведя поиск контролируемых исследований в базах данных PubMed и EMBASE, ученые отобрали те испытания, в которых анализировалась связь между инфицированием *iceA*-положительными штаммами *H. pylori* и развитием гастрита, ПЯ, рака желудка. В метаанализ включили результаты 5 исследований с участием в общей сложности

5357 пациентов. Оказалось, что инфицирование *iceA1*-положительными штаммами *H. pylori* увеличивает риск формирования ПЯ в 1,26 раза; при этом зафиксирована прямая корреляционная связь между наличием аллели *iceA1* у *H. pylori* и развитием ПЯ (ОШ 1,25) и отрицательная корреляционная зависимость между аллелью *iceA2* и формированием ПЯ (ОШ 0,76). В заключение японские ученые подчеркнули, что наличие аллели *iceA* у *H. pylori* ассоциировано с развитием ПЯ желудка/ДПК и не влияет на риск развития опухолей желудка.

H. pylori и содержание микронутриентов

На протяжении многих лет предположение о способности *H. pylori* влиять на уровень микронутриентов в плазме крови / желудочном содержимом подвергалось серьезной критике. Метаанализ, выполненный E. Lahner и соавт. (2011), способствовал более глубокому пониманию этой проблемы.

Исследователи проанализировали данные 46 публикаций, посвященных изучению связи между инфицированием *H. pylori* и снижением уровня микронутриентов, и 14 сообщений, рассматривавших влияние эрадикационной терапии на концентрацию микронутриентов в плазме крови. Содержание витаминов в крови / желудочном соке оценивалось в 64 исследованиях (23 испытания — витамин С, 4 — β-каротин, 21 — кобаламин, 11 — фолиевая кислота, 5 — альфа-токоферол); концентрация минералов изучалась в 11 исследованиях (в 1 работе — кальций, 1 — медь, 1 — магний, 1 — фосфор, 3 — селен, 3 — цинк). E. Lahner и соавт. зафиксировали положительную корреляционную связь между наличием *H. pylori* и концентрацией витамина С, уровнем кобаламина в желудочном соке; при этом успешная эрадикация *H. pylori* сопровождалась увеличением содержания витамина С в желудочном соке и возрастанием уровня кобаламина в сыворотке крови. Метаанализ в отношении изменения концентрации других микронутриентов при инфицировании *H. pylori* не был выполнен в связи с недостаточным количеством данных.

Факторы риска ПЯ

Курение считается одним из главных факторов развития ПЯ. Доказано, что эта пагубная привычка негативно влияет на состояние слизистой оболочки желудка/ДПК, оказывая ингибирующее влияние на активность процессов репарации слизистой. Между тем патогенетические механизмы, которые опосредуют патологическое воздействие никотина на слизистую желудка, остаются недостаточно изученными.

В недавно опубликованном исследовании китайских ученых высказывается предположение о том, что негативное воздействие на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) оказывает не какой-либо отдельный компонент сигаретного дыма, а целый комплекс составляющих табака (L. Zhang et al., 2012). Исследователи представили убедительные доказательства того, что сигаретный дым не только нарушает процессы клеточной пролиферации в слизистой оболочке желудка, но и негативно воздействует на синтез и секрецию желудочной слизи, замедляет активность репаративных процессов и формирование новых кровеносных сосудов, изменяет реакцию врожденного иммунного ответа.

Диагностика осложненной ПЯ

В настоящее время пристальное внимание ученых уделяется ранней диагностике различных осложнений ПЯ. Одним из таких исследований является работа C. Sugita и соавт. (2011), в которой тайландские ученые попытались определить наиболее значимые клинические признаки перфорации ПЯ. Обследовав когорту больных старше 15 лет (n=1290), которые были госпитализированы в медицинское учреждение, оказывающее высококвалифицированную хирургическую помощь, C. Sugita и соавт. установили, что в течение 5 лет ПЯ осложнилась перфорацией у 57% пациентов. Наиболее значимыми клиническими признаками перфорации ПЯ исследователи считают появление у пациента сильной абдоминальной боли (относительный риск (ОР) 1,53), выраженной слабости (ОР 1,94), защитного напряжения мышц передней брюшной стенки (ОР 1,52), выявление в брюшной полости свободного воздуха при проведении обзорной рентгеноскопии (ОР 2,80).

Вероятность развития летального исхода у больных с осложненным течением ПЯ и перфорацией стенки желудка/ДПК исследовалась в работе M.H. Moller и соавт. (2011). Немецкие ученые разработали и апробировали новую шкалу Peptic Ulcer Perforation (PULP), предназначенную для оценки вероятности развития летального исхода у пациентов с перфорацией ПЯ. Шкала PULP основана на оценке 8 различных переменных, таких как возраст (>65 лет); наличие прогрессирующего опухолевого заболевания / ВИЧ; цирроз печени; прием кортикостероидов; время, прошедшее с момента перфорации до поступления в стационар (>24 ч); шоковое состояние перед проведением операции; сывороточная концентрация креатинина >130 мкмоль/л; 4-й уровень по шкале Американского общества анестезиологов (ASA). Исследователи сравнили прогностическую значимость разработанной шкалы PULP с таковой шкалы ASA и Voeu. Применение PULP позволяло прогнозировать вероятность летального исхода с достаточно высокой прогностической точностью. M.H. Moller и соавт. отметили, что прогностическая значимость шкалы PULP превышает таковую шкалы Voeu и ASA.

H. pylori и витамин С

Недавно в зарубежной прессе был опубликован критический обзор литературы, посвященный изучению роли витамина С в инфицировании и персистенции бактерии *H. pylori* (J. Pal et al., 2011). Проанализировав данные различных исследований, американские ученые пришли к выводу, что низкое содержание витамина С в сыворотке крови / желудочном соке создает условия для персистенции данного микроорганизма. Результаты систематического обзора свидетельствуют, что высокая концентрация этого витамина в желудочном содержимом может инактивировать основной патогенный фермент *H. pylori*. Американские ученые считают, что витамин С обладает выраженными антихеликобактерными свойствами, его целесообразно применять с профилактической целью для предотвращения инфицирования *H. pylori*. J. Pal и соавт. предлагают пересмотреть положения консенсуса, регламентирующего подходы к лечению инфекции *H. pylori*, и внести новые рекомендации по применению витамина С у пациентов с ПЯ, ассоциированной с *H. pylori*.

Схемы антихеликобактерной терапии

Изучение эффективности и переносимости различных схем эрадикации *H. pylori* остается одной из актуальных проблем современной медицины. Результаты исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности 10-дневного 4-компонентного режима эрадикации *H. pylori*, были недавно представлены греческими учеными (S. Georgopoulos et al., 2012). В этом проспективном многоцентровом испытании приняли участие больные ПЯ, ассоциированной с *H. pylori* (n=131). Пациентам рекомендовали прием 40 мг эзомепразола, 1000 мг амоксициллина, 500 мг кларитромицина, 500 мг метронидазола 2 р/сут на протяжении 10 дней. Эффективность эрадикации оценивали через 8 нед после начала антихеликобактерной терапии при помощи ¹³C-уреазного дыхательного теста. Как показали данные ИТТ-анализа (intention-to-treat анализ: результаты, полученные в когорте пациентов, начавших лечение), количество случаев эффективной эрадикации составило 91,6%. РР-анализ (per protocol: данные, полученные в когорте больных, завершивших исследование в соответствии с протоколом) подтвердил высокий уровень успешной эрадикации – 94,5%. Исследователи редко регистрировали появление побочных действий на фоне приема антихеликобактерных препаратов (32,1% случаев); рекомендованного режима приема лекарственных средств точно придерживались 96,9% пациентов. S. Georgopoulos и соавт. считают 10-дневный 4-компонентный режим эрадикации высокоэффективным и безопасным и рекомендуют использовать его в качестве антихеликобактерной терапии 1-й линии.

Необходимо отметить результаты еще одного сравнительного исследования, изучавшего эффективность различных схем эрадикации *H. pylori* (H. Fakheri et al., 2012). В испытании, проведенном иранскими учеными, приняли участие 296 пациентов с ПЯ ДПК, ранее не получавших антихеликобактерных препаратов. Пациенты группы ПАВ-Ф (n=148) принимали 40 мг пантопризола, 1000 мг амоксициллина, 240 мг висмута субцитрата 2 р/сут на протяжении 2 нед и 200 мг фуразолидона 2 р/сут в течение 1-й недели терапии. Больные группы ПА-КТ (n=148) получали 40 мг пантопризола 2 р/сут на протяжении 10 дней, 1000 мг амоксициллина 2 р/сут в течение первых 5 дней, 500 мг кларитромицина и 500 мг тинидазола 2 р/сут в течение последующих 5 дней. Эффективность эрадикации оценивали через 8 нед после завершения

антихеликобактерной терапии при помощи уреазного дыхательного теста. Исследование завершили 261 пациент (137 больных из группы ПА-КТ и 124 участника из группы ПАВ-Ф). По данным ИТТ- и РР-анализа, эффективность эрадикации в группе ПАВ-Ф составила 80,4 и 88,7% соответственно; в группе ПА-КТ – 83,7 и 89,1% соответственно. Поскольку два режима продемонстрировали сопоставимые показатели эффективности эрадикации *H. pylori*, H. Fakheri и соавт. считают наиболее предпочтительным назначением антихеликобактерной схемы ПАВ-Ф, а не ПА-КТ из-за высокой стоимости кларитромицина, входящего в состав этого режима.

Анализ эффективности антихеликобактерной терапии 2-й линии представлен в работе S. Miehke и соавт. (2012). В исследовании немецких ученых приняли участие пациенты, инфицированные *H. pylori*, с по крайней мере одной неэффективной попыткой эрадикации (n=80). Больных рандомизировали для приема 20 мг эзомепразола 2 р/сут, 400 мг моксифлоксацина 1 р/сут, 1000 мг амоксициллина 2 р/сут на протяжении 7 или 14 дней. Эффективность эрадикации оценивали при помощи уреазного дыхательного теста. Обследовав указанную когорту пациентов, ученые выявили резистентные к кларитромицину и метронидазолу штаммы *H. pylori* у 70,5 и 61,5% пациентов соответственно. S. Miehke и соавт. установили, что эффективность эрадикационной терапии при использовании 10-дневной схемы была значительно выше, чем при применении 7-дневного курса эрадикации (ИТТ-анализ: соответственно 95,0 vs 78,9%; p=0,036). На протяжении всего исследования не было зафиксировано серьезных побочных действий, однако авторы отметили, что 5 пациентов (12,5%), принимавших антихеликобактерные препараты в течение 10 дней, досрочно завершили исследование по причине развития побочных эффектов; в группе больных, придерживавшихся 7-дневного курса эрадикационной терапии, не было зафиксировано ни одного случая преждевременного прекращения испытания (p=0,031). S. Miehke и соавт. считают, что антихеликобактерная терапия 2-й линии с использованием эзомепразола, моксифлоксацина, амоксициллина высокоэффективна и хорошо переносится больными; а увеличение длительности эрадикационной терапии с 7 до 14 дней сопровождается повышением ее эффективности.

Новый препарат для эрадикации H. pylori

В настоящее время на международном фармакологическом рынке появился новый препарат висмута экабет. Он представляет собой комбинацию 2 действующих веществ – висмута и сульфогидроксибиотиновой кислоты, которые образуют новый тип соли, использующийся при лечении ПЯ и гастритов. Первый отчет о безопасности и эффективности применения суспензии висмута экабета у здоровых добровольцев был представлен группой китайских ученых под руководством Y. Wang (2012). Участники испытания (n=77) были рандомизированы для перорального приема висмута экабета в дозе 200-1600 мг 1 р/сут или 1200 мг 2 р/сут в течение 7 дней. На протяжении исследования и после его завершения ученые не зарегистрировали развития каких-либо серьезных побочных действий. Прием висмута экабета в ряде случаев сопровождался незначительным повышением уровня сывороточной аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина; изредка – появлением кожной сыпи. Все указанные биохимические изменения

нормализовались в течение 7 дней после отмены препарата без проведения какого-либо дополнительного лечения. Y. Wang и соавт. считают, что эффективной и безопасной дозировкой висмута экабета является доза 800 мг 2 р/сут. В ближайшем будущем китайские ученые планируют провести исследование клинической эффективности висмута экабета в качестве антихеликобактерного препарата.

Лечение осложненной ПЯ

Одним из тяжелых осложнений ПЯ является развитие ОЖКК. Консервативное лечение ОЖКК подразумевает использование различных гемостатических средств, к которым относят транексамовую кислоту. Недавно экспертами Кокрановского сотрудничества был опубликован систематический обзор, посвященный изучению эффективности транексамовой кислоты в остановке ОЖКК (L.L. Gluud et al., 2012). Ученые провели поиск в Кокрановской библиотеке, MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index и отобрали те рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых эффективность транексамовой кислоты сравнивалась с таковой плацебо или любого другого противоязвенного препарата. Первичной конечной точкой метаанализа был показатель общей летальности.

В метаанализ были включены данные 7 РКИ, в которых эффективность транексамовой кислоты сравнивалась с соответствующим показателем плацебо, циметидина и лансопризола. Результаты метаанализа показали, что применение транексамовой кислоты позволяет снизить уровень общей летальности по сравнению с терапией плацебо (41/829 vs 68/825; ОР 0,61), однако подгрупповой анализ не подтвердил полученные данные. Исследователи не зафиксировали значимых различий в длительности кровотечения, необходимости проведения оперативного вмешательства или гемотрансфузии при применении транексамовой кислоты и плацебо. В когорте пациентов, получавших транексамовую кислоту, зарегистрировали 5 случаев серьезных тромбоземболических осложнений (инфаркт миокарда, эмболию сосудов легких, ишемический инсульт). Количество пациентов, перенесших какое-либо тромбоземболическое событие, достоверно не возрастало при применении транексамовой кислоты (ОР 1,87). Проанализировав результаты метаанализа, эксперты Кокрановского сотрудничества пришли к выводу, что транексамовая кислота не может быть рекомендована для рутинного применения в клинической практике. L.L. Gluud и соавт. указывают на необходимость проведения дополнительных исследований, в которых бы транексамовая кислота использовалась в комбинации с рекомендуемыми в настоящее время средствами для остановки ОЖКК.

Ургентное эндоскопическое оперативное вмешательство является одним из методов лечения пациентов с кровоточащей ПЯ. Интересные данные были получены в работе гонконгских ученых (K.K. Tsoi et al., 2011), которые предположили, что госпитализация в стационар в праздничные дни в связи с развитием ОЖКК может сопровождаться увеличением показателей госпитальной летальности. Для подтверждения высказанной гипотезы K. Tsoi и соавт. провели проспективное исследование, в ходе которого проанализировали причины летальных исходов у больных ОЖКК, поступивших в госпиталь в праздничные дни на протяжении 1993-2005 гг.

В испытании приняли участие 8222 больных ПЯ, из них 1573 (19,1%) пациента были госпитализированы в праздничные дни. Оказалось, что в течение

30 дней с момента поступления в стационар умерли 334 (4,1%) больных. Исследователи не зафиксировали достоверных различий в показателях летальности у пациентов, госпитализированных в праздничные дни, и больных, поступивших в стационар в рабочие дни (4,1 vs 4,0%; p=0,876). Сделав поправку на возраст пациентов, тяжесть гемодинамических нарушений, отягощенный язвенный анамнез, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, K. Tsoi и соавт. пришли к выводу, что длительность ожидания эндоскопического вмешательства коррелирует с риском развития летального исхода в течение 30 дней от момента госпитализации (ОШ 1,10). Проанализировав полученные данные, K. Tsoi и соавт. утверждают, что госпитализация в стационар в праздничные дни не оказывает негативного влияния на показатели госпитальной летальности при условии, что эндоскопическое вмешательство будет проведено не позднее одного дня с момента поступления пациента в стационар.

Контрольное эндоскопическое исследование

На протяжении последних лет неоднократно высказывалось мнение о целесообразности проведения контрольного эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ больным, перенесшим эндоскопическую остановку кровотечения из ПЯ. Как правило, эта точка зрения обосновывалась возможностью уменьшения риска развития рецидива кровотечения; однако большинство действующих руководств не содержат указаний на необходимость рутинного выполнения повторной эндоскопии. Целесообразность проведения контрольного эндоскопического исследования рассматривалась в недавно опубликованной работе американских ученых (T.F. Impregiale et al., 2012), подошедших к изучению этого вопроса с экономической точки зрения. Исследователи сравнили частоту развития рецидивов ОЖКК, госпитальную летальность, стоимость лечения у пациентов, которым была проведена повторная эндоскопия, с аналогичными показателями у больных, не подвергшихся контрольному эндоскопическому исследованию.

Оказалось, что проведение повторного эндоскопического исследования действительно сопровождается снижением частоты рецидивов ОЖКК с 16 до 10% (NNT – количество пациентов, которым необходимо назначить лечение / провести исследование, чтобы предотвратить развитие одного нежелательного явления, – 16), однако выполнение контрольной эндоскопии не влияет на показатели госпитальной летальности. Ученые отметили интересный факт: оказывается, если бы повторная рутинная эндоскопия имела 100-процентную эффективность в профилактике рецидива ОЖКК, то пороговые различия в стоимости исследований составили бы 17,5%. Проанализировав полученные данные, американские ученые пришли к выводу, что рутинное проведение контрольного эндоскопического исследования после выполнения эндоскопической остановки кровотечения нецелесообразно. В то же время если риск рецидива кровотечения превышает 31%, повторная эндоскопия снижает риск развития ОЖКК без увеличения стоимости лечения.

Таким образом, ПЯ, ассоциированная с *H. pylori*, остается одной из актуальных проблем современной медицины.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Лада Матвеева