

Рандомизированное сравнение эффективности двух режимов эрадикационной терапии второй линии

Классическая схема антихеликобактерной терапии второй линии предполагает назначение ингибитора протонной помпы, тетрациклина, метронидазола и соли висмута, однако в настоящее время продолжается изучение эффективности альтернативных режимов эрадикации. В ряде случаев рекомендуется проведение тройной терапии второй линии с применением левофлоксацина; к недостаткам этой схемы относят высокую стоимость и вероятность развития резистентности к препаратам хинолонового ряда, особенно в областях, эндемичных по туберкулезу. Приняв во внимание результаты исследований *in vitro*, показавших невысокую распространенность штаммов *H. pylori*, резистентных к амоксицилину и тетрациклину, в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом, тайваньские ученые предположили, что антихеликобактерная терапия второй линии с использованием эзомепразола/амоксицилина/тетрациклина (ЭАТ) может быть достаточно результативной в условиях *in vivo*.

S.-K. Chuah и соавт. провели рандомизированное исследование, в котором сравнивалась эффективность схемы эрадикационной терапии второй линии, предполагающей назначение эзомепразола/амоксицилина/левофлоксацина (ЭАЛ), с результативностью применения схемы ЭАТ. В рамках этого испытания исследователи также попытались установить клинические факторы, влияющие на эффективность указанных режимов эрадикации.

В исследовании приняли участие 128 пациентов, у которых проведение 7-дневной стандартной тройной терапии не привело к эрадикации *H. pylori*. Больные были рандомизированы на две группы: пациенты, вошедшие в состав группы ЭАЛ, получали 40 мг эзомепразола 2 р/сут, 1 г амоксициллина 2 р/сут и 500 мг левофлоксацина 1 р/сут на протяжении 7 дней; участникам, составившим группу ЭАТ, рекомендовали прием 40 мг эзомепразола 2 р/сут, 1 г амоксициллина 2 р/сут и 500 мг тетрациклина 4 р/сут в течение 14 дней. Эффективность проводимой терапии оценивали через 8 нед, учитывая данные контрольной эндоскопии или мочевинового дыхательного теста.

Как показали результаты анализа intention-to-treat (ITT; данные, полученные в когорте пациентов, начавших получать лечение), частота эрадикации в группе ЭАЛ составила 78,1%, в группе ЭАТ – 75,0% ($p=0,676$); по данным анализа *per-protocol* (выборка больных, завершивших исследование в соответствии с протоколом), этот показатель у пациентов, принимавших препараты по схеме ЭАЛ, был равен 80,3%; в популяции участников, следовавших схеме ЭАТ, – 80,0% ($p=0,0964$). Приверженность к приему назначенных лекарственных средств была сопоставимой в обеих группах (95,3 vs 96,9%; $p=0,952$), однако побочные эффекты чаще возникали у больных, получавших терапию в соответствии со схемой ЭАТ (6,3 vs 12,5%; $p=0,225$).

В заключение тайваньские ученые отметили, что, несмотря на невысокую распространенность штаммов *H. pylori*, резистентных к амоксицилину и тетрациклину в условиях *in vitro*, эффективность 14-дневного режима эрадикации ЭАТ *in vivo* достигла приемлемого показателя – 75% (по данным ITT-анализа) и не превосходила результативность 7-дневного режима ЭАЛ. При проведении антихеликобактерной терапии S.-K. Chuah и соавт. рекомендуют учитывать не только показатели антибактериальной резистентности *in vivo*, но и особенности межлекарственного взаимодействия противомикробных препаратов.

S.-K. Chuah, *Helicobacter*, 2012. Vol. 17, Is. 3, P. 216-223.

Эрозивный рефлюкс-эзофагит в отличие от неэрозивной рефлюксной болезни увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода

Известно, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является фактором риска развития аденокарциномы пищевода; в то же время достоверные данные относительно того, могут ли воспалительно-деструктивные изменения слизистой оболочки провоцировать появление неоплазий пищевода, отсутствуют. Немецкие ученые попытались ответить на вопрос, сравнив вероятность развития аденокарциномы пищевода у больных эрозивной и неэрозивной формой ГЭРБ.

Для этой цели R. Erichsen и соавт. провели масштабное когортное исследование, в рамках которого в течение 1996-2008 гг. обследовали 33 849 пациентов с ГЭРБ (52% составили мужчины; средний возраст 59,3 года). Распространенность аденокарциномы пищевода в обследованной популяции сопоставляли с аналогичным показателем в общей популяции, стандартизируя их по гендерно-возрастной структуре и календарному времени.

Эрозивная форма ГЭРБ была диагностирована у большинства пациентов, принявших участие в исследовании ($n=26\ 194$), – в 77% случаев; у 37 из них на протяжении 7,4 года (средний период наблюдения) была диагностирована аденокарцинома пищевода. Абсолютный риск развития неопластического поражения пищевода через 10 лет в этой когорте составил 0,24% (95% ДИ 0,15-0,32%). Распространенность аденокарциномы пищевода в популяции пациентов с эрозивной формой ГЭРБ значительно превышала таковую в общей популяции (стандартизированный показатель распространенности 2,2; 95% ДИ 1,6-3,0). В то же время в когорте больных неэрозивной формой ГЭРБ ($n=7655$) на протяжении 4,5 года наблюдения был зафиксирован только 1 случай развития аденокарциномы пищевода (стандартизированный показатель распространенности 0,3; 95% ДИ 0,01-1,5).

Проанализировав полученные данные, немецкие ученые пришли к выводу, что именно эрозивная форма ГЭРБ провоцирует формирование аденокарциномы пищевода, а воспалительный процесс в слизистой оболочке пищевода является ключевым фактором, обуславливающим прогрессирование рефлюкс-эзофагита в неопластическое заболевание.

Erichsen R. et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012. Vol. 10, Is. 5, P. 475-480.

Телбивудин предупреждает вертикальную передачу вируса гепатита В от HBeAg-положительных матерей, больных хроническим вирусным гепатитом В

Известно, что назначение телбивудина пациентам с хроническим вирусным гепатитом В (HBV) позволяет уменьшить вирусную нагрузку и нормализовать уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ). В ходе открытого проспективного исследования американские ученые под руководством С. Рап проанализировали способность телбивудина предупреждать вертикальную передачу вируса HBV.

В испытании приняли участие 88 HBeAg-положительных беременных с хроническим HBV (уровень ДНК DNA $>6\ \log_{10}$ копий/мл, уровень АЛТ выше нормативных значений). Больных рандомизировали на две группы: для приема телбивудина ($n=53$) начиная со II или III триместра беременности, и без медикаментозного лечения ($n=35$). Наблюдение за пациентками продолжали до 28-й недели послеродового периода. Всем новорожденным была проведена стандартная иммунопрофилактика HBV.

К 28-й неделе постнатального периода в группе матерей, получавших телбивудин, не было зафиксировано ни одного случая неэффективности проводимой иммунопрофилактики у новорожденных. В когорте женщин, не принимавших телбивудин во время беременности, ученые отметили 8,6% случаев инфицирования детей вирусом HBV ($p=0,029$). С. Рап и соавт. не зарегистрировали достоверных межгрупповых различий в частоте появления побочных эффектов у матерей, в формировании врожденных пороков развития у детей, а также в сроках гестационного развития новорожденных, показателях их роста и массы тела, значениях шкалы Апгар. К 28-й неделе от момента родоразрешения в группе женщин, принимавших телбивудин, зафиксированы следующие показатели: достоверное снижение вирусной нагрузки (уровень ДНК HBV <500 копий/мл), нормализация уровня АЛТ и сероконверсия HBeAg по сравнению с контролем (соответственно 58 vs 0%, $p<0,001$; 92 vs 71%, $p<0,008$; 15 vs 0%, $p<0,001$), что, однако, не сопровождалось исчезновением HBsAg. Прием телбивудина не сопровождался появлением вирусологического прорыва (увеличением уровня вирусной нагрузки с <500 копий/мл до $>1\ \log_{10}$ копий/мл) или потребностью во временном прекращении противовирусной терапии по причине развития побочных эффектов. После родоразрешения 13 из 52 пациенток предпочли прекратить прием телбивудина. На протяжении 28-недельного постнатального периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая развития тяжелого гепатита (10-кратное превышение верхней нормативной границы уровня АЛТ).

Таким образом, назначение телбивудина пациенткам с хронической HBV-инфекцией на протяжении II-III триместра беременности позволяет снизить вероятность перинатальной передачи вируса гепатита В; терапия телбивудином не вызывает появления побочных эффектов ни у матерей, ни у новорожденных.

Pan C. et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012. Vol. 10, Is. 5, P. 520-526.

Терапия ингибиторами протонной помпы не провоцирует развитие синдрома избыточного бактериального роста

Известно, что синдром избыточного бактериального роста (СИБР) обусловлен изменением свойств микрофлоры, заселяющей верхние отделы желудочно-кишечного тракта, а прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является фактором риска развития СИБР. Однако в нескольких обзорах мнение о способности ИПП провоцировать появление СИБР было подвергнуто серьезной критике, поэтому американские ученые из Клиники Мэйо сравнили распространенность СИБР у пациентов, принимавших ИПП, с таковой у лиц, не получавших ИПП.

СИБР диагностировали на основании данных водородного дыхательного теста с глюкозой. S. Ratuapli и соавт. проанализировали результаты всех водородных дыхательных тестов, проведенных у больных в 2004-2010 гг. Пациенты получали образцы водорода (H_2) и метана (CH_4) в выдыхаемом воздухе до перорального приема нагрузочной дозы глюкозы (50 г), а также через каждые 20 мин после него на протяжении 120 мин. СИБР диагностировали при следующих показателях: а) увеличении концентрации $H_2 >20\ \text{мл/м}^3$ по сравнению с исходными значениями; б) устойчивом повышении уровня $H_2 >10\ \text{мл/м}^3$ в динамике исследования; в) росте концентрации $CH_4 >15\ \text{мл/м}^3$ по сравнению с первоначальными данными; г) увеличении содержания $H_2 >20\ \text{мл/м}^3$ или $CH_4 >15\ \text{мл/м}^3$ в ходе проведения теста.

В исследовании приняли участие 1191 пациент (70% женщины), из них ИПП принимали 566 (48%) человек. Результаты водородного дыхательного теста у лиц, получавших ИПП, достоверно не отличались от таковых у участников, не принимавших ИПП (вне зависимости от использованных диагностических критериев СИБР). Ученые отметили некоторые различия в результатах водородного дыхательного теста в зависимости от примененных диагностических критериев СИБР. Так, если диагноз СИБР устанавливали на основании увеличения концентрации $H_2 >20\ \text{мл/м}^3$, то значимое влияние на результаты водородного теста оказывали пожилой возраст пациента (ОШ 1,03; 95% ДИ 1,01-1,04) и прием противодиарейных препаратов (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,15-3,44). Если СИБР определяли на основании роста уровня $H_2 >10\ \text{мл/м}^3$, то учитывали такие факторы, как пожилой возраст (ОШ 1,01; 95% ДИ 1,00-1,02) и перенесенную диарею (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,13-2,09). При использовании таких диагностических критериев, как повышение содержания $H_2 >20\ \text{мл/м}^3$ или $CH_4 >15\ \text{мл/м}^3$, зафиксирована положительная зависимость между данными дыхательного теста и пожилым возрастом (ОШ 1,01; 95% ДИ 1,00-1,02). Прием ИПП не оказывал значимого влияния на результаты водородного дыхательного теста (вне зависимости от использованных диагностических критериев СИБР).

Результаты масштабного исследования американских ученых убедительно свидетельствуют, что прием ИПП не провоцирует развитие СИБР, диагностированного при помощи водородного дыхательного теста.

Ratuapli S. et al. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 730-735.

Подготовила Лада Матвеева