

## Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Г.Л. ЮРЕНЕВ, Е.В. ПАРЦВАНИА-ВИНОГРАДОВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, Д.Т. ДИЧЕВА, И.В. МАЕВ

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель** – провести комплексное сравнительное исследование эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии (ЭТ) у пациентов с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

**Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное сравнительное исследование было включено 180 пациентов, разделенных на три равные группы по 60 человек в зависимости от назначаемой 10-дневной схемы ЭТ. Группа 1 – стандартная тройная схема (омепразол, амоксициллин и кларитромицин); группа 2 – четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута (омепразол, тетрациклин, метронидазол, висмута трикалия дицитрат); группа 3 – гибридная схема (первые 5 дней: омепразол и амоксициллин; последующие 5 дней: омепразол, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол). Эффективность ЭТ определялась с помощью дыхательного теста через месяц после окончания терапии. Побочные явления регистрировались пациентами в специально разработанных дневниках. Фармакоэкономический анализ проводился с использованием метода «затраты–эффективность» с расчетом коэффициента CER.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность стандартной тройной терапии составила 73,3% (ITT), 75,9% (PP); четырехкомпонентной терапии с препаратами висмута – 78,3% (ITT), 82,4% (PP); гибридной схемы – 85% (ITT), 91% (PP). Гибридная терапия оказалась достоверно эффективнее стандартной тройной терапии с отношением шансов (ОШ) 3,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–9,73 ( $p=0,043$ ;  $\chi^2=4,75$ ;  $p\text{-level}=0,029298$ ). Частота побочных явлений при использовании тройной, четырехкомпонентной и гибридной схемы ЭТ составила 15; 18,3 и 28,3% соответственно. ОШ развития хотя бы одного побочного явления у пациентов, получивших гибридную схему ЭТ, по сравнению с тройной терапией составило 2,24 (95% ДИ 0,91–5,53;  $p=0,0823$ ;  $\chi^2=3,14$ ;  $p\text{-level}=0,076394$ ), а по сравнению с четырехкомпонентной терапией – 1,76 (95% ДИ 0,74–4,17,  $p=0,2804$ ;  $\chi^2=1,68$ ;  $p\text{-level}=0,194924$ ). По результатам фармакоэкономического анализа наиболее выгодной с экономической точки зрения оказалась гибридная схема ЭТ с показателем CER=20,1.

**Заключение.** Гибридная терапия продемонстрировала наибольшую эффективность по сравнению с тройной и четырехкомпонентной схемами ЭТ, однако частота побочных явлений у пациентов, получивших гибридную схему ЭТ, оказалась выше, хотя и осталась в пределах приемлемого для использования в клинической практике уровня. Фармакоэкономический анализ также показал целесообразность назначения гибридной схемы ЭТ. Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения эффективности и безопасности гибридной схемы ЭТ.

*Ключевые слова:* *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, язвенная болезнь, безопасность, гибридная терапия, тройная терапия, четырехкомпонентная терапия, фармакоэкономика.

## Evaluation of the efficacy and safety of the hybrid scheme for eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection

G.L. YURENEV, E.V. PARTZVANIA-VINOGRADOVA, D.N. ANDREEV, D.T. DICHEVA, I.V. MAIEV

A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry, University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The aim is to conduct a comprehensive comparative study of the efficacy and safety of the hybrid scheme of eradication therapy (ET) in patients with peptic ulcer of the stomach or duodenum associated with *Helicobacter pylori*.

**Materials and methods.** In a prospective, randomized comparative study, 180 patients were divided into three equal groups of 60 people, depending on the prescribed 10-day ET regimen. Group 1 – the standard triple scheme (omeprazole, amoxicillin and clarithromycin); group 2 – four-component therapy with preparations of bismuth (omeprazole, tetracycline, metronidazole, bismuth tricalcium dicitrate); group 3 – hybrid scheme (first 5 days: omeprazole and amoxicillin, the next 5 days: omeprazole, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole). The effectiveness of ET was determined with the help of a breath test a month after the end of therapy. Adverse events were recorded by patients in specially developed diaries. Pharmacoeconomic analysis was carried out using the "cost-effectiveness" method with calculation of the CER coefficient.

**Results and discussion.** The effectiveness of standard triple therapy was 73.3% (ITT), 75.9% (PP); four-component therapy with bismuth preparations – 78.3% (ITT), 82.4% (PP); hybrid scheme – 85% (ITT), 91% (PP). Hybrid therapy proved to be significantly more effective than standard triple therapy with an odds ratio (OR) of 3.25; 95% confidence interval (CI) 1.08-9.73 ( $p=0.043$ ,  $\chi^2=4.75$ ,  $p\text{-level}=0.029298$ ). The incidence of adverse events with the use of triple, four-component and hybrid ET regimens was 15; 18.3 and 28.3% respectively. The OR of at least one adverse event in patients receiving a hybrid ET regimen compared with triple therapy was 2.24 (95% CI 0.91-5.53,  $p=0.0823$ ,  $\chi^2=3.14$ ,  $p\text{-level}=0.076394$ ), and compared with the four-component therapy – 1.76 (95% CI 0.74-4.17,  $p=0.2804$ ,  $\chi^2=1.68$ ,  $p\text{-level}=0.194924$ ). According to the results of the pharmacoeconomic analysis, the most profitable from an economic point of view was a hybrid ET scheme with a CER of 20.1.

**The conclusion.** Hybrid therapy showed the greatest effectiveness in comparison with the triple and four-component ET regimens, however, the incidence of side effects in patients receiving the hybrid ET scheme was higher, although it remained within the acceptable level for use in clinical practice. Pharmacoeconomic analysis also showed the advisability of designating a hybrid ET scheme. The obtained data allow to draw a conclusion about the necessity of further study of the efficiency and safety of the hybrid ET scheme.

*Keywords:* *Helicobacter pylori*, eradication therapy, peptic ulcer, safety, hybrid therapy, triple therapy, four-component therapy, pharmacoeconomics.

ДИ – доверительный интервал  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ИПП – ингибиторы протонной помпы  
 ОШ – отношение шансов  
 ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия

ЭТ – эрадикационная терапия  
 ЯБ – язвенная болезнь  
 ИТТ (intention-to-treat) – все включенные в исследование пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов  
 РР (per-protocol) – пациенты, полностью завершившие курс лечения по протоколу

Язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущее проявление которой – образование дефекта (язвы) в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки [1, 2]. Несмотря на определенную тенденцию к снижению заболеваемости, особенно четко прослеживающуюся в развитых странах, ЯБ остается одной из наиболее распространенных нозологий среди других болезней верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 4]. Согласно результатам последних исследований, общемировая заболеваемость ЯБ варьирует в пределах от 0,1 до 0,3% [5]. Частота развития ЯБ в течение жизни составляет около 5–10%, при этом у пациентов, инфицированных бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), данный показатель достигает 20% [6–8].

Основой терапии ЯБ, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, является эрадикационная терапия (ЭТ), которая заключается в одновременном назначении ингибитора протонной помпы (ИПП) и антибактериальных препаратов [1, 2]. Согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт V Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты (2015), в клинической практике применяются несколько линий ЭТ с использованием различных схем [9]. Среди схем первой линии рекомендуется использовать стандартную тройную терапию (ИПП, кларитромицин и амоксициллин) или четырехкомпонентную терапию с препаратами висмута (ИПП, метронидазол, тетрациклин и висмута трикалия дицитрат) [9]. Согласно данным последних метаанализов, эффективность стандартной тройной схемы ЭТ составляет около 69–77% [10–12]. В России данный показатель при использовании 10-дневного курса терапии находится на уровне 71,8–73,9% [13, 14]. Эффективность четырехкомпонентной терапии с препаратами висмута, по данным двух независимых метаанализов, колеблется в пределах 77,6–78,3%, что вполне сопоставимо с эффективностью стандартной тройной терапии [10, 15]. Нужно отметить, что эффективность ЭТ может варьировать в различных географических регионах, коррелируя с уровнем антибиотикорезистентности *H. pylori* и с распространенностью в популяции индивидуальных молекулярно-генетических предикторов неэффективности антихеликобактерной терапии, ассоциированных с метаболизмом лекарственных препаратов (полиморфизмы генов *CYP2C19* и *MDR1*) [16–18].

Одной из альтернативных схем ЭТ первой линии в настоящее время является гибридная терапия, которая была предложена в 2011 г. Р.И. Нсу и соавт. [19]. Гибридная схема

ЭТ представляет собой комплексный 10–14-дневный четырехкомпонентный протокол антихеликобактерного лечения без препаратов висмута и состоит из двух этапов: назначение двойной терапии в течение первых 5–7 дней (ИПП и амоксициллин) с переходом на четырехкомпонентную терапию в последующие 5–7 дней (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол/тинидазол) [20]. В течение первого этапа применения протокола уничтожаются кларитромицин-резистентные штаммы *H. pylori* и большая часть бактерий на поверхности слизистой оболочки, а в течение второго этапа – прочие, в том числе в глубине желудочных ямок и адгезированные на эпителии (с учетом действия кларитромицина на биопленки и высокой способности проникновения в ткани) [20, 21]. Согласно последнему систематическому обзору, опубликованному в 2016 г. и включившему в себя 12 исследований из разных регионов мира (Тайвань, Китай, Иран, Южная Корея, Испания, Италия), уровень эрадикации при использовании гибридной схемы ЭТ составил 77,6–97,4% по данным анализа intention-to-treat (ИТТ, «все включенные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов») и 82,6–99,1% по данным анализа per-protocol (РР, «пациенты, полностью завершившие курс лечения по протоколу»). Систематизация данных различных исследований показывает, что средний уровень эрадикации при применении гибридной схемы ЭТ составляет 85,1% (ИТТ) и 91,2% (РР) [22]. В свою очередь средняя частота побочных явлений при применении гибридной схемы ЭТ составляет 32,9%, а переносимость – 96,6% [22].

Таким образом, по данным исследований зарубежных авторов, гибридная схема ЭТ демонстрирует высокую эффективность, хорошую переносимость и приемлемый профиль безопасности, однако данных об эффективности и безопасности этого протокола лечения на территории России нет, что делает актуальным проведение сравнительного исследования в нашей стране.

**Цель исследования** – провести комплексное сравнительное исследование эффективности и безопасности гибридной схемы ЭТ у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки.

## Материалы и методы

В исследование включено 180 больных (127 мужчин, 53 женщины) с впервые выявленной язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. Пациенты с рецидивирующим течением были исключены. Средний возраст пациентов составил 42±6,8 года.

В рамках проспективного рандомизированного исследования пациенты были разделены на три равные группы по 60 человек в зависимости от назначаемой схемы ЭТ.

### Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, н.с. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии; тел.: +7(905)524-25-53; e-mail: dna-mit8@mail.ru

### Сведения об авторах:

Юренев Георгий Леонидович – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Парцвания-Виноградова Екатерина Владимировна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Дичева Диана Тодоровна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

В **группу 1** включены пациенты, которые получали стандартную тройную схему ЭТ, включающую ИПП омепразол (в стандартной дозе 20 мг 2 раза в день), амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) и кларитромицин (500 мг 2 раза в день) в течение 10 дней.

**Группу 2** составили пациенты, которым в течение 10 дней назначалась четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута, состоящая из ИПП омепразола (в стандартной дозе 20 мг 2 раза в день), тетрациклина (500 мг 4 раза в сутки), метронидазола (500 мг 3 раза в сутки), висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки).

В **группу 3** вошли пациенты, которые получали гибридную схему ЭТ с использованием ИПП омепразола (в стандартной дозе 20 мг 2 раза в день) и амоксициллина (1000 мг 2 раза в день) на протяжении первых 5 дней и затем ИПП омепразола (в стандартной дозе 20 мг 2 раза в день), амоксициллина (1000 мг 2 раза в день), кларитромицина (500 мг 2 раза в день) и метронидазола (500 мг 2 раза в день) на протяжении последующих 5 дней.

В качестве ИПП для всех групп выбран омепразол для унифицирования получаемых результатов.

Диагноз ЯБ устанавливали на основании жалоб, анамнеза, клинической картины и по данным инструментальных методов обследования (эзофагогастродуоденоскопия – ЭГДС). Подтверждение инфицированности *H. pylori* проводилось с помощью неинвазивной дыхательной тест-системы (Хелик-тест) [6]. Систематизация результатов клинических исследований, проведенных к настоящему времени, продемонстрировала высокую точность данной тест-системы при диагностике инфекции *H. pylori* с чувствительностью от 93 до 95% и специфичностью от 82 до 94% [6]. Контроль эффективности ЭТ выполнялся по истечении 1 мес после завершения курса лечения. Эффективность раздельно определялась для анализов ИТТ и РР. Динамика рубцевания язвенного дефекта оценивалась по данным ЭГДС на 21-е и 28-е сутки исследования. На протяжении курса ЭТ проводилась оценка частоты развития побочных явлений при помощи специального опросника.

По завершении исследования выполнен фармакоэкономический анализ методом «затраты–эффективность» для всех применяемых схем ЭТ. При анализе затрат учитывались средняя стоимость упаковки каждого назначаемого препарата, количество таблеток (капсул) в упаковке, а также дозировка, режим и длительность курса терапии. Рыночная розничная стоимость препаратов оценивалась по состоянию на сентябрь 2017 г. в Московском регионе. Расчет коэффициента «затраты–эффективность» производился по формуле:

$$CER = Cost/Ef,$$

где *CER* – показатель «затраты–эффективность», *Cost* – затраты на курс лечения одного пациента, *Ef* – эффективность.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Windows 10 (Microsoft, США). ОШ при сравнении различных групп пациентов относительно вероятности достижения лечебного эффекта либо риска развития нежелательных эффектов терапии вычислялось с использованием точного критерия Фишера, а гипотеза о закономерности выявленных различий с учетом распределения проверялась по критерию согласия Пирсона хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для всех статистических методов различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Настоящий протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (протокол № 04-17 от 20.04.2017 г.).

## Результаты

При итоговом анализе эффективности трех изученных схем ЭТ выявлены следующие тенденции (**рис. 1, 2**): эффективность стандартной тройной терапии составила 73,3% (ИТТ) и 75,9% (РР); четырехкомпонентной терапии с препаратами висмута – 78,3% (ИТТ) и 82,4% (РР); гибридной терапии – 85% (ИТТ) и 91% (РР). С помощью точного критерия Фишера рассчитано отношение шансов (ОШ) эффективности гибридной терапии по отношению к сравниваемым схемам ЭТ по данным анализа РР. Согласно полученным данным, гибридная терапия оказалась достоверно эффективнее стандартной тройной терапии с ОШ 3,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–9,73 ( $p=0,043$ ;  $\chi^2=4,75$ ;  $p\text{-level}=0,029298$ ). ОШ эффективности гибридной терапии против четырехкомпонентной терапии с препаратами висмута составило 2,17 (95% ДИ 0,69–6,82,  $p=0,2674$ ;  $\chi^2=1,82$ ;  $p\text{-level}=0,177313$ ), а против тройной и четырехкомпонентной терапии – 2,69 (95% ДИ 0,97–7,48,  $p=0,08$ ;  $\chi^2=3,81$ ;  $p\text{-level}=0,050947$ ). Хотя данные сравнения с четырехкомпонентной терапией и не являются достоверными, возможно, в силу малого количества обследованных пациентов, полученные результаты позволяют отметить тенденцию, заключающуюся в более высокой эффективности гибридной терапии по отношению к сравниваемым схемам ЭТ.

С целью выявления предикторов неэффективности ЭТ по данным анамнеза и клинических характеристик больных выполнен многофакторный анализ, также анализ с использованием точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$ , в общей выборке ( $n=180$ ) пациентов (**табл. 1**). Результаты

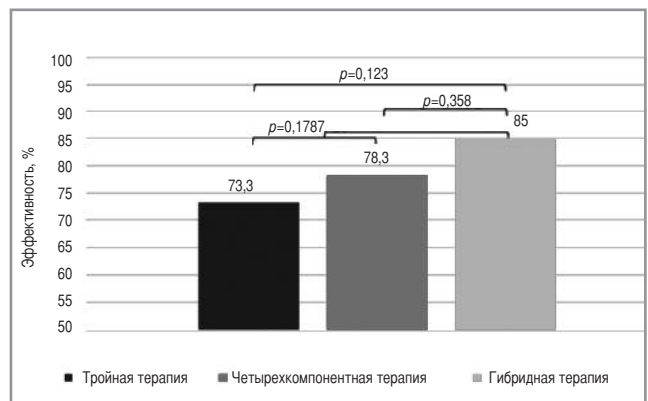


Рис. 1. Сравнительная эффективность схем ЭТ при анализе ИТТ

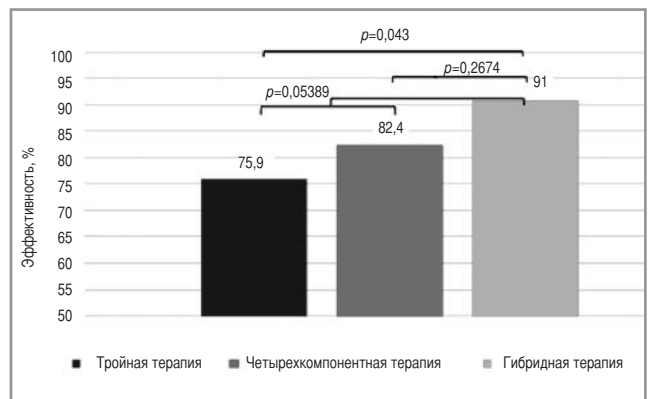


Рис. 2. Сравнительная эффективность схем ЭТ при анализе РР

**Таблица 1. Многофакторный анализ предикторов неэффективности проводимой ЭТ**

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p (для точного критерия Фишера)	$\chi^2$ , p-level
Женский пол	0,9 (0,38–2,15)	p=0,824980	$\chi^2=0,05$ , p=0,823063
Возраст старше 60 лет	0,62 (0,26–1,5)	p=0,335916	$\chi^2=1,14$ , p=0,285652
Курение	0,52 (0,23–1,18)	p=0,122517	$\chi^2=2,49$ , p=0,114572
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	0,41 (0,18–0,95)	p=0,059692	$\chi^2=4,47$ , p=0,034495
ИМТ <18,5 кг/м <sup>2</sup>	1,26 (0,35–4,59)	p=0,999999	$\chi^2=0,12$ , p=0,7274
Инфекционные заболевания в анамнезе	0,62 (0,26–1,5)	p=0,335916	$\chi^2=1,14$ , p=0,285652
Сопутствующие заболевания:			
• сердечно-сосудистой системы	0,7 (0,28–1,74)	p=0,466043	$\chi^2=0,02$ , p=0,446312
• печени	0,98 (0,34–2,81)	p=0,999999	$\chi^2=0$ , p=0,9645
• билиарной системы или поджелудочной железы	1,07 (0,42–2,71)	p=0,999999	$\chi^2=0,02$ , p=0,887537
• сахарный диабет 2-го типа	0,67 (0,24–1,83)	p=0,411337	$\chi^2=0,63$ , p=0,4271

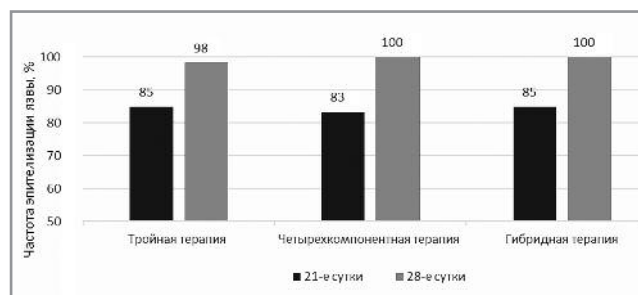
**Таблица 2. Число случаев побочных явлений терапии в исследуемых группах**

Побочное явление	Тройная терапия	Четырехкомпонентная терапия	Гибридная схема
Диарея	5	3	7
Тошнота	6	8	7
Рвота	0	1	1
Дисгевзия	4	6	6
Сыпь	1	0	1
Отсутствие аппетита	3	7	6
Головная боль	2	1	2
Инсомния	0	0	1

проведенного анализа позволяют предположить, что значения показателя индекса массы тела (ИМТ), превышающие 30 кг/м<sup>2</sup>, могут оказаться одним из предикторов резистентности к ЭТ, поскольку данные критерия хи-квадрат ( $\chi^2=4,47$ , p-level=0,034495) указывают на неслучайный характер выявленных между пациентами различий. Однако результаты анализа по точному критерию Фишера (ОШ 0,41; 95% ДИ 0,18–0,95; p=0,059692) не позволяют сделать однозначные выводы в этом отношении. По-видимому, это связано с небольшой мощностью исследования.

Оценку динамики рубцевания язвенного дефекта по данным ЭГДС проводили на 21-е сутки исследования, а пациентам, не достигшим рубцевания к этому сроку, контрольное исследование выполняли также на 28-е сутки. Результаты исследования продемонстрировали, что скорость и частота рубцевания язвенного дефекта фактически сопоставима между группами ЭТ (рис. 3).

При анализе нежелательных явлений терапии выявлено значительное число жалоб во всех группах больных; чаще всего возникала тошнота (табл. 2). Наибольшее количество побочных эффектов отмечено на фоне гибридной терапии. В этой группе нежелательные явления стали причиной прекращения лечения у двоих пациентов в связи с

**Рис. 3. Сравнительная оценка эффективности рубцевания язвенного дефекта в исследуемых группах на 21-е и 28-е сутки от начала терапии**

сильной тошнотой и чувством горечи во рту. А у одного из них, помимо этого, появилась диарея до 4–5 раз в сутки. Частота нежелательных явлений при использовании тройной, четырехкомпонентной и гибридной схем ЭТ составила 15; 18,3 и 28,3% соответственно (рис. 4). ОШ развития хотя бы одного побочного явления у пациентов, получавших гибридную схему ЭТ, по сравнению с тройной терапией составило 2,24 (95% ДИ 0,91–5,53, p=0,0823;  $\chi^2=3,14$ ;

**Таблица 3. Расчет стоимости одной таблетки (капсулы) лекарственных препаратов, используемых в схемах ЭТ**

Препарат	Средняя цена упаковки (на 2017 г.), руб.	Дозировка препарата в 1 таблетке/капсуле, мг	Число таблеток/капсул в упаковке	Стоимость 1 таблетки/капсулы, руб.
Омепразол	569	20	28	20,3
Амоксициллин	362	500	20	18,1
Кларитромицин	840	500	14	60
Метронидазол	97	250	20	4,85
Тетрациклин	78	100	20	3,9
Висмута трикалия дицитрат	510	120	56	9,1



Таблица 4. Расчет стоимости курса схем ЭТ

Схема лечения	Длительность приема, дни	Средняя стоимость 1 дня лечения, руб.	Суммарная стоимость курса, руб.
Тройная терапия	10	233	2330
Четырехкомпонентная терапия	10	184,1	1841
Гибридная схема	10	113 (первые 5 дней) 252,4 (последующие 5 дней)	1827

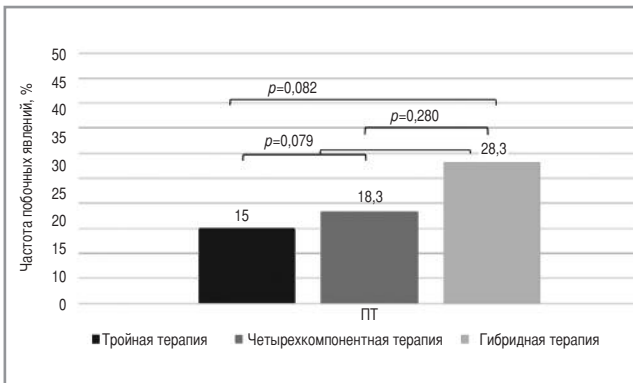


Рис. 4. Сравнительная оценка частоты побочных явлений в исследуемых группах

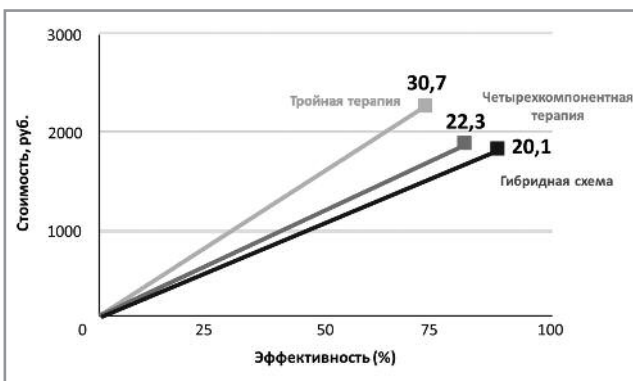


Рис. 5. Фармакоэкономический анализ методом «затраты–эффективность»

$p$ -level=0,076394), а по сравнению с четырехкомпонентной терапией – 1,76 (95% ДИ 0,74–4,17,  $p$ =0,2804;  $\chi^2$ =1,68;  $p$ -level=0,194924).

По завершении исследования нами проведен фармакоэкономический анализ для всех трех схем ЭТ. Прежде чем приступить к анализу, мы выполнили расчет стоимости одной таблетки (капсулы) лекарственного препарата, входящего в схему ЭТ (табл. 3), а затем – расчет стоимости каждой схемы ЭТ (табл. 4). Согласно результатам фармакоэкономического анализа методом «затраты–эффективность», более выгодными с экономической точки зрения оказались гибридная схема ЭТ и четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута с показателями CER, равными 20,1 и 22,3 соответственно (рис. 5).

## Обсуждение

В настоящее время ЯБ, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*, является одним из самых распространенных заболеваний верхних отделов пищеварительной системы. ЭТ, включающая в себя несколько антибактериальных препаратов в сочетании с ИПП, является основным методом лечения данной патологии, позволяющим существенно

снизить частоту рецидивирования [1, 3, 5]. Снижение эффективности стандартных схем ЭТ первой линии, наблюдающееся в большинстве регионов мира и коррелирующее с ростом антибиотикорезистентности микроорганизма, обуславливает целесообразность комплексного изучения альтернативных вариантов ЭТ [23–25].

В настоящем исследовании мы сравнили эффективность и безопасность двух классических схем ЭТ первой линии (тройная терапия и четырехкомпонентная терапия) с альтернативной схемой (гибридная терапия) у пациентов с впервые выявленной ассоциированной с *H. pylori* ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки, проходивших лечение в многопрофильном стационаре города Москвы. Полученные результаты демонстрируют, что гибридная терапия превосходит стандартные протоколы лечения по эрадикационному потенциалу. В частности, при гибридной схеме показатель эффективности превышает результат как при стандартной тройной терапии (ИТТ – 85% против 73,3%,  $p$ =0,1237; РР – 91% против 75,9%,  $p$ =0,043), так и при четырехкомпонентной схеме (ИТТ – 85% против 78,3%,  $p$ =0,3587; РР – 91% против 82,4%,  $p$ =0,2674). Эти данные согласуются и с мировым опытом. Так, по данным проспективного исследования, проведенного в Испании, эффективность гибридной терапии значительно выше классической тройной терапии (ИТТ – 90,8% против 70,0%,  $p$ =0,002; РР – 93,9% против 72,4%,  $p$ =0,001) [26]. В целом, ориентируясь на данные последних систематических обзоров и метаанализов, можно сделать вывод, что эффективность гибридной схемы ЭТ на 14,1–19,6% выше, чем классической тройной терапии, и на 10,9–12,9% выше, чем четырехкомпонентной терапии с препаратами висмута [10–12, 15, 22, 27–29].

Анализ безопасности трех схем ЭТ, применявшихся в нашем исследовании, продемонстрировал тенденцию к большей частоте развития побочных явлений в группе пациентов, получавших гибридную терапию. Несмотря на то что, как правило, выявленные побочные явления носили слабо и умеренно выраженный характер, двое пациентов были вынуждены прервать курс лечения. В наиболее релевантных метаанализах показано, что частота нежелательных явлений при использовании гибридной схемы ЭТ выше на 5–12% по сравнению с классическими схемами ЭТ первой линии [22, 27–30]. Известно, что частота побочных явлений зависит от множества факторов, включая высокие дозы назначаемых препаратов, количество препаратов в схеме лечения, длительность курса терапии и сопутствующей патологии печени [6, 31–33]. На наш взгляд, субоптимальный профиль безопасности гибридной схемы ЭТ обусловлен использованием трех антибактериальных препаратов. Можно предположить, что снижения частоты побочных явлений на фоне применения данной схемы ЭТ удастся добиться при использовании адьювантной терапии с применением пробиотиков на основе *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium lactis* и *bifidum*, поскольку, по данным нескольких метаанализов, дополнительное применение схем ЭТ пробиотиками достоверно снижает риск развития нежелательных явлений (в частности, диареи и на-

рушения вкусового восприятия), возникающих на фоне приема антибактериальных средств. Однако результаты применения пробиотиков именно при гибридной схеме ЭТ в литературе пока еще не представлены [24, 34, 35].

## Заключение

Проведено проспективное рандомизированное исследование с целью сравнительной оценки эффективности и безопасности гибридной схемы ЭТ у пациентов с ассоциированной с *H. pylori* ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки в смешанной популяции Московского региона. Гибридная терапия продемонстрировала наибольшую эффективность по сравнению с тройной и четырехкомпонентной

схемами ЭТ, однако частота побочных эффектов у пациентов, получавших гибридную схему ЭТ, оказалась выше, хотя и осталась в пределах приемлемого уровня. Фармакоэкономический анализ методом «затраты–эффективность» выявил, что гибридная схема ЭТ с показателем CER, равным 20,1, оказалась наиболее выгодной с экономической точки зрения. Полученные результаты позволяют рекомендовать гибридную схему ЭТ для применения в клинической практике, но свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения ее эффективности и безопасности в России на большем числе пациентов, включая популяции больных, не ответивших на предпринятые ранее попытки эрадикации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. *Bolezni zheludka* [Diseases of the stomach]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)].
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(6):40-54 [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Maev IV, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Lapina TL, Burkov SG, Kalinin AV, Tkachev AV. Diagnosis and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(6):40-54 (In Russ.)].
3. Chan FK, Lau JY. Peptic Ulcer Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2015.
4. Андреев Д.Н., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А., Андреев Н.Г. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: диагностика и лечение. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(10):42-44 [Andreev DN, Oganesyants TS, Kucheryavyy YuA, Andreev NG. Stomach and duodenal ulcer: diagnosis and treatment. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014;(10):42-44 (In Russ.)].
5. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-624. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. С. 256 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. *Infektsiya Helicobacter pylori* [Helicobacter pylori Infection]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 256 (In Russ.)].
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Коровина Т.И. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*. 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Grechushnikov VB, Korovina TI. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klinicheskaya Meditsina*. 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
8. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-490. doi: 10.1128/CMR.00054-05
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Ruge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastrecht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
10. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*. 2013;88(1):33-45. doi: 10.1159/000350719
11. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther*. 2016;23(3):880-893. doi: 10.1097/MJT.0000000000000191
12. Puig I, Baylina M, Sánchez-Delgado J, López-Gongora S, Suarez D, García-Iglesias P, Muñoz N, Gisbert JP, Dacoll C, Cohen H, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *Helicobacter pylori* first-line treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2740-2753. doi: 10.1093/jac/dkw220
13. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):75-81 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Dicheva DT, Partsvania-Vinogradova EV. The efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(4):75-81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688475-81
14. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Коровина Т.И., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2014;(8):57-61 [Samsonov AA, Grechushnikov VB, Andreev DN, Iurenev GL, Korovina TI, Lezhneva YuA, Maev IV. Pharmacoeconomic evaluation of treatment in patients with *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2014;86(8):56-61 (In Russ.)].
15. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakili N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):65-73. doi: 10.1038/ajg.2009.508
16. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
17. Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(12):1637-1650. doi: 10.1517/14728222.2015.1073261
18. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*. 2014;30:134-140. doi: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
19. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: Proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter*. 2011;16:139-145. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00828.x
20. Юренев Г.Л., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Дичева Д.Т. Гибридная схема эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных. *Фарматека*. 2017;335(2):71-74 [Yurenev GL, Andreev DN, Partsvania-Vinogradova E.V., Dicheva DT. Гибридная схема эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных. *Фарматека*. 2017;335(2):71-74 [Yurenev GL, Andreev DN, Partsvania-Vinogradova

- va EV, Dicheva DT. The Hybrid scheme of eradication therapy of helicobacter pylori infection: systematization of literature data. *Pharmateca*. 2017;335(2):71-74 (In Russ.).
21. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor JP, Mégraud F, O'Morain CA. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:905-918. doi: 10.1517/14656561.003657152
  22. Song ZQ, Liu J, Zhou LY. Hybrid Therapy Regimen for Helicobacter Pylori Eradication. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(8):992-999. doi: 10.4103/0366-6999.179803
  23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции Helicobacter pylori: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):94-99 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for Helicobacter pylori infection: review of world trends. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2014;86(3):94-99 (In Russ.)].
  24. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter pylori infection in modern clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
  25. Lee JY, Park KS. Optimal First-Line Treatment for Helicobacter pylori Infection: Recent Strategies. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:9086581. doi: 10.1155/2016/9086581
  26. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, Carrascosa MF, Ochagavía M, Fernandez-Forcelledo JL, Cobo M, Fernández-Gil P, Ayestarán B, Sánchez B, Campo C, Llorca J, Lorenzo S, Illaro A. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against Helicobacter pylori: An open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2376-2381. doi: 10.1093/jac/dkv089
  27. Hsu PI, Lin PC, Graham DY. Hybrid therapy for Helicobacter pylori infection: A systemic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12954-12962. doi: 10.3748/wjg.v21.i45.12954
  28. Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(19):4766-4775. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4766
  29. Andreev D. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroentero Hepatol*. 2017;7(2):555710. doi: 10.19080/ARGH.2017.07.555710
  30. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang C, Li P, Ye QL, Guo B, Mao C, Ye DQ. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052
  31. Бурбелло А.Т., Бабак С.В., Андреев Б.В., Колбин А.С., Горячкина К.А. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств (пособие для врачей). Санкт-Петербург; 2008 [Burbello AT, Babak SV, Andreev BV, Kolbin AS, Goryachkina KA. *Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii lekarstvennykh sredstv (posobie dlya vrachev)* [Adverse drug reactions (manual for doctors)]. Saint Petersburg; 2008 (In Russ.)].
  32. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю.А. Комплексная оценка безопасности двух режимов эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori у пациентов с хроническим гепатитом С. *Фарматека*. 2016;(2):19-22 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, Kucheryavyy YuA. Integrated assessment of safety of two modes of eradication therapy of helicobacter pylori infection in patients with chronic hepatitis C. *Pharmateca*. 2016;(2):19-22 (In Russ.)].
  33. Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А., Лобанова Е.Г., Парцвания-Виноградова Е.В. Безопасность эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: систематизация литературных данных. *Фарматека*. 2017;13:71-79 [Andreev DN, Maev IV, Samsonov AA, Lobanova EG, Partsvania-Vinogradova E.V. Safety of eradication therapy of helicobacter pylori infection: systematization of literature data. *Pharmateca*. 2017;13:71-79 (In Russ.)].
  34. Lv Z, Wang B, Zhou X, Wang F, Xie Y, Zheng H, Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707-716. doi: 10.3892/etm.2015.2174
  35. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;140(4):103-110 [Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, Veliev AM. Modern schemes of eradication therapy of infection Helicobacter pylori: strategy of differentiated application, efficiency and safety. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya = Eksp Klin Gastroenterol*. 2017;140(4):103-110 (In Russ.)].

Поступила 25.12.2017