

## АМБУЛАТОРНАЯ ПРАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

*Рустам Аббасович Абдулхаков, Сайяр Рустамович Абдулхаков*

*Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. И.Г. Салихов), кафедра общей врачебной практики (зав. — проф. О.Н. Сигитова) Казанского государственного медицинского университета, e-mail: rustemabdul@mail.ru*

### Реферат

Изучены особенности проводимой в амбулаторной практике диагностики язвенной болезни, выявления *H. pylori* и рациональность назначаемой терапии. Проанализированы недостатки лечения больных в поликлинической практике и указаны пути устранения отмеченных тактических ошибок.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрадикационное лечение.

Язвенная болезнь продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта и встречается у 5–7% лиц в популяции [1, 4]. Если до начала 80-х годов XX века основное внимание в патогенезе язвенной болезни уделялось состоянию кислотообразующей функции желудка, то с момента открытия в 1983 г. В.Л. Marshall и J.R. Warren микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) взгляды на этиологию, патогенез и подходы к лечению этого заболевания существенно изменились.

Основным документом, определяющим на сегодняшний день показания и подходы к лечению инфекции *H. pylori*, является принятый в 2000 г. Маастрихтский консенсус-2 [11]. Опубликованный в 2005 г. Маастрихтский консенсус-3 внес некоторые дополнения в положения второго Маастрихтского соглашения, однако основные моменты, касающиеся лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, остались прежними [12].

Главным критерием выбора схемы антихеликобактерной терапии служит ее ожидаемая эффективность. Маастрихтские соглашения определяют, что эффективная схема антихеликобактерной терапии должна обеспечивать эрадикацию *H. pylori* как минимум у 80% больных, быть эффективной при продолжительности курса не более 7–14 дней и не вызывать вынужденной отмены терапии врачом либо самим пациентом по причине воз-

никновения её побочных эффектов [11].

Основой лечения является использование базисного препарата (в сочетании с двумя антибиотиками) на основе использования блокаторов протонного насоса или препаратов висмута. В качестве терапии первой линии рекомендуется комбинация ингибитора протонной помпы (или ранитидина висмут цитрата) в стандартной дозе 2 раза в день, кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в день в сочетании с одним из следующих антибактериальных препаратов: амоксицилином (1000 мг) 2 раза в день или метронидазолом (500 мг) 2 раза в день. Что касается ингибиторов протонной помпы, то в Маастрихтском соглашении рекомендуется использовать любой из известных препаратов: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол или эзомепразол [11, 12].

Целью исследования была оценка особенностей проводимой в амбулаторной практике г. Казани диагностики язвенной болезни, выявления *H. pylori* и рациональность назначаемой терапии.

Было изучено 200 амбулаторных карт пациентов старше 16 лет, обратившихся в течение года в поликлиники г. Казани по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе 94 (47%) женщин и 106 (53%) мужчин. Средний возраст пациентов составлял 45,2±3,2 года. У 43 (21,5%) пациентов язвенная болезнь была диагностирована впервые. Средняя продолжительность заболевания до настоящего эпизода составляла 5,9±1,7 года. У 34 (17%) больных язва локализовалась в желудке, у 164 (82%) — в двенадцатиперстной кишке, у 2 (1%) — и в желудке и в двенадцатиперстной кишке. Осложнения язвенной болезни в анамнезе были зарегистрированы у 24 (12%) больных. Среди сопутствующих заболеваний у 127 пациентов чаще всего встречались

артериальная гипертензия (18,9%), хронический гастрит (13,4%), ишемическая болезнь сердца (11%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (7,9%).

В процессе анализа амбулаторных карт оценивались следующие показатели: у всех ли пациентов выявлялись *H. pylori*; методы их обнаружения, используемые в амбулаторной практике дозы, сроки и комбинации назначенных препаратов, частота контроля лечебного эффекта от проведенной эрадикационной терапии и лечения второй линии.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Biostat с использованием критерия  $\chi^2$ . При расчете достоверности различий вычисляли коэффициент достоверности ( $p$ ), за статистически достоверную разницу принимали значения  $p < 0,05$ .

Абсолютное большинство язв, локализованных в двенадцатиперстной кишке, и более 80% язв желудочной локализации ассоциировано с *H. pylori* [2, 3, 6], поэтому выявление этого микроорганизма у пациентов с язвенной болезнью является обязательным. Настоящее исследование показало, что определение *H. pylori* до назначения эрадикационной терапии проводилось лишь у 27 (13,5%) пациентов, у которых врач поликлиники диагностировал язвенную болезнь. При этом наиболее часто использовались инвазивные методы обнаружения бактерии, т. е. требующие проведения ФГДС для получения биоптатов: уреазный тест (33%), гистологическое (3,7%) и цитологическое исследования (63%) биоптатов слизистой оболочки желудка (см. табл.).

Методы выявления *H. pylori*, используемые в амбулаторных учреждениях г. Казани

Методы выявления <i>H. pylori</i>	До лечения, n/ %	После лечения, n
Уреазный тест	9/33,3	4
Гистологический метод	1/3,7	1
Цитологический метод	17/63	0
Серологический метод	0	0
Всего	27/100	5

Среди больных, у которых выявлялись *H. pylori*, положительные результаты были получены у 17 (63%) пациентов. Эти показатели, вероятнее всего, не отражают

уровень инфицированности населения г. Казани в целом, поскольку определение микроорганизма проводилось только у небольшого числа пациентов.

Как показало наше фармакоэпидемиологическое исследование, различные варианты эрадикационной терапии были назначены 109 (54,5%) больным с диагнозом язвенной болезни: из них 16 (94%) с выявленным *H. pylori* и 92 без предварительного определения *H. pylori*, т. е. эрадикационная терапия была назначена им эмпирически; одному пациенту с обнаруженным *H. pylori* была проведена монотерапия ингибитором протонной помпы. Вместе с тем известно, что эрадикация *H. pylori* способствует более быстрому заживлению дуоденальных язв, чем на фоне антисекреторной терапии, а также является экономически более оправданной по сравнению с поддерживающей терапией антисекреторными препаратами в плане соотношения стоимости лечения и полученного результата ("cost-effectiveness") уже через год лечения для язв двенадцатиперстной кишки и через два года — для язв желудка [9].

Несмотря на достаточно высокий для амбулаторной практики процент назначения эрадикационной терапии, рациональные схемы лечения (терапия первой линии в соответствии с положениями Маастрихтского соглашения) были рекомендованы лишь в 51% случаев — 15 (88%) пациентам с верифицированным *H. pylori* и 41 (44,6%) — в группе больных чисто эмпирически. Таким образом, врачи, которые выявляли *H. pylori*, значительно чаще использовали рациональные комбинации препаратов. Интересно, что эмпирическая эрадикационная терапия (комбинация ингибитора протонной помпы, кларитромицина и амоксициллина), считающаяся наиболее предпочтительной, назначалась подавляющему большинству пациентов (98%), тогда как схема, включавшая ингибитор протонной помпы, кларитромицин, метронидазол, — лишь одному. В остальных случаях (49% больных) были предписаны нерациональные комбинации препаратов: различные варианты двухкомпонентной терапии, трехкомпонентные схемы, в которых в качестве антисекреторного препарата ис-

пользовался блокатор  $H_2$ -рецепторов гистамина, схемы, содержащие неадекватно низкие дозы антибактериальных препаратов и т.д. Таким образом, в 49% случаев назначенная терапия не соответствовала существующим на сегодняшний день стандартам лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

У подавляющего большинства пациентов (89%) использовался один из антисекреторных препаратов, что связано с более частой распространенностью при язвенной болезни сохраненной кислотообразующей функции желудка.

Несмотря на то что базисными антисекреторными препаратами в схемах эрадикационной терапии являются ингибиторы протонной помпы, они использовались в составе схем первой линии только у 92 (84%) из 109 пациентов, получавших эрадикационную терапию. Среди других антисекреторных препаратов, назначаемых врачами для лечения язвенной болезни, одинаково часто встречались ранитидин (3%) и фамотидин (3,5%); у 9,5% пациентов терапия проводилась на основе препаратов висмута. Вместе с тем известно, что именно ингибиторы протонной помпы обеспечивают оптимальный уровень pH, необходимый для более быстрого заживления язвенного дефекта и действия антибактериальных препаратов, входящих в схемы эрадикации [16, 17]. Таким образом, 6,5% пациентов получали антисекреторные препараты, не рекомендованные стандартами для использования в схемах эрадикационной терапии (рис. 1).

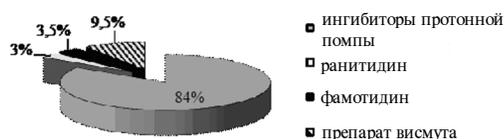


Рис. 1. Частота назначения базисных препаратов в схемах эрадикационной терапии.

Среди ингибиторов протонной помпы наиболее часто назначался омепразол ( $p < 0,001$ ); появившиеся сравнительно недавно в России рабепразол и эзомепразол были рекомендованы в 14,6% и 7,4% случаев соответственно (рис. 2).

Сравнительные исследования омепразола, лансопразола и пантопразола в различных схемах тройной терапии по-

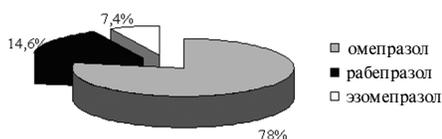


Рис. 2. Частота назначения различных ингибиторов протонной помпы в амбулаторной практике.

казали отсутствие достоверной разницы в исходе терапии при применении различных ингибиторов протонной помпы (ИПП) [15]. Появившиеся позже на российском рынке рабепразол и эзомепразол оказались не менее результативными в составе схем эрадикационной терапии по сравнению с омепразолом [10] и приводят к эффективной эрадикации в пределах от 59 до 100% [8, 15]. Что касается препаратов висмута, они хорошо зарекомендовали себя в схемах эрадикационной терапии, и на сегодняшний день есть работы, свидетельствующие о том, что эффективность схем на основе препаратов висмута эквивалентна таковой на основе ингибиторов протонной помпы [8]. В частности, Fischbach et al. (2004) приводят результаты анализа 145 исследований с охватом более 7100 пациентов, в которых было показано, что четырехкомпонентная терапия (ИПП, препарат висмута, метронидазол и тетрациклин), назначаемая в течение 10-14 дней, приводит к эрадикации *H. pylori* более чем в 85% случаев и полностью сопоставима по безопасности и приверженности пациентов к лечению со стандартной трехкомпонентной терапией (ИПП, кларитромицин, амоксициллин) и может быть рекомендована в качестве терапии первой линии [7]. Однако схемы на основе препаратов висмута не вошли в протоколы эрадикационной терапии первой линии ни второго, ни третьего Маастрихтского соглашений (2005), (если не считать возможным использование ранитидина+висмута цитрата.

В соответствии с положениями Маастрихтского соглашения для лечения язвенной болезни из множества антибактериальных препаратов рекомендуется использование амоксициллина, кларитромицина, метронидазола и тетрациклина. Доказана эффективность фуразолидона и некоторых других препаратов. В качестве препаратов первой линии предлагается комбинация кларитромицина и амоксициллина или кларитро-

мицина и метронидазола, причем первая комбинация предпочтительнее, поскольку обеспечивает лучший результат при последующем назначении терапии второй линии [11]. Вместе с тем, как показали результаты нашего исследования, среди всех схем эрадикации схемы с метронидазолом были рекомендованы врачами только в 29,4% случаев, причем чаще всего это были нерациональные комбинации препаратов.

Резистентность *H. pylori* к метронидазолу различается в разных странах [13] и, как известно, оказывает существенное влияние на эффективность эрадикационной терапии. Только в группе пациентов, инфицированных метронидазол-чувствительными штаммами, удается преодолеть требуемый в соответствии с Маастрихтским консенсусом 80% рубеж эрадикации [5].

С учетом полученных в г. Казани высоких показателей резистентности *H. pylori* к метронидазолу (59,6%) включение этого препарата в терапию первой линии для лечения язвенной болезни является нецелесообразным. Особую тревогу вызывает тот факт, что 47 (23,5%) пациентам были назначены препараты с недоказанной при язвенной болезни клинической эффективностью (актовегин, облепиховое масло, др.). Их использование не только не приводит к эрадикации *H. pylori* и снижению числа рецидивов язвенной болезни, но и повышает стоимость лечения, увеличивает число отрицательных лекарственных взаимодействий и возможных нежелательных лекарственных реакций.

В соответствии с существующими на сегодняшний день рекомендациями контроль результатов терапии язвенной болезни должен проводиться не ранее чем через 4–6 недель после окончания эрадикационной терапии как минимум двумя методами. По результатам нашего исследования, контроль эрадикации *H. pylori* осуществлялся участковыми врачами лишь у 5 (18,5%) пациентов, у которых до лечения был обнаружен *H. pylori*. У всех пациентов результаты были отрицательными, причем в 4 из 5 случаев использовался цитологический метод, не рекомендуемый для контроля эрадикации. Таким образом, у подавляющего большинства больных не проводилось

оценки результатов лечения и тем более не разрабатывалась дальнейшая тактика ведения больного: терапия второй линии не была назначена ни одному пациенту.

148 (74%) из 200 больных лечение было назначено терапевтом, 52 (26%) — гастроэнтерологом. Оказалось, что врачи-гастроэнтерологи чаще прибегали к рациональной комбинации препаратов по сравнению с терапевтами (93% и 44%;  $p < 0,001$ ). Использование терапевтами рациональной терапии лишь в 44% случаев ведет к крайне низким показателям; применение нерациональных схем лечения вызывает не только снижение результатов эрадикационной терапии, но и рост числа резистентных штаммов *H. pylori* [13].

Таким образом, несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни и наличие современных возможностей выявления *H. pylori*, в амбулаторной практике участковые терапевты далеко не всегда соблюдают принципы, утвержденные и рекомендуемые международными или региональными стандартами. Наш фармакоэпидемиологический анализ позволил впервые раскрыть реальную ситуацию, наблюдаемую при лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в поликлинике. Низкая активность участковых врачей по выявлению *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью, назначение нерациональных схем эрадикационной терапии практически в 50% случаев, отсутствие контроля действительности проведенной терапии снижают в конечном счете эффективность лечения пациентов данной категории. Обнаруженные недостатки могут быть устранены путем целенаправленного усовершенствования врачей в гастроэнтерологическом аспекте, а также активизацией деятельности общества интернистов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении — М.: Медицина, 1987. — 342 с.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. — М.: Медицина, 1996. — 515 с.
3. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия

заболеваний органов пищеварения: рук-во для практикующих врачей. — М.: Литтера, 2003. — 624 с.

4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К.. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни: пособие для врачей. — М., 2005. — 30 с.

5. Исаков В.А., Лапина Т.Л., Иваников И.О. Низкодозировочная тройная терапия с Лосеком (омепразол-Астра) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: результаты мультицентрового исследования/ *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. — М.: Триада Х, 1999. — С. 175-180.

6. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии // *Consilium-medicum*. — 2004. — № 1. — С. 6-11.

7. Fischbach L.A., van Zaten S., Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, diverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 1071-1082.

8. Fischbach L.A., Goodman K.J., Feldman M. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis // *Int. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 31. — P. 128-139.

9. Ford A.C., Delaney B.C., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive people ulcer disease: systematic review and economic analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1833-1855.

10. Kihira K., Satoh K., Saifuku K. Rabepazole, amoxicillin and low-or high-dose clarithromycin for cure of HP infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14(8). — P. 1083-1087.

11. Malfertheiner P., Megraud F., Morain C.O. Current Concepts in the Management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2 - 2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 167-180.

12. Malfertheiner P., Megraud F., Morain C.O. The Maastricht 3 Consensus Report: Guidelines for the Management of *Helicobacter Pylori* Infection // *Business Briefing: European Gastroenterology Review.* — 2005. — P. 59-62.

13. Megraud F. H.pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1374-1384.

14. Nash C., Fiscnbach L., van Zanten Veldhuyzen. What are the global response rates for *Helicobacter pylori* eradication therapy? // *Basic mechanisms to clinical cure.* — 2003. — P. 329-339.

15. Pipkin G.A., Williamson R., Wood J.R. Review article: one-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 12(9). — P. 823-837.

16. Salas M., Ward A., Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta-analysis of randomized clinical trials // *BMC Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 15. — P.17-23.

17. Scarpignato C. Towards the ideal regimen for *Helicobacter pylori* eradication: the search continues // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 36. — P. 243-247.

Поступила 03.07.08.

#### OUTPATIENT TREATMENT PRACTICE OF GASTRIC AND DUODENAL ULCERS

*R.A. Abdulhakov, S.R. Abdulhakov*

##### Summary

Studied were the peculiarities of outpatient practice of diagnosing ulcer disease, detecting *H. pylori* and rationality of administered therapy. Analyzed were the drawbacks of treating patients in the outpatient practices and identified were the ways to address the tactical errors.