

И.И. КОНАХОВИЧ, М.М. САЧЕК

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗЪЕДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

УО «Витебский государственный медицинский университет»,

Республика Беларусь

Цель исследования – оценить клиническую эффективность эрадикационной терапии у пациентов с острыми отравлениями веществами разъедающего действия (ООВРД) на основании «древа решений». Исследуемую группу составили 116 пациентов с ООВРД. Диагностику *H. pylori* осуществляли посредством быстрого уреазного теста и гистологического исследования. Смоделировано «дерево решений» и рассчитан риск развития отдалённых последствий обсеменённости слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Проведение эрадикации пациентам с ООВРД способствует дополнительному приращению эффективности терапии: предотвращение развития язв желудка в течение 1 года у 21% пациентов и в течение 2 лет у 25%, предупреждение развития желудочных кровотечений – у 4,7%, рака желудка – у 2,4% пациентов. Применение эрадикации при химических ожогах желудка, вызванных веществами разъедающего действия, у *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов, улучшает прогноз: предупреждает возникновение язв желудка в течение 1 года у 30% пациентов, появление язв желудка в течение 2 лет у 34%, развитие желудочных кровотечений – у 3,5%, рака желудка – у 1% пациентов.

Ключевые слова: острые отравления веществами разъедающего действия, *Helicobacter pylori*, риск развития язвы желудка, кровотечения, рака желудка

The research is aimed to estimate clinical efficacy of eradication therapy in the patients with acute poisonings with the substances of corroding action on the basis of “decision tree”. 116 patients with acute poisonings with the substances of corroding action composed the research group. *H. pylori* diagnostics was made by means of the urease test and histological study. “Decision tree” was modeled; the risk of development of the *H. pylori* dissemination distant consequences in the stomach mucous membrane was estimated. Eradication application in the patients with acute poisonings with the substances of corroding action contributes to the additional increase of the therapy efficacy: stomach ulcer prevention during 1-year period in 21% of patients and during 2-year period – in 25%; stomach hemorrhage prevention – in 4,7%; stomach cancer prevention – in 2,4% of patients. Eradication application in case of the stomach chemical burns caused by the substances of corroding action in *Helicobacter pylori* positive patients improves the prognosis: it prevents stomach ulcers development during 1-year period in 30% and during 2-year period in 34% of patients, stomach hemorrhage development – in 3,5%, stomach cancer – in 1% of patients.

Keywords: acute poisonings with the substances of corroding action, *Helicobacter pylori*, risk of the stomach ulcer, hemorrhage, stomach cancer development

Введение

Актуальной медико-социальной проблемой являются частые бытовые отравления веществами разъедающего действия (ООВРД). По данным мировой статистики

(ВОЗ, 1998), за год острые отравления уносят жизни более 250 тыс. людей (около 4,3 на 100 тыс. населения) и входят в число 10 ведущих причин смерти [1]. Основной контингент токсикологических больных (80–85%) – лица трудоспособного возраста, что

оказывает влияние на среднюю продолжительность жизни и влечет за собой потерю трудового потенциала, чем наносит большой социальный и экономический ущерб обществу [2].

Колонизация инфекции *Helicobacter pylori* приводит к ослаблению защитных факторов слизистой оболочки желудка (СОЖ): развитие воспаления в СОЖ и нарушение клеточного обновления [3]. Успешная антигеликобактерная терапия у больных демонстрирует высокую эффективность: снижение частоты развития рецидивов язв и кровотечений [4, 5, 6]. Проведение эрадикации инфицированным *H. pylori* пациентам позволяет предупредить развитие отдалённых последствий данной инфекции: атрофии, дисплазии слизистой оболочки желудка, рака желудка [7].

Для оценки клинической эффективности фармакотерапии используются различные виды клинико-экономического анализа [8]. При включении в дизайн исследования сравнительной оценки внедрения нового метода лечения, по сравнению с уже существующим, для прогнозирования клинических и социально-экономических последствий может быть использовано моделирование, позволяющее обобщать данные различных источников в рамках одной концепции [8]. Моделирование – ресурсосберегающий метод, в котором используются результаты, полученные в основном в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [8]. Метод позволяет логически достраивать имеющиеся факты до полноценной картины течения заболевания с учётом финансовых затрат, что является основанием для принятия решения, а также способствует снижению продолжительности и стоимости исследования [8]. Результаты проведённого моделирования можно экстраполировать на более широкую совокупность. До настоящего времени в области токсикологии моделирование

как способ оценки клинико-экономической эффективности лекарственных средств (ЛС) не проводилось.

Цель исследования: оценить целесообразность и возможную экономию финансовых средств при включении эрадикационной терапии в схемы лечения *H. pylori*-положительных пациентов с ООВРД по результатам клинико-экономического моделирования с использованием методологии «древа решений» и расчёта рисков неблагоприятных исходов.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 116 пациентов с ООВРД (78 мужчин и 38 женщин), проходивших лечение в отделении острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница», средний возраст составил $45,6 \pm 1,6$ года. Всем больным проводилось общепринятое клиническое обследование, включающее фиброэзофагогастродуоденоскопию с биопсией из сохранённых участков СОЖ по схеме: передняя стенка антрального отдела желудка, задняя стенка антрального отдела желудка, передняя стенка верхней трети желудка, задняя стенка верхней трети желудка с последующим гистологическим исследованием [3]. Для диагностики *H. pylori* использовали быстрый уреазный тест и морфологическое исследование при увеличении $\times 1000$. Плотность колонизации *H. pylori* оценивали в баллах в соответствии с методикой Л.И. Аруина и соавт.: (+) – слабая степень обсеменённости, (++) – умеренная, (+++) – выраженная [3]. Пациенты с ООВРД были разделены на 3 группы: первая ($n = 27$) – больные с наличием инфекции *H. pylori*, в схему лечения которых включалась дополнительно эрадикация *H. pylori*; вторая ($n = 58$) – больные с наличием инфекции *H. pylori*, которым не проводилась эрадикация, при этом в схему лечения включалась ан-

тисекреторная терапия (блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов (фамотидин) или ингибитор протонной помпы (омепразол), третья ($n = 36$) – *H. pylori*-негативные пациенты. Эрадикационная терапия основывалась на рекомендациях Маастрихтского консенсуса III [7]. У пациентов в течение 7–14 дней использовали схему тройной терапии, включавшую ИПП (омепразол), кларитромицин и амоксициллин (или метронидазол).

Для проведения клинико-экономического моделирования использовалась методология «дерево решений» программного пакета TreeAge Pro 2009, Software, Inc., USA. Ветви «дерева решений» обозначали возможные решения и события в течении ООВРД, каждая ветвь заканчивалась определённым результатом и его стоимостью с учётом вероятности каждого варианта развития событий при использовании альтернативных медицинских технологий. Моделирующее исследование предполагало включение в схему лечения эрадикации *H. pylori*.

Для принятия решения о предпочтительной стратегии фармакотерапии у инфицированных *H. pylori* пациентов с химическим ожогом желудка (эритематозная гастропатия или эрозивно-язвенное поражение желудка) нами учитывался период, равный 1 году после выписки пациента из стационара. Для расчёта частоты различных исходов в течение 1 года после применяемых видов фармакотерапии в стационаре (базисная + антисекреторная терапия или базисная + эрадикационная терапия) *Helicobacter pylori*-позитивных больных использовались данные РКИ [6, 7, 9–16] и других клинических исследований [17, 18, 19] (рис. 1). Базисная терапия у пациентов с химическим ожогом желудка включала антациды (альмагель, гефал), антисекреторные средства (омепразол, фамотидин), обезболивающие (анальгин), спазмолити-

ки (папаверин, дротаверин), гормональные средства (преднизолон, дексаметазон), мочегонные средства (фуросемид), гемостатические средства (аминокапроновая кислота, викасол, этамзилат натрия), периферические вазодилататоры (пентоксифиллин), витамины, инфузионную терапию. Для расчёта стоимости лечения того или иного клинического исхода нами учитывались среднее количество койко-дней, необходимых на лечение в стационаре определённой патологии, по данным отделов статистики УЗ «Витебская областная клиническая больница» и УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»: хронический гастрит – $1,2 \pm 0$ койко-дня, атрофический гастрит – $1,2 \pm 0$ койко-дня, язва желудка – $10 \pm 0,8$ койко-дней, язва желудка с осложнением (кровотечение, перфорация, стеноз) – 12 ± 0 койко-дней. Средняя стоимость 1 койко-дня пребывания больного в стационаре, по данным планово-экономических отделов УЗ «Витебская областная клиническая больница» и УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», составила $64043,5 \pm 10121,5$ белорусских рублей. Средняя стоимость схем антисекреторной и эрадикационной терапии представлена в таблице 1, в качестве цен на ЛС использованы средние цены, рассчитанные по данным прайс-листа ЗАО «Фармсервис» по состоянию на 02.04.2009 г. [20]. Другие компоненты затрат при использовании различных стратегий фармакотерапии были приняты равными и при проведении анализа не учитывались. В последующем был проведен анализ чувствительности по показателям эффективности антисекреторной и эрадикационной терапии, а также стоимости лекарственных средств.

При расчёте потенциальной эффективности эрадикационной терапии у пациентов с ООВРД использовались собственные

Таблица 1

Характеристика фармакотерапии *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов при ООВРД

Терапия	Лекарственное средство (лекарственная форма), суточная доза	Средняя цена лекарственного средства (бел.руб.)	Средняя стоимость 14-дневной терапии в расчете на 1 пациента (бел.руб.)
Эрадикационная терапия	Омепразол (лиофилизир. порошок для инъекций), 40 мг	10434±0	641242±195
	Кларитромицин (лиофилизир. порошок для инъекций), 1000 мг	33749±0	
	Метронидазол (раствор для инъекций) 1000 мг	1620±195	
Эрадикационная терапия	Омепразол (капсулы), 40 мг	419±63,4	108570±1866
	Кларитромицин (таблетки), 1000 мг	5584±1307,5	
	Амоксициллин (таблетки), 2000 мг	1620±195,0	
Антисекреторная терапия	Омепразол (лиофилизир. порошок для инъекций), 40 мг	10434±0	146076±0
Антисекреторная терапия	Омепразол (капсулы), 40 мг	419±63,4	5866±63,4

результаты и данные РКИ фармакотерапии *Helicobacter pylori*-позитивных больных при использовании эрадикационной терапии и без нее (сведения об эффективности эрадикационной терапии в течение 8 лет, о наличии и частоте побочных эффектов и (или) неэффективности [10, 11, 21]. Для оценки потенциальной эффективности эрадикационной терапии как нового, ранее не применявшегося способа лечения химических ожогов желудка при наличии инфекции *Helicobacter pylori*, нами использовался показатель *PPE* (*PPE, number of prevented postponed events*) – число предотвращённых неблагоприятных клинических исходов у *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов с ООВРД – развитие язв в течение 1 года и 2 лет, развитие кровотечения, аденокарциномы – при условии включения эрадикационной терапии в схемы лечения рассчитывалось по формуле [22]:

$$PPE = n \times P_d \times P_{e-u} \times r_{e-u} \times RRR \times P_{adh} \quad (1.1)$$

где n – размер популяции (116 пациен-

тов с ООВРД);

P_d (*prevalence of disease*) – заболеваемость или распространённость заболевания в популяции;

P_{e-u} – доля пациентов, имевших показания к эрадикации, но не получавших ее. Рассчитывалась как разность между долей пациентов имевших показания к эрадикации (P_e) и долями пациентов, имевших противопоказания (P_{ci}) и непереносимость (P_{int}):

$$P_{e-u} = P_e - (P_{ci} + P_{int}) \quad (1.2)$$

r_{e-u} (*probability of event (or mean number of events per patient) per eligible but untreated patient*) – вероятность события или среднее число событий для пациентов, имевших показания к эрадикации, но не получавших ее;

P_{adh} (*adherence*) – приверженность пациентов к лечению, при стационарном лечении показатель равен единице;

RRR (*relative risk reduction*) – снижение относительного риска, связанное с на-

значением эрадикационной терапии.

Снижение относительного риска (*RRR*) рассчитывалось на основании данных РКИ. Показатель отражал уменьшение исходного риска в группе пациентов, получавших эрадикационную терапию, по сравнению с группой пациентов не получавших ее, в отношении развития язв желудка, кровотечений, рака желудка [23]:

$$RRR = \frac{c / (c+d) - a / (a+b)}{c / (c+d)} \quad (1.3)$$

где *a* – число пациентов с неблагоприятным исходом в группе вмешательства, *b* – число пациентов без исходов в группе вмешательства, *c* – число пациентов с неблагоприятным исходом в группе сравнения, *d* – число пациентов без исходов в группе сравнения.

Для расчета потенциальной эффективности применения эрадикационной терапии, редко применяемой в реальной практике (есть резерв использования у пациентов, имеющих показания), был рассчитан показатель *NEPP* (*number of events prevented in your population*) – число предотвращённых неблагоприятных клинических исходов (развитие язв желудка, кровотечений, рака желудка) – позволивший оценить возможную пользу применения эрадикации у всех *Helicobacter pylori*-позитивных больных. Этот показатель был выбран, так как он учитывал долю пациентов, которые уже получали эрадикационную терапию, т.е. давал возможность сравнивать текущую практику применения эрадикационной терапии с лучшей возможной. При расчёте использовалась формула Heller R.F. и соавт. (формула 1.4) [24]:

$$NEPP = N_d \times r_u \times P_{einc}, \quad (1.4)$$

где *N_d* (*number of disease*) – число пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*;

r_u (*risk untreated*) – риск неблагопри-

ятного исхода у пациентов, не получавших эрадикационную терапию;

P_{einc} (*Part incremental*) – доля пациентов, у которых возможно получить прирост эффективности при назначении эрадикации.

Для расчёта показателя прироста эффективности (*Peinc*) мы включили данные о пациентах, у которых развивались побочные реакции при включении эрадикационной терапии.

Показатель прироста эффективности (*Peinc*) рассчитывался по формуле 1.5 [24]:

$$P_{einc} = P_e - (P_t + P_{ci} + P_{int}) \times P_{adh} \times RRR \quad (1.5)$$

где *P_e* (*eligible*) – доля пациентов, имевших показания к эрадикации;

P_t (*treated*) – доля пациентов, которым проводилась эрадикационная терапия;

P_{ci} (*contra-indication*) – доля пациентов, имевших противопоказания к эрадикационной терапии и непереносимость *P_{int}* (*intolerance*).

Риск неблагоприятного исхода (*r_u*) у пациентов, не получавших эрадикационную терапию, рассчитывался как пропорция общего риска (*risk*) в изучаемой популяции к сумме числа пациентов, не получавших эрадикацию ($1 - P_t$) и числа пациентов, получавших ее, но без эффекта ($P_t \times (1 - RRR)$) – формула 1.6 [25]:

$$r_u = \frac{\text{risk}}{(1 - P_t) + (P_t \times (1 - RRR))} \quad (1.6)$$

Используя предложенные формулы, с учётом данных собственного исследования и РКИ, рассчитано число неблагоприятных исходов (развитие язв, кровотечений, аденокарциномы), которые можно было бы предотвратить у *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов с ООБРД, при условии включения эрадикационной терапии в схему лечения.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости инфекции *H. pylori* у пациентов с ООВРД составила 73,3 % пациентов. «Древо решений» развития событий при проведении *Helicobacter pylori*-позитивным пациентам с эритематозной гастропатией и эрозивно-язвенным поражением желудка при ООВРД эрадикационной и антисекреторной терапии (рис. 1, 2) отразило возможные исходы в течение 1 года после выписки данных пациентов из стационара с выздоровлением. Оценка вероятности развития каждого случая позволила прогнозировать риск развития того или иного исхода, а также его финансовую нагрузку. Таким образом, было выявлено, что пероральное применение лекарственных средств тройной схемы эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-позитивным пациентам с поражением желудка веществами разъедающего действия являлось предпочтительной стратегией, способствующей экономии финансовых средств, в сравнении с пероральной антисекреторной терапией омепразолом: общая стоимость ветви антисекреторной терапии – общая стоимость ветви эрадикационной терапии = 533565 бел. руб. – 217208 бел. руб. = 316357 бел. руб. (в расчете на одного пациента) (рис. 1). Анализ чувствительности показал, что при изменении параметров эффективности антисекреторной терапии, эрадикации и её неэффективности, колебаний стоимости лекарственных средств стратегия проведения эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-позитивным пациентам с пероральным применением лекарственных средств оставалась предпочтительной (рис. 3, 4). Суммарная экономия средств, при условии включения эрадикационной терапии (пероральных форм лекарственных средств) всем *Helicobacter pylori*-позитивным пациентам (85 человек) с поражением желудка веще-

ствами разъедающего действия, составила: 85 × 316357 бел. руб. = 26890345 бел. руб.

При сравнении эрадикационной терапии с использованием парентеральных форм лекарственных средств и парентеральной антисекреторной терапии было установлено, что последняя являлась более выгодной стратегией, разница затрат составила: общая стоимость ветви эрадикационной терапии – общая стоимость ветви антисекреторной терапии = 749880 бел. руб. – 673775 бел. руб. = 76105 бел. руб. (в расчете на одного пациента) (рис. 2). Однофакторный анализ чувствительности показал, что при изменении эффективности антисекреторной терапии и эрадикации технология парентеральной терапии омепразолом оставалась выгодной (рис. 5, 6), однако при моделировании стоимости парентеральной эрадикационной терапии точка индифферентности находилась в области 533565 руб., при такой стоимости 14-дневного курса парентеральной эрадикационной терапии две исследуемые технологии будут эквивалентны по конечной стоимости (в расчёте на одного больного) (рис. 7).

Нами было смоделировано «древо решений», где сравнивалась технология применения парентерального омепразола на протяжении 14 дней с технологией ступенчатой эрадикационной терапии (первые 14 дней – назначение внутривенного омепразола, затем 14 дней схема эрадикации – парентеральный омепразол + кларитромицин внутрь + амоксициллин внутрь (рис. 8). В результате исследования было установлено, что технология ступенчатой эрадикационной терапии является предпочтительной: общая стоимость ветви антисекреторной терапии – общая стоимость ветви эрадикационной терапии = 673775 бел. руб. – 503494 бел. руб. = 170281 бел. руб. (в расчете на одного пациента). Суммарная экономия средств, при условии включения сту-

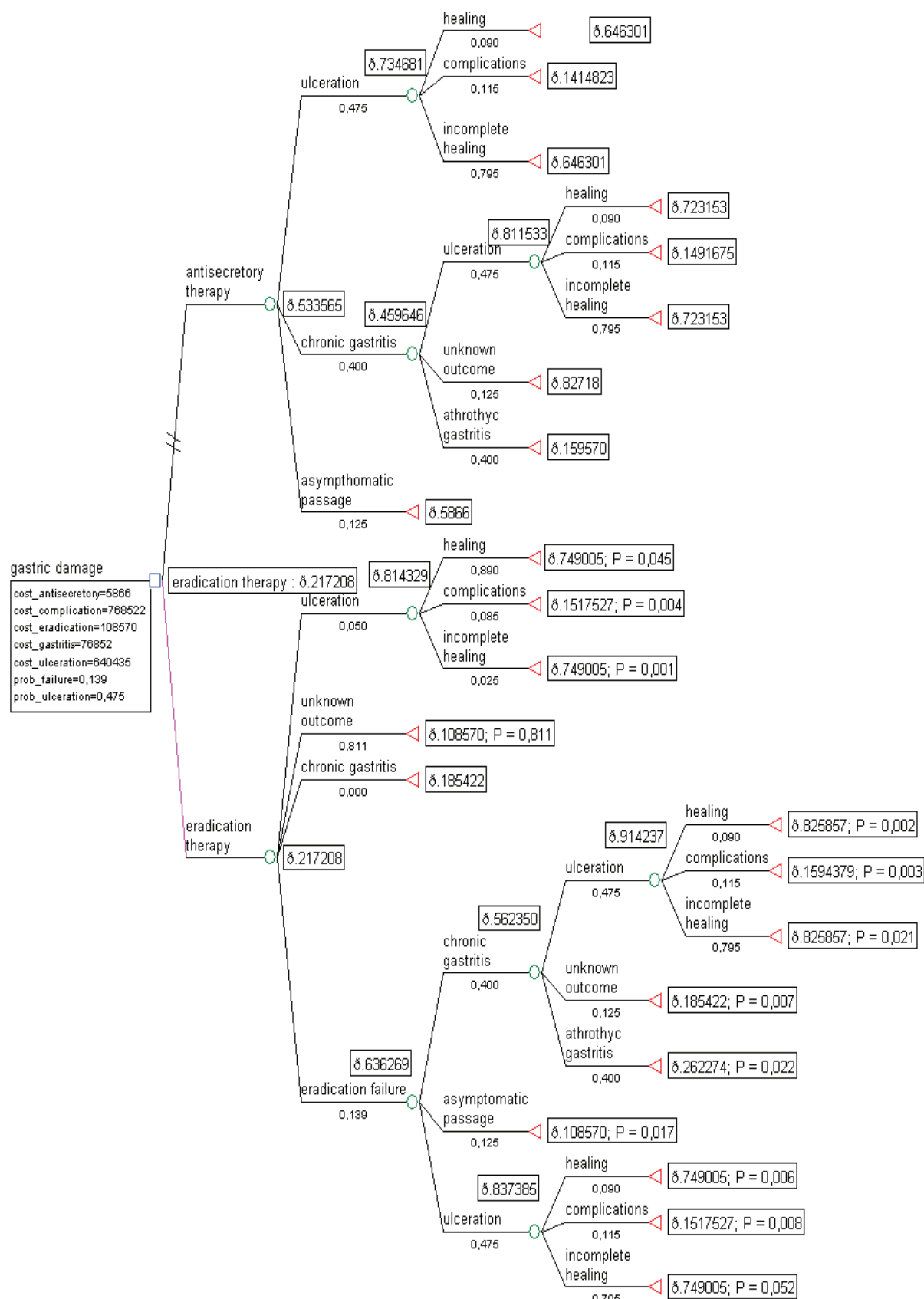
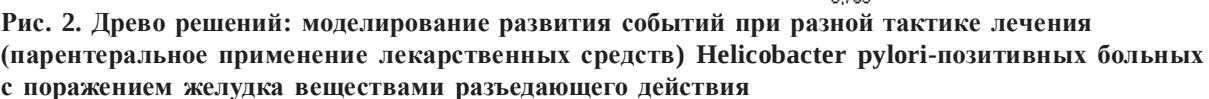


Рис. 1. Древо решений: моделирование развития событий при разной тактике лечения (пероральное применение лекарственных средств) *Helicobacter pylori*-позитивных больных с поражением желудка веществами разъедающего действия



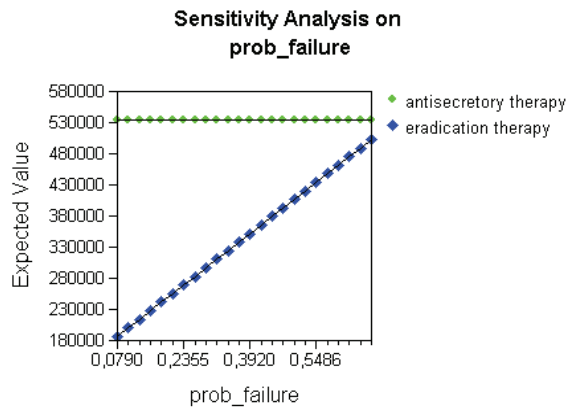


Рис. 3. Графическая иллюстрация однофакторного анализа чувствительности для частоты безуспешности эрадикационной терапии (пероральное применение лекарственных средств)

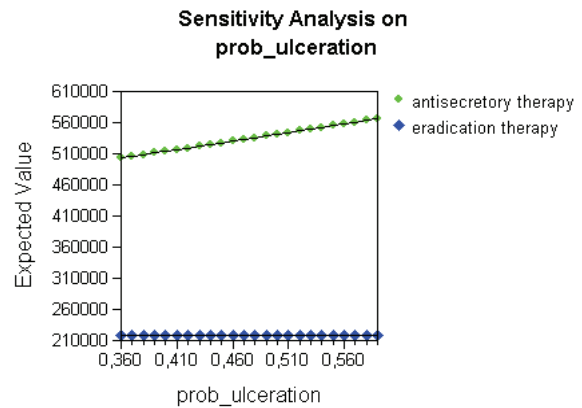


Рис. 4. Графическая иллюстрация однофакторного анализа чувствительности для частоты успешности антисекреторной терапии (пероральное применение лекарственных средств)

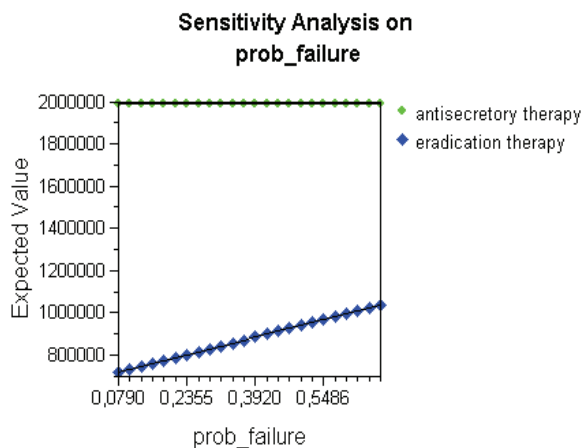


Рис. 5. Графическая иллюстрация однофакторного анализа чувствительности для частоты безуспешности эрадикационной терапии (парентеральное введение лекарственных средств)

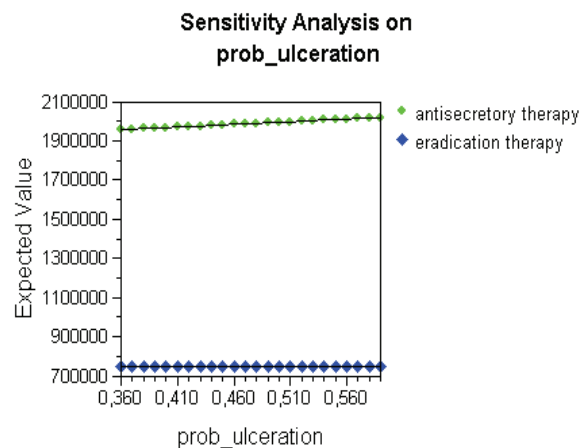


Рис. 6. Графическая иллюстрация однофакторного анализа чувствительности для частоты успешности антисекреторной терапии (парентеральное введение лекарственных средств)

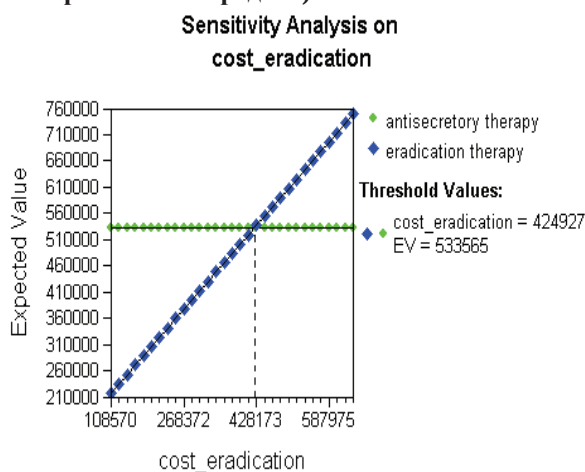


Рис. 7. Графическая иллюстрация однофакторного анализа чувствительности для стоимости эрадикационной терапии (парентеральное введение лекарственных средств)

пенчатой эрадикационной терапии всем *Helicobacter pylori*-положительным пациентам (85 человек) с поражением желудка веществами разъедающего действия, составила: 85×170281 бел. руб. = 14473885 бел. руб. Анализ чувствительности показал, что при изменении стоимости лекарственных средств (диапазон стоимости парентеральной антисекреторной терапии омепразолом составил от 5000 до 150000 бел. руб., диапазон стоимости ступенчатой эрадикационной терапии – от 100000 до 1000000 бел. руб.) технология ступенчатой эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-по-

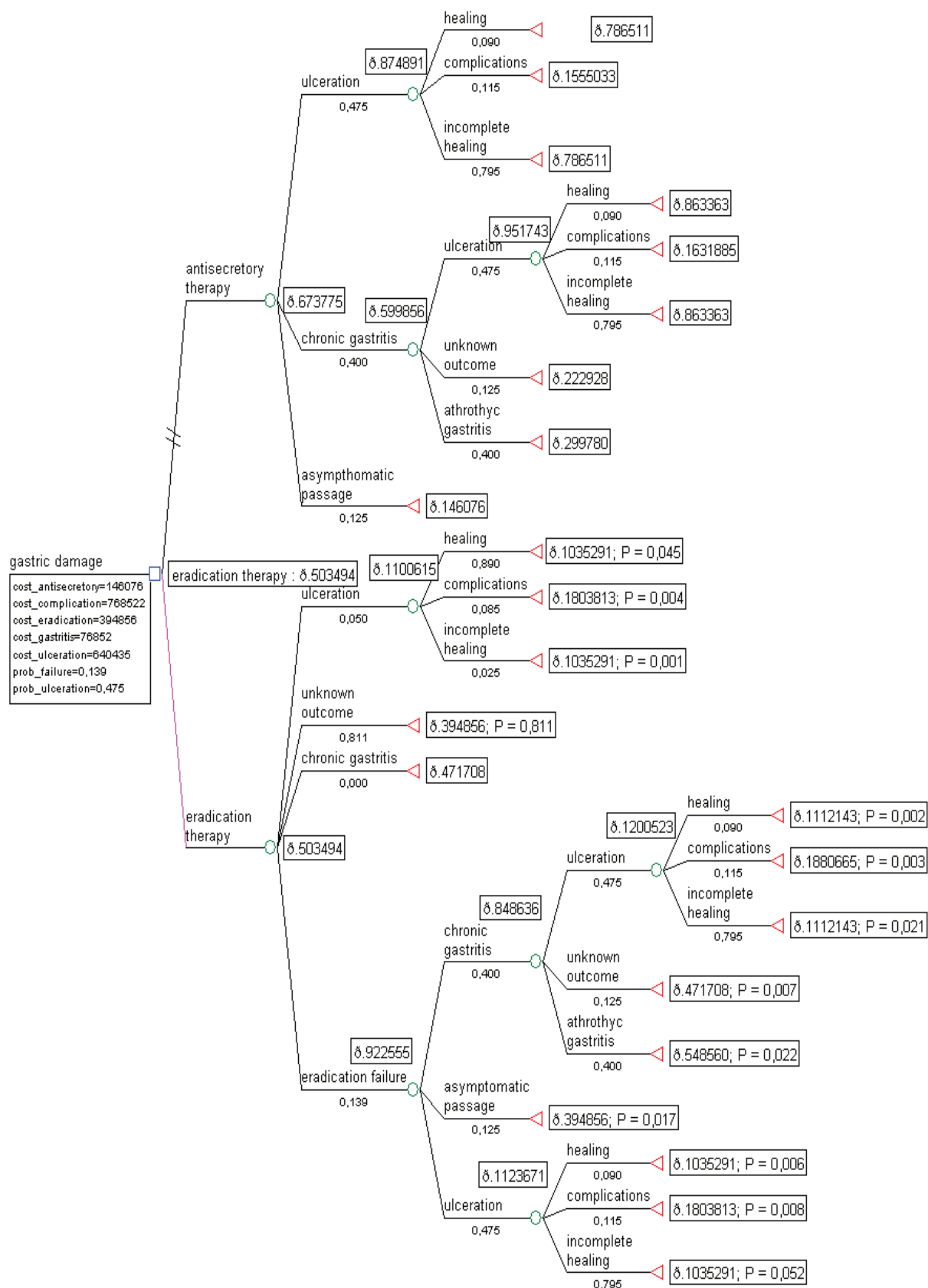


Рис. 8. Древо решений: моделирование развития событий при разной тактике лечения (парентеральная антисекреторная терапия и ступенчатая эрадикационная терапия) *Helicobacter pylori*-позитивных больных с поражением желудка веществами разъедающего действия

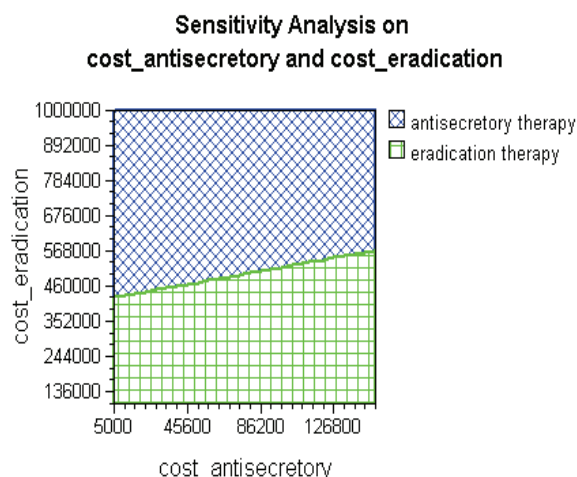


Рис. 9. Графическая иллюстрация однофакторного анализа чувствительности для стоимости ступенчатой эрадикационной терапии

зитивным пациентам оставалась более выгодной (рис. 9).

В ходе собственного исследования мы считали, что теоретическая эффективность эрадикационной терапии Н. pylori будет такой же, как в РКИ [21]. В качестве критерия эффективности эрадикации использовались показатели частоты развития язв желудка, кровотечений и рака желудка. Число предотвращенных случаев возникновения язв желудка в течение 1 года у Н. pylori-положительных больных с ООВРД при назначении эрадикационной терапии составило:

$$PPE = 85 \times 0,504 \times 0,65 \times 0,90 \times 1 = 25$$

где показатель P_e – доля пациентов, имевших показания, но не получавших эрадикационную терапию – равен 0,682; $P_{ci} + P_{int}$ – доли пациентов, имеющих непереносимость или отсутствие эффекта при применении эрадикационной терапии, были получены также из РКИ [10, 11]: непереносимость или неэффективность тройной схемы эрадикационной терапии наблюдалась у 22,9% [11] и 12,7% [10] пациентов, что в среднем составило 17,8% (таблица 2). Показатель вероятности появления язв желудка у пациентов, имевших показания к эрадикации, но не получавших её (r_{e-u}) составил 0,65 [12, 13, 26]; RRR – снижение относительного риска по результатам РКИ [12, 13, 26] составило 0,93, 0,90 и 0,86, что дало средний показатель 0,90. Данные о влиянии эрадикационной терапии на частоту развития язв желудка в течение 1 года представлены в таблице 3. При этом P_{adh} – приверженность пациентов к приему лекарственных средств, входивших в состав эрадикационной терапии, приравнивалась к единице, поскольку все пациенты, которым в стационаре назначалась эрадикация, в обязательном порядке соблюдали рекомендованные режимы приема лекарственных средств. Таким образом, 25 больных (30%) инфицированных Н. pylori пациентов в нашей выборке (85 больных) при про-

Таблица 2

Пациенты с непереносимостью или побочными эффектами в группах, получавших эрадикационную терапию

Исследование (автор)	Пациенты с непереносимостью тройной схемы эрадикационной терапии (P_{ci}), %	Пациенты с отсутствием эффекта тройной схемы эрадикационной терапии (P_{int}), %	Итого ($P_{ci} + P_{int}$), %	Доля ($P_{ci} + P_{int}$)
Uygun A. et al., 2008 [11]	3	19,9	22,9	0,229
Исаков В.А. и др., 2003 [10]	4,8	7,9	12,7	0,127
Среднее значение $\pm$ ошибка среднего	-	-	17,8 $\pm$ 5,1	0,178 $\pm$ 0,051

Таблица 3

Данные о влиянии эрадикационной терапии на развитие неблагоприятных клинических исходов у *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов (возникновение язв желудка в течение 1 года и 2 лет, кровотечения, аденокарциномы) при проведении эрадикационной терапии и при ее отсутствии

Исследование (автор)	Группы сравнения	Доля пациентов, у которых развились неблагоприятные клинические исходы	RRR
Частота развития язв желудка в течение 1 года			
Hopkins R.J. et al., 1996 [13]	Эрадикация	0,04	0,93
	Контроль	0,59	
Feng L.Y. et al., 2005 [26]	Эрадикация	0,10	0,90
	Плацебо	1,00	
Arkkila P.E. et al., 2005 [12]	Эрадикация	0,05	0,86
	Контроль	0,36	
Среднее значение ± ошибка среднего		-	0,90 ± 0,02
Частота возникновения язв желудка в течение 2 лет			
Befrits R. et al., 2004 [4]	Эрадикация	0,24	0,67
	Контроль	0,72	
Tomita T. et al., 2002 [5]	Эрадикация	0,04	0,96
	Контроль	0,92	
Среднее значение ± ошибка среднего		-	0,82 ± 0,15
Частота желудочных кровотечений			
Gisbert J.P. et al., 2004 (мета-анализ)[6]	Эрадикация	0,029	0,86
	Контроль	0,200	
	Эрадикация	0,016	0,39
	Контроль	0,026	
Среднее значение ± ошибка среднего		-	0,63 ± 0,24
Частота рака желудка			
Wong B.C. et al., 2004 [30]	Эрадикация	0,009	0,59
	Контроль	0,021	
Saito D. et al., 2005 [28]	Эрадикация	0,005	0,45
	Контроль	0,010	
Take S. et al., 2005 [29]	Эрадикация	0,009	0,63
	Контроль	0,023	
Среднее значение ± ошибка среднего		-	0,56 ± 0,06

ведении эрадикационной терапии избежали бы возникновения язв желудка в течение 1 года.

Число предотвращенных случаев развития язв желудка в течение 1 года при включении в схему лечения эрадикационной терапии составило:

$$NEPP = 85 \times 0,985 \times 0,213 \times 1 = 18,$$

где r_u – риск неблагоприятного клинического исхода (доля пациентов, у которых в течение 1 года образовались язвы же-

лудка) для *H. pylori*-позитивных больных при ООВРД, не получавших эрадикационную терапию [12, 13, 26]: $r_u = 0,650 / (1 - 0,318) + [0,318 \times (1 - 0,900)] = 0,985$; ($P_{einc} \times RRR$) – показатель приращения эффективности применения эрадикационной терапии, т.е. доля *H. pylori*-позитивных больных с ООВРД, у которых можно ожидать приращения эффективности при включении эрадикации, составил 0,213 (таблица 4). Таким образом, у 18 человек, которые составили 21% от 85 пациентов, можно было бы дополнительно предотвратить

Таблица 4

Данные о приращении эффективности лечения при включении эрадикационной терапии

Показатель	Значения			
	для язв желудка в 1-й год	для язв желудка течение 2-х лет	для кровотечений	для аденокарциномы
Доля больных, уже получавших эрадикационную терапию (P_t)	0,318	0,318	0,318	0,318
Доля больных, имевших показания к эрадикации (P_e)	0,733	0,733	0,733	0,733
Доля больных, имевших противопоказания или непереносимость ($P_{ci} + P_{int}$)	0,178	0,178	0,178	0,178
$P_{einc} = P_e - P_t - (P_{ci} + P_{int})$	0,237	0,237	0,237	0,237
RRR	0,900	0,820	0,630	0,56
$P_{einc} \times RRR$	0,213	0,194	0,149	0,133

Примечания: P_{einc} – доля пациентов, у которых возможно получить прирост эффективности при назначении эрадикационной терапии; RRR – снижение относительного риска; $P_{einc} \times RRR$ – приращение эффективности

возникновение язв желудка в течение 1 года после проведения эрадикационной терапии.

Число предотвращенных случаев появления язв желудка в течение 2 лет у *Helicobacter pylori*-позитивных больных с ООВРД при назначении эрадикационной терапии составило:

$$PRE = 85 \times 0,504 \times 0,82 \times 0,82 \times 1 = 29,$$

где показатель P_e – доля пациентов с ООВРД, имевших показания, но не получавших эрадикационную терапию, равен 0,682; показатель r_{e-u} – вероятность возникновения язв желудка в течение 2 лет у пациентов, имевших показания к эрадикации, но не получавших ее [4, 5], равен 0,82; RRR – снижение относительного риска по результатам РКИ [4, 5], составило 0,67 и 0,96, что дало средний показатель 0,82. Данные о влиянии эрадикационной терапии на частоту образования язв желудка в течение 2 лет отражены в таблице 3. Таким образом, у 34% больных с инфекцией *Helicobacter pylori* (29 из 85 больных) при назначении

эрадикации удалось бы избежать развития язв желудка в течение 2 лет.

Число предотвращенных случаев появления язв желудка в течение 2 лет при включении в схему лечения эрадикационной терапии составило:

$$NEPP = 85 \times 1,26 \times 0,194 \times 1 = 21,$$

где r_u – риск неблагоприятного клинического исхода (доля пациентов, у которых в течение 2 лет образовывались язвы желудка) для *Helicobacter pylori*-позитивных больных при ООВРД, не получавших эрадикационную терапию: $r_u = 0,82 / (1 - 0,318) + [0,318 \times (1 - 0,82)] = 1,26$; ($P_{einc} \times RRR$) – показатель приращения эффективности применения эрадикационной терапии равен 0,194 (таблица 4). Таким образом, у 25% пациентов (21 из 85 пациентов) можно было бы дополнительно предотвратить возникновение язв желудка в течение 2 лет при условии проведения эрадикационной терапии.

Число предупреждённых случаев развития желудочных кровотечений у

Helicobacter pylori-позитивных больных с ООВРД при назначении эрадикации составило:

$$PPE = 85 \times 0,504 \times 0,11 \times 0,63 \times 1 = 3,$$

где показатель P_e равен 0,682; r_{e-u} – вероятность кровотечений из язв желудка у пациентов, имевших показания к эрадикации, но не получавших ее [6], была равна 0,11; RRR – снижение относительного риска по данным РКИ [6] составило 0,86 и 0,39, что дало средний показатель 0,63. Данные о влиянии эрадикационной терапии на частоту кровотечений из эрозий и язв желудка представлены в таблице 3. Таким образом, 3,5% *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов (3 больных) при назначении эрадикационной терапии избежали бы возникновения кровотечений из эрозий и язв желудка.

Число предотвращённых случаев желудочных кровотечений при применении эрадикации составило:

$$NEPP = 85 \times 0,28 \times 0,149 \times 1 = 4,$$

где r_u – риск неблагоприятного клинического исхода (доля пациентов, с желудочными кровотечениями) для *Helicobacter pylori*-позитивных больных с ООВРД, не получавших эрадикационную терапию: $r_u = 0,11 / (1 - 0,318) + [0,318 \times (1 - 0,63)] = 0,28$; ($P_{einc} \times RRR$) – показатель приращения эффективности применения эрадикационной терапии, т.е. доля *Helicobacter pylori*-позитивных больных с ООВРД, у которых можно ожидать приращения эффективности при включении эрадикационной терапии, равен 0,149 (таблица 4). Таким образом, у 4 пациентов (4,7%) можно было бы дополнительно предотвратить развитие кровотечений из эрозий и язв желудка после проведения эрадикационной терапии.

Число предупрежденных случаев воз-

никновения рака желудка в исследуемой группе *Helicobacter pylori*-позитивных больных с ООВРД при проведении эрадикационной терапии составило:

$$PPE = 85 \times 0,504 \times 0,023 \times 0,56 \times 1 = 0,55,$$

где показатель P_e – доля пациентов с ООВРД, имевших показания, но не получавших эрадикационную терапию, равен 0,682; показатель r_{e-u} – вероятность рака желудка у пациентов, имевших показания к эрадикации, но не получавших ее [27], составил 0,023; показатель RRR – снижение относительного риска по данным РКИ [28, 29, 30] равнялось 0,59, 0,45 и 0,63, что дало среднее значение 0,56. Данные о влиянии эрадикационной терапии на частоту рака желудка отражены в таблице 3. Таким образом, по крайней мере, у 1% больных (0,55 от 85 больных нашей выборки) при назначении эрадикационной терапии по показаниям удалось бы избежать развития в последующем аденокарциномы.

Число предотвращённых случаев появления аденокарциномы при использовании эрадикации составило:

$$NEPP = 85 \times 0,17 \times 0,133 \times 1 = 2,$$

где r_u – риск неблагоприятного клинического исхода (доля пациентов, у которых развился рак желудка) для *Helicobacter pylori*-позитивных больных с ООВРД, не получавших эрадикационную терапию: $r_u = 0,023 / (1 - 0,318) + [0,318 \times (1 - 0,56)] = 0,17$; ($P_{einc} \times RRR$) – показатель приращения эффективности применения эрадикационной терапии, т.е. доля *Helicobacter pylori*-позитивных больных с ООВРД, у которых можно ожидать приращения эффективности при включении эрадикационной терапии, составил 0,133 (таблица 4). Таким образом, у 2,4% пациентов (2 из 85 пациентов) можно было бы дополнительно пре-

дотвратить возникновение рака желудка на протяжении 8 лет после проведения эрадикационной терапии.

Выводы

1. Включение эрадикационной терапии (применение лекарственных средств внутрь и ступенчатая тройная схема) *Helicobacter pylori*-позитивным пациентам с поражением желудка веществами разъедающего действия является выгодной стратегией, способствующей экономии финансовых средств: при назначении лекарственных средств внутрь – 316357 бел. руб. – в расчете на одного пациента, суммарная экономия (в расчете на 85 *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов) составляет 26890345 бел. руб.; при использовании ступенчатой эрадикационной терапии – 170281 бел. руб. – в расчете на одного пациента, суммарная экономия – 14473885 бел. руб. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов с ООВРД остается предпочтительной технологией, не зависит от вариабельности частоты эффективности эрадикации и стоимости лекарственных средств.

2. Эрадикационная терапия у пациентов с ООВРД, имеющих показания к её назначению, ведёт к дополнительному приращению эффективности терапии: предотвращение развития язв желудка в течение 1 года у 21% пациентов и возникновения язв желудка в течение 2 лет у 25%, предупреждение развития желудочных кровотечений – у 4,7%, рака желудка – у 2,4% пациентов.

3. Применение эрадикационной терапии как нового способа фармакотерапии химических ожогов желудка, вызванных веществами разъедающего действия, у *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов, улучшает прогноз: предупреждает возникновение язв желудка в течение 1 года у 30%

пациентов, развитие язв желудка в течение 2 лет у 34%, предотвращает развитие желудочных кровотечений – у 3,5%, рака желудка – у 1% пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сенцов, В. Г. О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями / В. Г. Сенцов, Н. В. Ножкина. – Екатеринбург: изд. Уральского ун-та, 2002. – С. 5.
2. Лужников, Е. А. Экзотоксикоз при острых эндогенных отравлениях / Е. А. Лужников, Ю. С. Гольдфарб, А. М. Марупов. – Москва: Бином, 2008. – 200 с.
3. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капулер, В. А. Исаков. – Москва: Триада-Х, 1998. – С. 69-119.
4. Long-term effects of eradication of *Helicobacter pylori* on relapse and histology in gastric ulcer patients: a two-year follow-up study / R. Befrits [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39, N 11. – P. 1066-1072.
5. Successful eradication of *Helicobacter pylori* prevents relapse of peptic ulcer disease / T. Tomita [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 204-209.
6. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer / J. P. Gisbert [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – Vol. 2. – CD004062.
7. *Helicobacter pylori* eradication and gastric ulcer healing—comparison of three pantoprazole-based triple therapies / P. Malfertheiner [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17, N 9. – P. 125-135.
8. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев [и др.]; под общ. ред. П. А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
9. Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients / Z. Tulassay [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 20, N 6. – P. 526-536.
10. Сравнительный анализ эффективности двух схем эрадикации НР на основе омепразола, кларитромицина и амоксициллина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: результаты рандомизированного двойного-слепого контролируемого исследования / В. А. Исаков [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* –

2003. – № 3. – С. 8-12.

11. Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia / A. Uygun [et al.] // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol. 30, N 3. – P. 528-534.

12. *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers / P. E. Arkkila [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 17, N 1. – P. 93-101.

13. Hopkins, R. J. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review / R. J. Hopkins, L. S. Girardi, E. A. Turney // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, N 4. – P. 1244-1252.

14. Figura, N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection / N. Figura // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10. – Suppl. 1. – P. 79-96.

15. Arkkila, P. E. Eradication of *Helicobacter pylori* improves the healing rate and reduces the relapse rate of nonbleeding ulcers in patients with bleeding peptic ulcer / P. E. Arkkila, K. Seppälä, T. U. Kosunen // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, N 10. – P. 2149-2156.

16. Kuipers, E. J. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer / E. J. Kuipers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13. – Suppl. 1. – P. 3-11.

17. Correa, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process / P. Correa // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 6735-6740.

18. Лапина, Т. Л. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / Т. Л. Лапина // *Consilium medicum* [Электронный ресурс]. – 2002. – Том 4, № 9. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/14020>. – Дата доступа: 11.03.2009.

19. Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в современной клинической практике: учеб. пособие / под ред. А. Л. Верткина. – Москва, 2007. – С. 47-59.

20. Тематический выпуск для фармацевтов, провизоров и руководителей медицинских учреждений № 302 // *Эксперт-информация и анализ рынка.* – 2009. – № 7. – 52 с.

21. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях: учеб.-метод. пособие / И. Н. Кожанова [и др.]; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. мед. академия последиплом. образования. – Минск, 2006. – 38 с.

22. Assessing the impact of heart failure specialist services on patient populations / G. Lyratzopoulos [et al.] // *BMC Health Services Research* [Electronic

resource]. – 2004. – Mode of access: www.biomedcentral.com/1472-6963/4/. – Date of access: 10.05.2009.

23. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вангер. – 3-е изд. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.

24. Gimmell, I. Population impact of stricter adherence to recommendations for pharmacological and lifestyle interventions over one year in patients with coronary heart disease / I. Gimmell, R. F. Heller, K. Payne // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2005. – Vol. 59. – P. 1041-1046.

25. Heller, R. F. Implementing guidelines in primary care: can population impact measures help? / R. F. Heller, R. Edwards // *BMJ.* – 2003. – P. 330-342.

26. Feng, L. Y. Effects of killing *Helicobacter pylori* quadruple therapy on peptic ulcer: a randomized double-blind clinical trial / L. Y. Feng, X. X. Yao, S. L. Jiang // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 7. – P. 1083-1086.

27. Рекомендации международных согласительных документов по профилактике рака желудка и рецидивов гастродуоденальной язвы / С. И. Пиманов [и др.] // [Электронный ресурс]. – *Consilium Medicum.* – 2008. – Том 10, № 8. – Режим доступа: – Дата доступа: 25.05.2009.

28. Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-study), a randomized multicenter trial / D. Saito [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005. – N 128. – P. A-4.

29. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease / S. Take [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – N 100. – P. 1037-1042.

30. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial / B. C. Wong [et al.] // *JAMA.* – 2004. – N 291. – P. 187-194.

Адрес для корреспонденции

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра общей и клинической
фармакологии с курсом ФПК и ПК,
тел. раб. +375 212 21-13-87,
e-mail: konachowitsch_ii@mail.ru,
Конахович И.И.

Поступила 29.06.2009 г.