



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacsmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

- Зайцев А.А.
84 Письмо в редакцию

Болезни и возбудители

- Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н.
88 Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19
- Миронов К.О., Ярыгина Е.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В.
92 Генетическая характеристика *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции на территории Смоленской области

Антимикробные препараты

- Веселов А.В.
96 Таблетированная форма позаконазола: клиническая фармакология и актуальные данные практического применения в онкогематологии
- Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
119 Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного, сравнительного клинического исследования
- Тапальский Д.В., Петровская Т.А., Козлова А.И., Эйдельштейн М.В.
128 Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстремально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
137 Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности
- Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Коршункова О.В.
143 Анализ антибиотикорезистентности основных грамотрицательных патогенов в стационарах Ростова-на-Дону и области

Опыт работы

- Жаркова Л.П., Кречикова О.И., Чагарян А.Н., Козлов Р.С.
149 Носительство *Streptococcus pneumoniae* среди организованных детей города Смоленска
- Буркальцева М.В., Лазарева А.В., Плетенева Е.А., Шабурова О.В., Крылов С.В., Михайлова Н.А., Поддубиков А.В., Лазарев С.А., Зверев В.В., Крылов В.Н.
155 Визуализация взаимодействий бактерий разных видов, коинфицирующих легкие при муковисцидозе

DOI: 10.36488/cmac.2020.2.119-127

Оригинальная статья

Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного, сравнительного клинического исследования

Дехнич Н.Н.^{1,2}, Тряпышко А.А.¹, Трушин И.В.², Кузьменков А.Ю.², Козлов Р.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Наталья Николаевна Дехнич
Эл. почта: n.dekhnich@mail.ru

Ключевые слова: *H. pylori*, эрадикация, нежелательные реакции, стандартная тройная терапия, нифурател.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Соответствие принципам этики: все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела и 14-дневной стандартной тройной терапии в проспективном, сравнительном, рандомизированном клиническом исследовании.

Материалы и методы. 70 пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией *H. pylori* и симптомами диспепсии были рандомизированы в две группы лечения. 35 пациентов первой группы принимали 14-дневную тройную терапию на основе нифуратела: эзомепразол (20 мг 2 р/сут), нифурател (400 мг 2 р/сут) и амоксициллин (1000 мг 2 р/сут). 35 пациентов второй (контрольной) группы принимали 14-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол (20 мг 2 р/сут), кларитромицин (500 мг 2 р/сут) и амоксициллин (1000 мг 2 р/сут). Для контроля эффективности эрадикации *H. pylori* использовался метод определения антигена *H. pylori* в кале.

Результаты. Эффективность эрадикации *H. pylori*, по данным ИТ-анализа, у пациентов первой и второй групп составила 82,9% и 74,3% ($p = 0,561$) соответственно, а по данным РР-анализа, – 90,6% и 89,7% ($p = 1,000$) соответственно. Нежелательные реакции были зарегистрированы у 17,1% первой группы и 34,3% пациентов второй группы. Статистически значимых различий в эффективности эрадикации и частоте развития нежелательных реакций в обеих группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Выводы. 14-дневная тройная эрадикационная терапия на основе нифуратела показала отличные показатели эрадикации *H. pylori*, которые превышают 90%. Тройную терапию на основе нифуратела можно рассматривать в качестве альтернативы тройной стандартной терапии у пациентов с предшествующим приемом или непереносимостью макролидов в анамнезе.

Original Article

Results of an open-label, randomized, comparative clinical trial of nifuratel in the eradication of *Helicobacter pylori* infection in adult patients

Dekhnich N.N.^{1,2}, Tryapyskko A.A.¹, Trushin I.V.², Kuzmenkov A.Yu.², Kozlov R.S.²

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Natalya N. Dekhnich
E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Key words: *H. pylori*, eradication, adverse events, standard triple therapy, nifuratel.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Conformity with the principles of ethics: all study participants signed an informed consent form. The study has been approved by the local ethics committee.

Objective. To assess efficacy and safety of 14-day triple nifuratel-based therapy compared to 14-day standard triple therapy in adult patients with symptomatic *H. pylori* infection.

Materials and methods. A total of 70 patients with dyspepsia and microbiologically confirmed *H. pylori* infection were enrolled into the open-label, randomized, comparative clinical trial. The study group ($n = 35$) received a 14-day triple nifuratel-based therapy: esomeprazole (20 mg BID), nifuratel (400 mg BID) and amoxicillin (1000 mg BID). The comparator group ($n = 35$) received 14-day conventional clarithromycin-based triple therapy: esomeprazole (20 mg BID), clarithromycin (500 mg BID) and amoxicillin (1000 mg BID). Eradication of *H. pylori* was assessed using stool antigen test.

Results. Eradication rates for 14-day nifuratel-based triple therapy and 14-day clarithromycin-based triple therapy in the intent-to-treat (ITT) population were 82.9% and 74.3% ($p = 0.561$), respectively. In the per-protocol (PP) population, eradication rates were 90.6% and 89.7% ($p = 1.00$), respectively. Adverse events were reported in 17.1% of patients in the study group and 34.3% of patients in the comparator group ($p > 0.05$).

Conclusions. The 14-day triple nifuratel-based therapy has demonstrated a high *H. pylori* eradication rate (above 90%). Nifuratel triple therapy may be considered as an alternative to clarithromycin-based triple therapy for patients with a history of the prior macrolide exposure or macrolide intolerance.

Дехнич Н.Н. и соавт.

Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*

119

Введение

Проблема диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* остается крайне актуальной в настоящее время. Связано это с высокой распространенностью *H. pylori* в России и необходимостью внедрения в клиническую практику схем лечения с максимальной эффективностью [1]. Своевременная адекватная диагностика и эффективная эрадикация инфекции *H. pylori* позволяют ликвидировать активное воспаление слизистой оболочки желудка, предупредить развитие язвенной болезни (ЯБ), уменьшить риск развития предраковых изменений желудка и некардиального рака желудка [2–7]. Для этого фармакотерапия инфекции *H. pylori* должна быть эффективна более чем у 90% пациентов [8]. Однако в реальной клинической практике уровень уничтожения *H. pylori* достигает лишь 61% [9]. Антибиотикорезистентность *H. pylori* считается основной проблемой при лечении данной инфекции [10, 11]. Распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* при этом значительно варьирует в различных странах и регионах [12]. При низком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину в качестве первой линии терапии рекомендуется стандартная тройная терапия на основе кларитромицина. В качестве второй линии – квадротерапия с висмута трикалия дицитратом или тройная терапия с левофлоксацином. Однако развитие нежелательных реакций (НР) на фоне лечения сопровождается снижением приверженности пациентов к терапии и является другой важной причиной неэффективности рекомендуемых антигеликобактерных схем. Кроме того, не всем пациентам возможно назначение стандартной тройной эрадикационной терапии. Больные с непереносимостью кларитромицина и наличием потенциальных факторов риска резистентности к данному препарату нуждаются в назначении альтернативных режимов антигеликобактерной терапии. В связи с этим идет поиск антимикробных препаратов (АМП), обладающих высокой антигеликобактерной активностью и благоприятным профилем безопасности, для включения их в схемы эрадикации.

В качестве альтернативы кларитромицину рассматривается нифурател. По результатам клинических исследований, проведенных в России, тройные схемы на основе нифуратела обеспечивают эрадикацию *H. pylori* у 80–92% пациентов до 18 лет [13–15]. Нифурател входит в перечень лекарственных препаратов, указанных в стандарте первичной медико-санитарной помощи детям при язве желудка и двенадцатиперстной кишки (обострение) (Приказ МЗ РФ от 7 ноября 2012 г. № 659н). Нифурател является антимикробным препаратом из группы нитрофуранов, который обладает низкой токсичностью и высокой *in vitro* активностью в отношении штаммов *H. pylori*, в том числе резистентных к метронидазолу. В исследовании Kwon D. и соавт. в 52% случаев штаммы *H. pylori* были устойчивы к метронидазолу и лишь в 1,6% (7/431) – к фуразолидону и нитрофуррантоину [16]. По данным различных исследователей, устойчивость *H. pylori* в мире к нитрофурановым препаратам варьирует от 0% до 23% [17–19]. Кроме того, нифурател подавляет рост патогенной и условно-пато-

генной кишечной микрофлоры, в том числе *C. difficile* и грибов рода *Candida*, не оказывая негативного влияния на бифидобактерии и лактобактерии, что имеет важное клиническое значение. Считается, что при геликобактериозе изменяется микробиоценоз кишечника с увеличением числа *C. difficile*, грибов рода *Candida* и условно-патогенных *E. coli*. Кроме того, при проведении эрадикационной терапии дисбаланс между симбиотной и патогенной микрофлорой усугубляется еще больше, что проявляется диареей, метеоризмом, в редких случаях – псевдомембранозным колитом [20]. В связи с этим применение нифуратела в схемах эрадикации тормозит развитие дисбиотических изменений в кишечнике и характеризуется хорошей переносимостью [21, 22].

Цель данного исследования – изучение клинической эффективности и безопасности 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела и 14-дневной стандартной тройной терапии на основе кларитромицина в проспективном, сравнительном, рандомизированном клиническом исследовании.

Материалы и методы

В исследование было включено 70 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori* и симптомами диспепсии. Больные были рандомизированы в две группы. Пациенты первой группы (n = 35) принимали эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 р/сут за 30 мин. до еды, нифурател (Макмирор, Doppel Farmaceutici, S.r.l., Италия) 400 мг 2 р/сут после еды и амоксициллин (Флемоксин Солютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 р/сут через 15 мин. после нифуратела в течение 14 дней. Пациенты второй группы (n = 35) принимали эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 р/сут за 30 мин. до еды, кларитромицин (Клацид, AbbVie, S.r.l., Италия) 500 мг 2 р/сут после еды и амоксициллин (Флемоксин Солютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 р/сут после еды в течение 14 дней.

После заполнения формы информированного согласия у пациента собирались жалобы, анамнез, демографические характеристики, данные о симптомах заболевания, предшествующей фармакотерапии; выполнялось общеклиническое физикальное обследование с определением основных показателей жизнедеятельности. На каждого пациента заполнялись первичная документация и специально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК). В ходе исследования предусматривалось 4 визита для каждого пациента и 14 телефонных звонков. Оценивалась клиническая эффективность, переносимость, приверженность к терапии, качество жизни и успешность эрадикации *H. pylori*. Клиническая эффективность оценивалась по исчезновению диспепсических жалоб на момент окончания антигеликобактерной терапии и через 6 месяцев после окончания лечения. Приверженность к терапии оценивалась ежедневно в период лечения с использованием шкалы комплаентности Мориски – Грина по телефону. Качество жизни оценивалось с использованием опросника SF-36 в день включе-

ния пациента в исследование, на следующий день после окончания эрадикационной терапии и через 6 месяцев после окончания лечения. НР оценивались ежедневно по телефону в период проводимой терапии. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась путем определения антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом с использованием One-Step *H. pylori* Fecal Antigen Assay (Novamed, Израиль) не ранее чем через 4 недели после окончания курса антигеликобактерной терапии либо после окончания лечения любыми АМП или антисекреторными препаратами сопутствующих заболеваний.

Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (выписка из протокола заседания № 210 от 31.05.2018 г.).

Данные клинических исследований, указанные в ИРК, были внесены путем двойного ввода в специально разработанные электронные базы данных, созданные на основе Microsoft SQL Server 2016. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась отдельно у всех пациентов, включенных в исследование и рандомизированных в группы лечения (анализ intent-to-treat, ИТТ), и у пациентов, полностью закончивших лечение в соответствии с протоколом (анализ per-protocol, РР). Из РР-анализа исключались пациенты, преждевременно завершившие исследование из-за развития НР, а также принявшие менее 90% назначенных лекарственных препаратов. Данные, внесенные в опросник SF-36, вводились в онлайн-калькулятор для подсчета показателей качества жизни. Числовые значения показателей качества жизни сравнивали попарно внутри и между группами до и после лечения, до лечения и через 6 месяцев после лечения.

Для описания непрерывных переменных, распределение которых значимо не отличалось от нормального, использовались минимальное (Min), максимальное (Max), среднее арифметическое (M) значения, стандартное отклонение (SD). Если распределение непрерывных переменных значимо отличалось от нормального, то ис-

пользовались минимальное (Min), максимальное (Max) значения, медиана (Me), первый и третий квартили (Q1 и Q3). Проверка гипотезы о согласии распределения изучаемого показателя с нормальным осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для описания категориальных переменных использовались абсолютная (n) и относительная (%) частоты. Для сравнения непрерывных переменных между независимыми группами в случае согласия распределения с нормальным законом использовался критерий Стьюдента. В случае статистически значимого отличия распределения от нормального закона использовался критерий Манна – Уитни. Проверка гипотез о неравномерном распределении частот осуществлялась с помощью критерия Фишера. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости $\alpha = 0,05$.

Результаты

Общие и демографические данные

В исследовании участвовали 70 пациентов в возрасте от 19 до 70 лет. Средний возраст больных составил $45,99 \pm 14,87$ лет, медиана возраста – 46,5 [34, 60] года. Женщины составили 59% (n = 41), мужчины – 41% (n = 29). Пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа получала 14-дневную тройную терапию на основе нифуратела (n = 35), вторая группа – 14-дневную стандартную тройную терапию на основе кларитромицина (n = 35). 2 пациента в первой группе и 4 пациента во второй группе преждевременно закончили исследование из-за развития НР. Приверженность к лечению не у всех пациентов составляла > 90%, поэтому дополнительно были исключены из исследования по поводу низкой комплаентности 1 пациент первой группы и 2 пациента второй группы. В соответствии с протоколом лечение и обследование полностью завершили 32 пациента первой группы и 29 пациентов второй группы, которые были включены в РР-анализ (Рисунок 1).

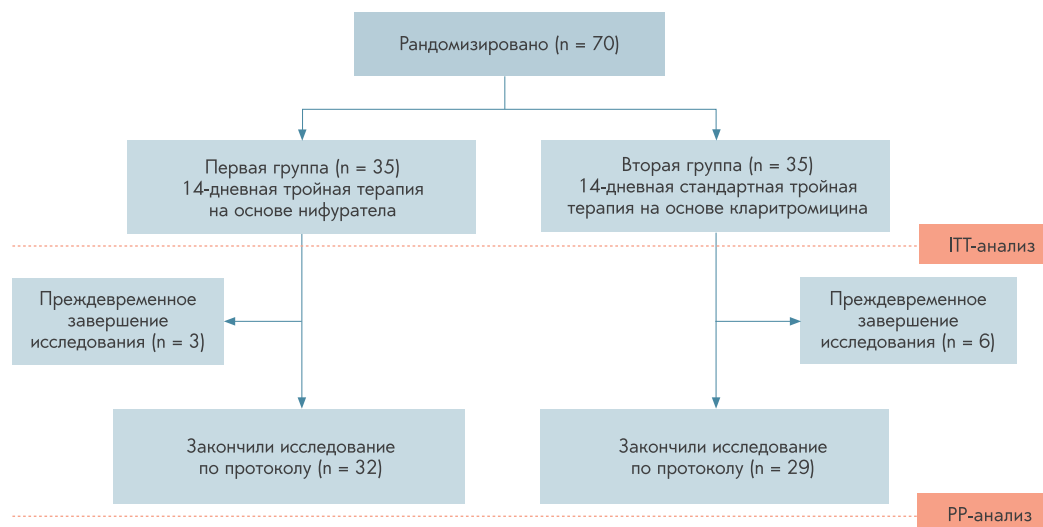


Рисунок 1. Блок-схема участников исследования

Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 1. В первую группу включено 35 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 70 лет, среди которых было 66% (n = 23) женщин и 34% (n = 12) мужчин. Средний возраст больных составил $47,36 \pm 15,74$ лет, медиана возраста – 54 [33, 60] года. Во вторую группу включено 35 взрослых пациентов в возрасте от 20 до 68 лет, среди которых – 51% (n = 18) женщин и 49% (n = 17) мужчин. Средний возраст больных составил $44,49 \pm 14,10$ лет, медиана возраста – 45 [34,5; 54,5] лет.

Все пациенты имели симптомы диспепсии. В первой группе наиболее частой нозологической формой по результатам эндоскопического исследования явился поверхностный гастрит – 40% (n = 14). Эрозивный гастрит был установлен у 23% (n = 8) пациентов, ЯБ желудка – 11,4% (n = 4), ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК) – 2,9% (n = 1), атрофический гастрит – 2,9% (n = 1). Некоторые пациенты от проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) отказались, поэтому им был выставлен клинический диагноз «диспепсия неуточненная» (20%, n = 7). Во второй группе наиболее частой нозологической формой по результатам эндоскопического исследования также явился поверхностный гастрит – 34,3% (n = 12). Эрозивный гастрит был установлен у 23% (n = 8) пациентов, гиперпластический гастрит – 8,6% (n = 3), ЯБ ДПК – 11,4% (n = 4), ЯБ желудка – 5,7% (n = 2), атрофический гастрит – 2,9% (n = 1). Диспепсия неуточненная была установлена у 14,3% (n = 5) пациентов.

Количество пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² в первой группе составило 53% (n = 36), медиана ИМТ – 25 [22; 30] кг/м². Количество пациентов с ИМТ > 25 кг/м² во второй группе составило 62% (n = 42), медиана ИМТ – 27 [22; 29,25] кг/м². Курящих пациентов в первой и во второй группе было по 17% (n = 6). Статистически значимых различий между группами по демографическим характеристикам, ИМТ, статусу курения, симптомам со стороны верхних отделов ЖКТ и эндоскопическим данным не было выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 1).

Сопутствующая и предшествующая антимикробная терапия

При сравнении групп лечения по сопутствующей и предшествующей антимикробной терапии статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). В первой группе нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антигипертензивные препараты принимали 2 (5,8%) и 6 (17,1%) пациентов соответственно. Предшествующий прием АМП отметили 15 (42,8%) больных. Азитромицин принимали 6 (17,1%) пациентов, амоксициллин – 3 (8,6%), доксициклин – 1 (2,9%), фуразолидон – 1 (2,9%), ципрофлоксацин – 1 (2,9%), кларитромицин – 1 (2,9%), метронидазол – 1 (2,9%), стандартную тройную антигеликобактерную терапию в течение 10 дней – 1 (2,9%), в течение 7 дней – 1 (2,9%) пациент. Во второй группе НПВП принимали 2 (5,7%) пациента, антигипертензивные препараты – 4 (11,4%) и

Таблица 1. Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Первая группа (n = 35)	Вторая группа (n = 35)	p
Пол, n (%)			
Мужчины	12 (34%)	17 (49%)	0,3319
Женщины	23 (66%)	18 (51%)	
Возраст M \pm SD, лет	$47,36 \pm 15,74$	$44,49 \pm 14,10$	
Возраст Me [Q1; Q3], лет	54 [33; 60]	45 [34,5; 54,5]	0,5312
Возраст (Min), лет	19	20	
Возраст (Max), лет	70	68	
ИМТ M \pm SD, кг/м ²	$25,32 \pm 4,75$	$25,46 \pm 5,38$	
ИМТ Me [Q1; Q3], кг/м ²	24 [21,25; 28]	24 [22; 29,5]	0,9952
ИМТ (Min), кг/м ²	19	18	
ИМТ (Max), кг/м ²	37	43	
ИМТ > 25 кг/м ² , n (%)	16 (46%)	16 (46%)	1
Курение, n (%)	6 (17%)	6 (17%)	1
Симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, n (%):			
Диспепсия	28 (80%)	28 (80%)	1
Диспепсия + изжога	7 (20%)	7 (20%)	
Эндоскопические данные, n (%)			
Поверхностный гастрит	14 (40%)	12 (34,3%)	0,621
Эрозивный гастрит	8 (23%)	8 (23%)	1
Гиперпластический гастрит	–	3 (8,6%)	0,238
Язвенная болезнь желудка	4 (11,4%)	2 (5,7%)	0,414
Язвенная болезнь ДПК	1 (2,9%)	4 (11,4%)	0,164
Атрофический гастрит	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1
Диспепсия неуточненная	7 (20%)	5 (14,3%)	0,526

статины – 1 (2,9%). Предшествующий прием АМП отметили 9 (25,7%) больных. Азитромицин принимали 1 (2,9%) пациент, цефтриаксон – 1 (2,9%), метронидазол – 1 (2,9%).

Методы, подтверждающие наличие *H. pylori*

Первичная диагностика *H. pylori* осуществлялась с использованием инвазивных и неинвазивных методов. В первой группе *H. pylori* был выявлен гистологическим методом в 48,6% ($n = 17$) случаев. Серологический метод диагностики (выявление anti-*H. pylori* IgG в крови) и определение антигена в кале использовались у 34,3% ($n = 12$) и 5,7% ($n = 2$) пациентов соответственно. Подтверждение *H. pylori* двумя методами (гистологическим и серологическим) было отмечено у 11,4% ($n = 4$) больных. Во второй группе *H. pylori* выявлялся серологическим (48,6%, $n = 17$) и гистологическим (42,9%, $n = 15$) методами, а также сочетанием этих методов (5,7%, $n = 2$) и определением антигена в кале (2,9%, $n = 1$). Статистически значимых различий в методах первичной диагностики *H. pylori* в обеих группах получено не было ($p > 0,05$).

Эффективность

По результатам ИТТ-анализа, частота эрадикации *H. pylori* у пациентов первой группы, получавших 14-дневную тройную терапию на основе нифуратела, и второй группы, получавших 14-дневную стандартную тройную терапию на основе кларитромицина, составила 82,9% (29/35; 95% ДИ: 67,32–91,9%) и 74,3% (26/35; 95% ДИ: 57,93–85,84%); по данным РР-анализа – 90,6% (29/32; 95% ДИ: 75,78–96,76%) и 89,7% (26/29; 95% ДИ: 73,61–96,42%) соответственно. Частота эрадикации *H. pylori* в обеих группах была сопоставима, по данным и ИТТ-анализа, и РР-анализа ($p = 0,561$ и $p = 1,000$ соответственно) (Рисунок 2).

По результатам ИТТ-анализа и РР-анализа, клиническая ремиссия (исчезновение симптомов заболевания) была отмечена у 91,4% (32/35; 95% ДИ: 77,62–97,04%) и 100% (32/32; 95% ДИ: 89,28–100%) пациентов пер-

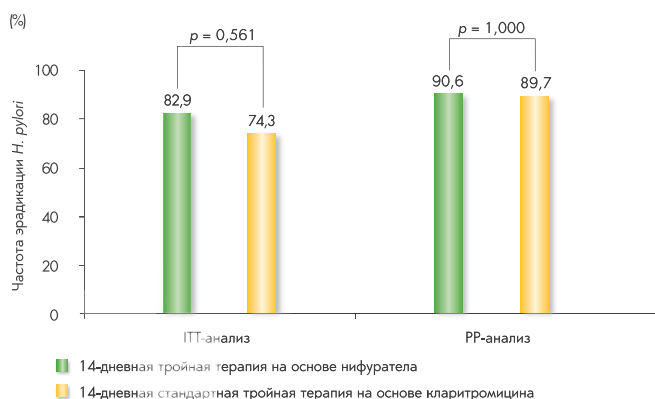


Рисунок 2. Частота эрадикации *H. pylori* после 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела и 14-дневной стандартной тройной терапии на основе кларитромицина по данным ИТТ-анализа и РР-анализа

Дехнич Н.Н. и соавт.

Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*

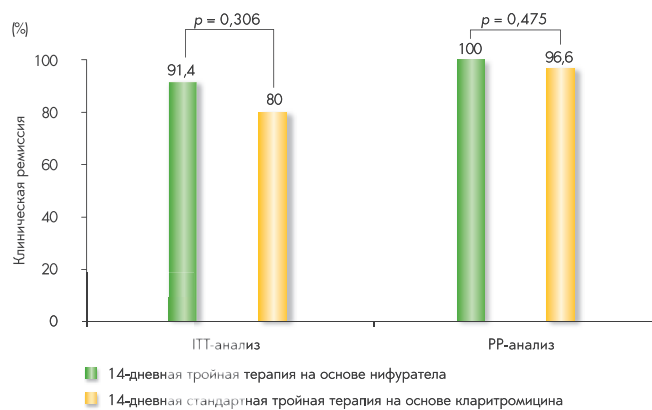


Рисунок 3. Клиническая ремиссия после 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела и 14-дневной стандартной тройной терапии на основе кларитромицина по данным ИТТ-анализа и РР-анализа

вой группы и 80% (28/35; 95% ДИ: 64,11–89,96%) и 96,6% (28/29; 95% ДИ: 82,82–99,39%) пациентов второй группы соответственно. При этом клиническая ремиссия наступала с одинаковой частотой без статистически значимых различий в обеих группах, по данным и ИТТ-анализа, и РР-анализа ($p = 0,306$ и $p = 0,475$ соответственно) (Рисунок 3).

У всех больных успешная эрадикация *H. pylori* сопровождалась клинической ремиссией. Так, в первой группе клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* были отмечены, по данным ИТТ-анализа и РР-анализа, у 82,9% (29/35; 95% ДИ: 67,32–91,9%) и 90,6% (29/32; 95% ДИ: 75,78–96,76%) пациентов, во второй группе – 74,3% (26/35; 95% ДИ: 57,93–85,84%) и 89,7% (26/29; 95% ДИ: 73,61–96,42%) больных соответственно. Клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* в обеих группах была сопоставима, по данным и ИТТ-анализа, и РР-анализа ($p = 0,561$ и $p = 1,000$ соответственно).

Оценка эндоскопических изменений слизистой оболочки желудка в динамике была показана не всем пациентам. Однако не все пациенты, кому была рекомендована ЭГДС, согласились на ее проведение. Часть больных временно воздержались от исследования (что не являлось критерием исключения из исследования), поэтому ЭГДС была выполнена у 4 пациентов первой группы и 1 пациента второй группы. Эндоскопическая ремиссия была отмечена у 3 пациентов первой группы и 1 больного второй группы. В обеих группах у большей части больных эндоскопическая ремиссия сочеталась с клинической ремиссией и эффективной эрадикацией *H. pylori*, по данным и ИТТ-анализа, и РР-анализа, и составила соответственно в первой группе – 8,6% (3/35) и 9,4% (1/32) пациентов, во второй группе – 2,9% (1/35) и 3,4% (1/29) ($p = 0,607$ и $p = 0,517$ соответственно).

Комплаентность и нежелательные реакции

Закончили исследование и приняли > 90% препарата 91,4% (32/35) пациентов из первой группы и 82,9% (29/35) больных из второй группы. 2 пациента в первой группе и 4 пациента во второй группе преждевременно закончили исследование из-за развития НР.

Дополнительно были исключены из исследования по поводу низкой комплаентности 1 пациент первой группы и 2 пациента второй группы.

НР были зарегистрированы у 6 пациентов (17,1%) первой группы и 12 пациентов (34,3%) второй группы. Статистически значимых различий в общей частоте НР между группами лечения выявлено не было ($p > 0,05$). Диарея, боль в животе, тошнота во второй группе регистрировались чаще, чем в первой группе – 17,1%, 8,6% и 8,6% против 5,7%, 2,9% и 5,7%; однако выявленные различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$) (Таблица 2, Рисунок 4).

НР стали причиной досрочного прекращения лечения без статистически значимых различий у 2 пациентов первой группы и 4 пациентов второй группы ($p = 0,670$). Причинами отмены препаратов в первой группе выступали боль в животе (2,9%, $n = 1$) и диарея (2,9%, $n = 1$); во второй группе – диарея (8,6%, $n = 3$) и кандидоз ротоглотки (2,9%, $n = 1$) (Таблица 3).

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни с использованием опросника SF-36 осуществлялась у пациентов обеих групп, закончивших исследование по протоколу. Лечение и обследование в соответствии с протоколом полностью завершили 32 пациента первой группы и 29 пациентов второй

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов

Нежелательная реакция	Первая группа (n = 35)	Вторая группа (n = 35)	p
Диарея	2 (5,7%)	6 (17,1%)	0,260
Боль в животе	1 (2,9%)	3 (8,6%)	0,6139
Тошнота	2 (5,7%)	3 (8,6%)	1
Горечь во рту	–	3 (8,6%)	0,077
Вздутие живота	1 (2,9%)	–	1
Кандидоз ротоглотки	–	1 (2,9%)	1
Першение в горле	–	1 (2,9%)	1
Количество пациентов с НР	6 (17,1%)	12 (34,3%)	0,1706

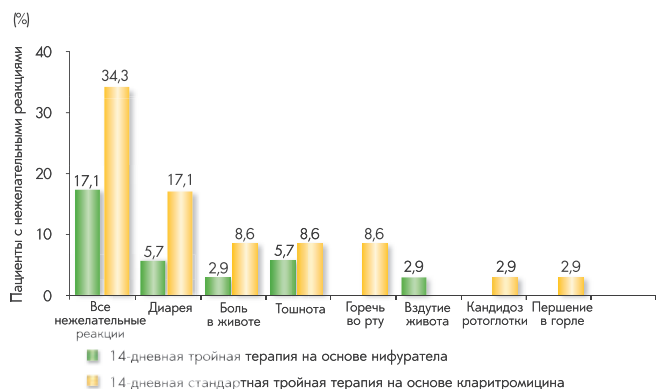


Рисунок 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные во время 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела и 14-дневной стандартной тройной терапии на основе кларитромицина

Таблица 3. Нежелательные реакции, ставшие причиной досрочного прекращения лечения

Нежелательная реакция, n (%)	Первая группа (n = 35)	Вторая группа (n = 35)	p
Боль в животе	1 (2,9%)	–	1
Диарея	1 (2,9%)	3 (8,6%)	0,607
Кандидоз ротоглотки	–	1 (2,9%)	1
Итого	2 (5,7%)	4 (11,4%)	0,670

группы. Для каждого пациента оценивались изменения в состоянии здоровья по 8 шкалам: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование (RF), интенсивность боли (P), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH).

Оценка качества жизни проводилась до лечения, непосредственно после окончания лечения и через 6 месяцев после лечения. Каждая шкала варьировала от 0 до 100 баллов. Более высокое значение указывало на более высокое качество жизни. Оценки общих показателей PF, RF, P, GH формировали физический компонент здоровья (PCH); оценки общих показателей VT, SF, RE, MH – психологический компонент здоровья (MCH).

При включении в исследование показатели $M \pm SD$, $Me [Q1; Q3]$ физического и психологического компонентов здоровья у пациентов первой группы составили $46,8 \pm 9,03$; $48,84 [41,28; 53,67]$ и $42,45 \pm 10,35$; $41,82 [36,67; 50,92]$ соответственно. Показатели $M \pm SD$, $Me [Q1; Q3]$ физического и психологического компонентов здоровья у пациентов второй группы были $43,60 \pm 7,05$; $43,02 [37,19; 47,81]$ и $34,77 \pm 14,34$; $34,59 [24,80; 41,92]$ соответственно. Статистически значимых различий в показателях физического и психологического компонентов здоровья между группами лечения перед включением в исследование выявлено не было ($p = 0,1317$). Из представленных данных видно, что показатели качества жизни в обеих группах до лечения находились на среднем уровне – ниже значения 50, следовательно, качество жизни респондентов можно считать средним с преобладанием физической составляющей здоровья ($p = 0,0577$ для первой группы; $p = 0,0027$ для второй группы).

При оценке качества жизни по 8 шкалам физического и психологического компонентов здоровья у пациентов первой группы, получавших 14-дневную тройную терапию на основе нифуратела, было отмечено статистически значимое повышение значений ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием и психологического компонента здоровья после окончания терапии ($p < 0,05$). Общие показатели физического и психологического компонентов здоровья остались при этом на среднем уровне (менее 50).

При оценке качества жизни по 8 шкалам физического и психологического компонентов здоровья у пациентов второй группы, получавших 14-дневную стандартную тройную терапию на основе кларитромицина, было отмечено статистически значимое увеличение показателей физического и ролевого функционирования, снижение

интенсивности боли, повышение жизненной активности, социального и эмоционального функционирования, физического и психического компонентов здоровья после окончания лечения ($p < 0,05$). Однако общие показатели физического и психологического компонентов здоровья остались на среднем уровне (менее 50).

При сравнении показателей качества жизни пациентов после проведенной терапии статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

При оценке качества жизни с использованием опросника SF-36 у пациентов первой группы через 6 месяцев после окончания лечения было отмечено статистически значимое повышение показателей физического и ролевого функционирования, снижение интенсивности боли, повышение жизненной активности, социального и эмоционального функционирования, физического и психического компонентов здоровья ($p < 0,05$) (Рисунок 4). Общий показатель физического компонента здоровья через 6 месяцев после лечения наблюдался на высоком уровне – выше значения 50, следовательно, качество жизни респондентов можно считать высоким после проведенной 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела. Общий показатель психологического компонента здоровья значимо увеличился, однако не достиг высокого уровня в 50 баллов. Проводя статистический анализ между двумя обобщенными показателями, было выявлено статистически значимое преобладание физического здоровья над психологическим ($p < 0,0003$).

При оценке качества жизни с использованием опросника SF-36 у пациентов второй группы через 6 месяцев после окончания лечения было отмечено статистически значимое увеличение показателей физического и ролевого функционирования, снижение интенсивности боли, повышение жизненной активности, общего состояния здоровья, социального и эмоционального функционирования, психического здоровья, а также физического и психического компонентов здоровья ($p < 0,05$) (Рисунок 5). Общий показатель физического компонента здоровья через 6 месяцев после лечения наблюдался на высоком уровне – выше значения 50, следовательно,

качество жизни респондентов можно считать высоким после проведенной 14-дневной стандартной тройной терапии на основе кларитромицина. Общий показатель психологического компонента здоровья значимо увеличился, однако не достиг высокого уровня в 50 баллов. Проводя статистический анализ между двумя обобщенными показателями, было также выявлено статистически значимое преобладание физического здоровья над психологическим ($p < 0,0003$).

При сравнении показателей качества жизни пациентов через 6 месяцев после проведенной терапии статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Из приведенных данных видно, что числовые значения обобщенных показателей качества жизни в течение 6 месяцев после проведения 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела и 14-дневной стандартной тройной терапии на основе кларитромицина увеличиваются, достигая высокого уровня при оценке физического компонента здоровья (РСН) без статистически значимых различий между группами (Me = 55,54 в первой группе, Me = 55,21 во второй группе, $p > 0,05$). Психологический компонент здоровья (МСН) в обеих группах статистически значимо увеличился, однако через 6 месяцев после проведенной терапии в обеих группах не достиг высокого уровня. Статистически значимых различий между группами в показателях психологического компонента здоровья не получено ($47,87 \pm 8,13$ в первой группе, $48,17 \pm 6,60$ во второй группе, $p > 0,05$).

Заключение

Данное исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность 14-дневных схем на основе нифуратела или кларитромицина. При РР-анализе эрадикация *H. pylori* была достигнута у 90,6% пациентов, получавших тройную терапию с нифурателом, и у 89,7% пациентов, получавших стандартную тройную терапию ($p = 1,000$). Клиническая ремиссия была отмечена у всех пациентов, принимавших терапию на основе

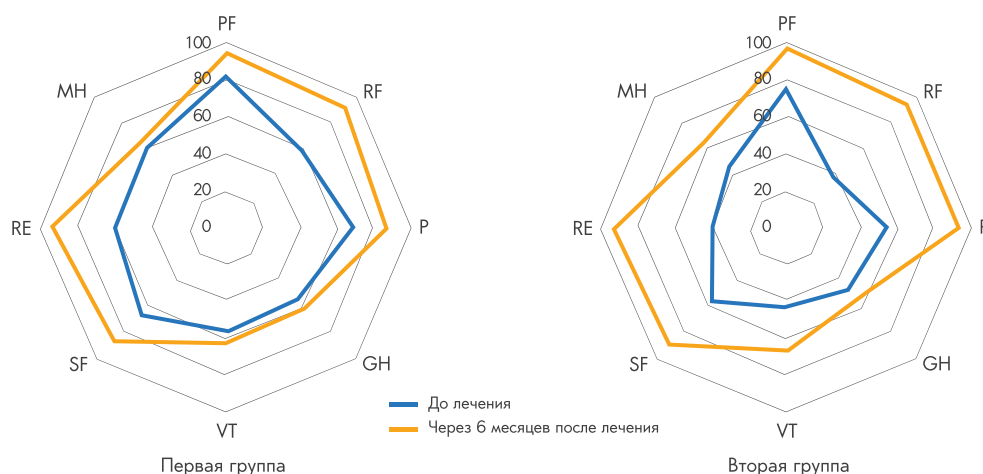


Рисунок 5. Медиана значений 8 шкал опросника SF-36 до лечения и через 6 месяцев после лечения в обеих группах

нифуратела. HP терапии чаще наблюдались и становились причиной досрочного прекращения лечения в группе пациентов, получавших стандартную тройную терапию ($p > 0,05$). Обе схемы терапии улучшали показатели качества жизни, что подтверждает высокую медико-экономическую эффективность 14-дневных схем, включавших как нифурател, так и кларитромицин. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности 14-дневной тройной эрадикационной терапии на основе нифуратела. Данная схема

позволяет успешно купировать симптомы диспепсии, обладает удовлетворительным профилем безопасности и улучшает качество жизни пациентов. Полученные результаты согласуются с российскими данными по применению нифуратела в схемах эрадикационной терапии у детей. В связи с этим 14-дневная тройная терапия на основе нифуратела может быть рекомендована в качестве альтернативы стандартной тройной терапии для высокоэффективного лечения заболеваний, ассоциированных с геликобактерной инфекцией у взрослых.

Литература

- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017;27(4):4-21. Russian. (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и соавт. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации. Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):4-21.) DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
- Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. Lancet Oncol. 2009;10(4):321-322. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8
- Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu Y.K., Liao W.C., Wu M.S., et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2016;150(5):1113-1124.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
- Ma J.-L., Zhang L., Brown L.M., Li J.-Y., Shen L., Pan K.-F., et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. J Natl Cancer Inst. 2012;104(6):488-492. DOI: 10.1093/jnci/djs003
- Mabe K., Takahashi M., Oizumi H., Tsukuma H., Shibata A., Fukase K., et al. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? World J Gastroenterol. 2009;15(34):4290. DOI: 10.3748/wjg.15.4290
- Ohkusa T., Fujiki K., Takashimizu I., Kumagai J., Tanizawa T., Eishi Y., et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. Ann Intern Med. 2001;134(5):380-386. DOI: 10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00010
- Wang J., Xu L., Shi R., Huang X., Li S.W.H., Huang Z., et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Digestion. 2011;83(4):253-260. DOI: 10.1159/000280318
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64(9):1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- McNicholl A.G., Gasbarrini A., Tepes B., Bordin D.S., Lerang F., Leja M., et al. European registry on *H. pylori* management (HP-EUREG): first-line treatments and interim analysis of 11,272 patients. Helicobacter. 2015;20(Suppl. 1):S91. DOI: 10.1111/hel.12262
- Lim S.G., Park R.W., Shin S.J., Yoon D., Kang J.K., Hwang J.C., et al. The relationship between the failure to eradicate *Helicobacter pylori* and previous antibiotics use. Dig Liver Dis. 2016;48(4):385-390. DOI: 10.1016/j.dld.2015.12.001
- Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: Prevalence, importance, and advances in testing. Gut. 2004;53(9):1374-1384. DOI: 10.1136/gut.2003.022111
- Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht IV/Florence consensus report. Gut. 2012;61(5):646-64. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
- Shcherbakov P.L., Vartapetova E.E., Nizhevich A.A., Salmova V.S., Telyashev E.G., Khamidullin F.M., et al. Efficiency and safety of bismuth tripotassium dicitrate (De-nol) in children. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2005;1(14):41-44. Russian. (Щербаков П.Л., Вартпетова Е.Е., Нижевич А.А., Салмова В.С., Теляшев Э.Г., Хамидуллин Ф.М. и соавт. Эффективность и безопасность применения висмута трикалия дидитрата (Де-нол) у детей. Клиническая фармакология и терапия. 2005;1(14):41-44.)
- Nijevitch A.A., Sataev V.U., Akhmadeyeva E.N., Arsamastsev A.G. Nifuratel-containing initial anti-*Helicobacter pylori* triple therapy in children. Helicobacter. 2007;12(2):132-135. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00482.x
- Nijevitch A.A., Shcherbakov P.L., Sataev V.U., Khasanov R.S., Al Khashash R., Tuygunov M.M. *Helicobacter pylori* eradication in childhood after failure of initial treatment: advantage of quadruple therapy with nifuratel to furazolidone. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):881-887. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02656.x
- Kwon D.H., Lee M., Kim J.J., Kim J.G., El-Zaatari F.A.K., Osato M.S., et al. Furazolidone- and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(1):306-308. DOI: 10.1128/AAC.45.1.306-308.2001
- Sablin O.A., Mikhailov N.V., Yurin M.V., Ilchishina T.A., Kondrashin A.S., Kobiashvili M.G., et al. The primary resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics in St. Petersburg. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012;(6):16-24. Russian. (Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В., Ильчишина Т.А., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г. и соавт. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(6):16-24.)
- De Francesco V., Zullo A., Ierardi E., Giorgio F., Perna F., Hassan C., et al. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and

- limits. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(2):327-332. DOI: 10.1093/jac/dkp445
19. Ghotaslou R. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol.* 2015;5(3):164. DOI: 10.5662/wjm.v5.i3.164
20. Samsonov A.A., Plotnikova E.Yu. Antibiotics: friends or foes, how to find consensus? Gastroenterologist view on antibiotic-associated diarrhea. *Trudnyy patsiyent.* 2012;(6):16-24. Russian. (Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею. *Трудный пациент.* 2012;(6):16-24.)
21. Konanykhina S.Yu., Serdyuk O.A. Efficacy and perspectives of using nifuratel in therapy of lambliasis in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2006;16(2):130-133. Russian. (Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2006;16(2):130-133.)
22. Shcherbakov P.L., Potapov A.S., Dublina E.S., Shcherbakova M.Yu., Samsygina G.A., Erdes S.I., et al. Schemes for the eradication of *Helicobacter pylori* strains resistant to metronidazole among children. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2007;5(6):100-104. Russian. (Щербаков П.Л., Потапов А.С., Дублина Е.С., Щербакова М.Ю., Самсыгина Г.А., Эрдес С.И. и соавт. Схемы эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных к метронидазолу у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2007;5(6):100-104.)