

GASTROENTEROLOGIJA

Reprint izdanje, 2016



Uspensky Yu.P.,
Fominykh Yu.A.,
Ivanov SV,
Menaker IO

Evolicija u eradikacijskoj terapiji bolesti povezanih s HP-om.
Ići iznad standarda?

Evolucija u eradikacijskoj terapiji bolesti povezanih s HP-om. Ići iznad standarda?

Uspensky Yu.P., Profesor, Fominykh Yu.A., Kandidat medicinskih nauka, Ivanov SV, Menaker IO

Federalna državna budžetska obrazovna ustanova visokog stručnog obrazovanja "Prvi državni medicinski univerzitet Pavlov u Sankt Peterburgu" Ministarstva zdravlja Ruske Federacije, Državna budžetska zdravstvena ustanova Sankt Peterburg "Gradska bolnica Svete mučenice Jelisavete"

SAŽETAK

U posljednje vrijeme posebna pažnja se posvećuje u osnovi novim rešenjima za optimizaciju terapije eradikacije H. pylori.
Cilj: ispitati efikasnost i sigurnost terapije Helinormom kod pacijenata sa HP-om povezanim duodenalnim ulkusom (DU).

Materijal i metode. Studija je obuhvatila 60 pacijenata (srednja starost - 36 godina), podijeljenih u 3 grupe (n= 20).

Grupa 1 (aktivna kontrola) primala je omeprazol 20 mg 2 puta dnevno tokom 10 dana; klaritromicin 500 mg bd; amoksicilin 1000 mg bd; De-nol 240 mg bd. Grupa 2 (aktivna kontrola) primala je sve ove lijekove 10 dana, osim De-nola. Grupa 3 (istraživačka grupa) je dodatno primila Helinorm 1 kapsulu bd s hranom u roku od 28 dana. Pregled je obavljen na kraju terapije nakon 2 mjeseca od početka opservacije.

Rezultati. Utvrđeno je značajno smanjenje incidencije abdominalnog bola u sve 3 grupe: p= 0,004, 0,008 i <0,001 za grupe 1, 2 i 3, respektivno. Značajno poboljšanje kvaliteta života uočeno je u grupi 2 (skale GH, VT i MH) i grupi 3 (skale GH, BP, VT i MH). Histološki pregled nakon tretmana samo kod 1 pacijenta u grupi 3, kod 3 i 6 pacijenata - u grupi 1 i 2.

Zaključak. Kombinacija Helinorma sa standardnom eradikacijskom terapijom poboljšava efikasnost eradikacije H. pylori za 10%; doprinosi ublažavanju bolova u trbuhu kod pacijenata sa DU, ima dobru podnošljivost i sigurnosni profil, poboljšava kvalitetu života.

Ključne reči: H. pylori, terapija eradikacije, čir na dvanaestopalačnom crevu, Helinorm, bol u stomaku, kvalitet života

Za citiranje: Uspenskiy Yu.P., Fomin Yu. A, Ivanov SV, Menaker IO Evolucija u eradikacijskoj terapiji HP - udruženih bolesti: izvan standarda? // RMJ. 2016. № 17. P. 3-1152.

Uvod

Jedan od „najpopularnijih“ u gastroenterologiji mikroorganizama, svojevrsni „razgovor grada“, je Helicobacter pylori. Utvrđeno je da se H. pylori otkriva u približno 30-35 slučajeva

populacije u djetinjstvu i u 50-85% u odrasloj populaciji [1-5]. Istovremeno, treba napomenuti da se bolesti povezane s H. pylori razvijaju ne češće nego u 10-20% slučajeva [6].

Ovo zapažanje se objašnjava činjenicom da populaciju *H. pylori* karakteriše izuzetno visoka genetska heterogenost, a njeni sojevi se značajno razlikuju po virulenciji, pa nisu svi u stanju da izazovu kliničke manifestacije bolesti [7]. Treba reći da ni infekcija citopatogenim sojevima ne znači fatalnu neminovnost bolesti, bitne karakteristike pripadaju osobinama makroorganizma, realizaciji drugih patogenetskih faktora. Međutim, pouzdano je dokazano da ovaj mikroorganizam povećava rizik od razvoja peptičke ulkusne bolesti (PUD) i gastritisa, kancerogen je prvog reda i može doprinijeti nastanku želučanih neoplazmi (MALT-limfom, adenokarcinom). I, uprkos činjenici da mikrobna teorija razvoja lezija gastroduodenalnog područja, kao jedinstvena i isključiva, ne podnosi kritiku sa stanovišta klasične doktrine razvoja bolesti (u slučaju *H. pylori*, Kochovi postulati poput 100% infekcije oboljelih, nedostatak razvoja bolesti kada

inficirani mikrobnom kulturom u eksperimentu), procene o zaštitnoj ulozi bakterija također ostaju neutemeljene. Izjava jednog od

vodećih helikobakterioz svijeta D. Graham je sasvim razuman: „Dobar helikobakter je mrtav helikobakter“ (naravno, u sklopu primjene ove maksime kod pacijenata i u visokorizičnim grupama, a ne u celokupnoj ljudskoj populaciji kao celina). Dakle, kliničke i naučne komponente diktiraju potrebu za eradikacijskom terapijom.

Prihvaćeno je da se indikacije za sprovođenje eradikacione terapije dele na apsolutne i relativne (tabela 1). Tradicionalno se u kliničkoj praksi koriste standardne šeme antihelikobakterne terapije (AHBT), koje uključuju inhibitore protonске pumpe (PPI) i antibakterijske lekove.

Kao što je poznato, eradikacija *H. pylori* infekcija preko 80% smatra se uspešnom.

Često praktičari mogu postići tako pozitivan i efikasan rezultat na nakon prvog, a ponekad čak ni nakon drugog kursa AHBT.

Tabela 1. Indikacije za primjenu eradikacijske terapije (8)

Apsolutne indikacije	Relativne indikacije	Indikacije za isključivanje svih drugih uzroka bolesti
Ulkusna bolest	Funkcionalna dispepsija	Anemija zbog nedostatka gvožđa
MALT-limfom	Gastroezofagealna refluksna bolest	Idiopatska trombocitopenična purpura
Atrofični gastritis	NSAID gastropatija	Anemija zbog nedostatka B12
Stanje nakon gastrektomije zbog raka želuca		
Prva linija odnosa sa pacijentima sa karcinomom želuca		
Želja pacijenta (nakon pune konsultacije sa lekarom)		

Tabela 2. Šeme preporučene za eradikaciju *H. pylori* (8)

Antihelikobakterne regije	Šeme sa niskom rezistencijom <i>H. pylori</i> na terapiju klaritromicinom	Regije sa visokom rezistencijom <i>H. pylori</i> na klaritromicin
Prva linija terapije	Šeme na bazi klaritromicina, kao alternativa	Šema na bazi
- shema na bazi bizmuta (kvadrupleterapija)		bizmuta (kvadrupleterapija) ili kvadrupleterapija bez bizmuta
Šema terapije druge linije	na bazi bizmuta (kvadrupleterapija), ako se ne koristi terapija prve linije, ili shema na bazi levofloksacina	Shema na bazi levofloksacina
Treća linija terapije	Individualni odabir lijekova nakon utvrđivanja otpornosti mikroorganizma na antibiotike	Individualni odabir lijekova nakon utvrđivanja otpornosti mikroorganizma na antibiotike

Tabela 3. Rezultati studija za procjenu rezistencije *H. pylori* u Rusiji (13, 14)

Grad	Odrasli Djeca		Godina	Metoda	Autori
Moskva	19,3%	n/	2005	Bakterijski pregled	Kudryavtseva LV et al.
	15,8% (primarni: 5,3%, sekundarni: 0,5%) n/	an/a	2011	PCR	Lazebnik LB i dr.
St. Petersburg	a	28%	2007	PCR	Korniyenko EA, Parolova NI
	n/a	39%	2008	PCR	
	40%	n/	2009		Uspensky Yu.P., et al.
	7,8%	an/	2011	Bakterijski pregled	Sablin OA i dr.
	36,7%	an/a	2012	Bakterijski pregled	Zhebrun AB, Svarval AV
	25%	n/	2014	Bakterijski pregled	Simanenkova VI i dr.
Kazan	10-11,4%	an/a	2011	PCR	Abdulkhakov RA, Abuzarova ER, Abdulkhakov SR et al.
Ufa	n/a	18,47%	2010	PCR	Nizhevich AA
Smolensk	7,6% (na eritromicin)	n/a	2010	Bakterijski pregled	Dehnych NN, Kostyakova EA, Punin AA
Novosibirsk	6%	N/A	2012	PCR	Osipenko MF, et al.

Kao i ranije, postoji niz problema koji dovode do smanjenja efikasnosti AHBT. Glavni razlozi za smanjenje procenta uspješne eradikacije su: 1. Povećanje otpornosti H. pylori na antibiotike.

2. Nuspojave PPI i antibakterijskih lijekova.
3. Nizak nivo usaglašenosti i nespремnost pacijenta da uzima antibiotike.

Primećeno je da povećanje rezistencije H. pylori na antibiotike dovodi do katastrofalnog smanjenja efikasnosti eradikacije sa 80-90% na 30-60% [9]. Jedan od glavnih faktora koji negativno utječu na uspjeh AHBT je tendencija povećanja rezistencije mikroorganizma na klaritromicin, glavnu komponentu standardne trostruke šeme eradikacijske terapije prve linije, karakteristične za mnoge zemlje.

Preporuke Maastrichta III/ Firenca

Konsenzus propisuje upotrebu klaritromicina u šemama prve linije eradikacijske terapije ako rezistencija H. pylori na ovaj antibiotik u ovoj regiji ne prelazi 15-20% [10].

Sumirajući rezultate 20 evropskih studija koje su ocenjivale rezultate standardne trostruke terapije prve linije, uključujući IPP, amoksicilin i klaritromicin kod 2751 bolesnika, može se zaključiti da se u slučaju osjetljivosti sojeva eradikacija postiže u proseku kod 87,8 %, a kod rezistencije na klaritromicin samo kod 18,3% pacijenata [11], a prema nekim autorima, u uslovima rezistencije na klaritromicin, procenat eradikacije se smanjuje čak i na 14,3% [12].

Preporuke Maastricht IV/ Florence Consensus utvrdile su da se za regije sa visokom i niskom rezistencijom H. pylori na klaritromicin preporučuju različite šeme lečenja i za prvu i za drugu liniju terapije (Tabela 2).

Rezistencija H. pylori na antibiotike u Rusiji se takođe aktivno proučava. U većini domaćih studija postoji tendencija povećanja rezistencije mikroorganizma na klaritromicin, što je u skladu sa poznatim globalnim podacima (tabela 3).

Zbog sve veće rezistencije H. pylori na klaritromicin i druge antibiotike, kao i rizika od razvoja rezistencije na nove antibakterijske lekove koji se koriste u lečenju helikobakterioze, traženje i razvoj novih šema lečenja su veoma relevantni.

Jedan od najperspektivnijih pravaca za optimizaciju šema eradikacijske terapije je dodatna upotreba probiotika u svom sastavu, čija je mogućnost primene navedena u opšteprihvaćenim standardima terapije infekcije H.pylori: Maastricht IV/ Florence Consensus, preporuke Ruskog gastroenterološkog udruženja za dijagnozu i lečenje H. pylori kod odraslih (2013), V Moskovski konsenzus - Standardi za dijagnozu i lečenje bolesti povezanih s kiselinom i Helicobacter pylori (2013) [8, 15-17].

Dodatna primena probiotika standardnoj eradikacijskoj terapiji povećava usklađenost, smanjuje učestalost i težinu nuspojava (crijevna disbioza, dijareja uzrokovana antibioticima), povećava efikasnost eradikacije bakterija zbog direktnog antagonističkog delovanja na H. pylori i pojačava imunološki odgovor ljudskog tijela [18-21].

U posljednje vrijeme posebna važnost se pridaje potrazi za fundamentalno novim rješenjem za optimizaciju

eradikacijskom terapijom. Grupa nemačkih istraživača razvila je supstancu zasnovanu na inaktiviranim ćelijama probiotičke bakterije Lactobacillus reuteri DSMZ 17648 (Pylopass™) izolovanih i obrađenih na biotehnoški način. Važno je naglasiti da je Lactobacillus reuteri DSMZ 17648 posebno odabran soj lactobacillus, koji ima jedinstvenu sposobnost da se specifično veže za H. pylori i formira koagregate bez utjecaja na druge bakterije i normalnu crevnu mikrofloru.

Ovo specifično vezivanje smanjuje pokretljivost Helicobacter, a agregati patogena prestaju da se vezuju za gastrointestinalnu sluznicu i „ispiru“ se iz želuca, što rezultira smanjenjem kolonizacije H. pylori u želučanoj sluznici, smanjujući rizik od gastritisa i peptički ulkus [21, 22]. Istraživanja efikasnosti leka su pokazala da postoji smanjenje nivoa H. pylori nakon dvonedeljnog kursa primene prema Urea Breath Testu. Kao kriterijum za procenu efikasnosti eliminacije H. pylori korišćen je Urea Breath Test t (UBT): opterećenje H. pylori nakon dve nedelje uzimanja leka Pylopass™. Utvrđeno je da je na pozadini primanja placeba zabilježena promjena UBT-a za 3% u odnosu na početnu vrijednost, a kod Pylopass-a za 16% u odnosu na početnu vrijednost [21, 23].

U Rusiji je ovaj lijek registriran pod trgovačkim imenom **Helinorm**, inovativni je lijek protiv helikobakterije s fundamentalno novim mehanizmom djelovanja [21].

Cilj: proučiti efikasnost i sigurnost primjene lijeka Helinorm, koji se propisuje za liječenje pacijenata sa ulkusom duodenuma povezanog s HP-om (DU).

Ciljevi istraživanja:

Identificirati djelovanje lijeka Helinorm u kompleksnoj eradikacijskoj terapiji na:

- kliničku sliku bolesti;
- endoskopska slika;
- kontaminacija HP infekcijom;
- kvalitet životopacijenata koji uzimaju Helinorm;

- opravdati imenovanje Helinorma kao dela kompleksne terapije.

Materijal i metode Vrsta studije

Prospektivna kohortna nezasljepljena komparativna randomizirana studija. Za distribuciju pacijenata po grupama korišćena je fiksna blok randomizacija sa varijabilnom veličinom bloka (Randomly Mixed Permuted Blocks). Izbor ove metode randomizacije bio je zbog potrebe da se osigura ista veličina uporednih grupa - 1:1:1 (u procesu randomizacije korišten je jednostavan generator slučajnih brojeva).

Studija je uključivala pacijente sa ulkusom dvanaesnika povezanim sa infekcijom H. pylori. Prema dolje prikazanim kriterijima uključivanja, pacijenti su imali ili ulkus duodenuma u rekurentnoj fazi nastanka ulkusa, ili cicatricijalni deformitet lukovice duodenuma, na pozadini erozivnog bulbita ili drugih endoskopskih manifestacija upalnog procesa u sluznici.

Kriterijumi za uključivanje:

- Potpisivanje informiranog pristanka; - odsustvo mentalnih i intelektualnih poremećaja;

- prisustvo čira na dvanaestopalačnom crevu povezanog sa infekcijom H. pylori u akutnoj fazi u vreme uključivanja u studiju; - odsustvo
- drugih akutnih bolesti u vrijeme uključivanja u studiju.

Kriterijumi isključenja:

- prisustvo ozbiljnih organskih bolesti probavnog sistema ili njihovih komplikacija, na primer, peptički ulkus (znakovi krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, perforacija, penetracija, stenoza piloroduodenalne zone, malignitet), organske intestinalne lezije (tumori, divertikuloza), akutne crijevne infekcije, upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, itd.) u vrijeme uključivanja u studiju; - prisustvo teškog komorbiditeta: cirkulatorna insuficijencija, hronična opstruktivna plućna bolest sa manifestacijama respiratorne insuficijencije,
- hronična bubrežna insuficijencija, hronični hepatitis različite etiologije, hronična insuficijencija jetre;

- celijakija;
 - sistemske bolesti
- vezivnog tkiva;
- uzimanje steroidnih lekova; - prisutnost alergijskih reakcija ili netolerancije na komponente leka; - zloupotreba alkohola; - trudnoća ili dojenje; - nemogućnost ili nespornost da se da informirani pristanak za učešće u studiji ili da se ispune zahtevi studije; - mentalne bolesti, uključujući i prethodne, koje, prema mišljenju istraživača, čine učešće pacijenta u studiji neprihvatljivim;

- ovisnost u roku od 1 godine prije uključivanja u studiju;
 - teški konvulzivni poremećaji u anamnezi; - pacijenti skloni da odustanu od studije i da se pridržavaju uputstava lekara;
 - pacijenti koji učestvuju u drugim kliničkim ispitivanjima.
- Istraživanjem je obuhvaćeno 60 pacijenata (prosečne starosti 36 godina), koji su podeljeni u 3 grupe od po 20 osoba slične starosti i pola.

Pacijenti u grupi 1 (aktivna kontrolna grupa) primali su sedeću terapiju u trajanju od 10 dana: Tabela

4. Dizajn studije (pacijenti sve tri grupe)

Posjetite	1	2	3	4	5
Dan -2-3		0	10	28	56
Interval (dani) 0		0	± 2	± 3	± 3
Standardizovano istraživanje H			H	H	H
Cilj H pregleda					H
FGDS	H				H
Histološki pregled	H				H
biopsijskih uzoraka na prisustvo HP					
Urea Breath Test za određivanje HP	H				H
Procjena kvaliteta života	H				H
Test trudnoće	H		H		
Procena neželjenih događaja			H	H	H
Procena dnevnik pacijenata			H		H
Procena usklađenosti					
Eradikacijska terapija		H			

- omeprazol 20 mg 2 puta dnevno;
 - klaritromicin 500 mg 2 puta dnevno;
 - amoksicilin 1000 mg 2 puta dnevno;
 - De-Nol 240 mg 2 puta dnevno.
- Shema doziranja tokom celog perioda terapije je bila nepromenjena.
- Bolesnici grupe 2 (aktivna kontrolna grupa) primali su eradikacijsku terapiju tokom 10 dana: - omeprazol 20 mg 2 puta dnevno; - klaritromicin 500 mg 2 puta dnevno; - amoksicilin 1000 mg 2 puta dnevno.
- Šema doziranja tokom celog perioda terapije također je bila nepromenjena.
- Pacijenti grupe 3 (glavna grupa) primali su eradikacijsku terapiju tokom 10 dana:
- omeprazol 20 mg 2 puta dnevno; - - klaritromicin 500 mg 2 puta dnevno; - amoksicilin 1000 mg 2 puta dnevno.
 - **Helinorm** 1 kapsula 2 puta dnevno uz obroke 28 dana (početak uzimanja ispitivanog leka se, dakle, poklopio sa glavnim početkom terapije standardnim eradikacijskim kompleksom i trajao još 18 dana nakon završetka osnovnog kursa)

Tokom perioda terapije pacijenti su praćeni dinamički. Po završenom kursu terapije svim pacijentima je ponovo obavljen klinički pregled, standardizovana anketa, procena kvaliteta života. Nakon 2 meseca od početka opservacije, pacijentima je urađen endoskopski pregled gornjeg digestivnog trakta sa uzorkovanjem histološkog materijala i testom daha urea. Dizajn studije je prikazan u tabeli 4.

Tabela 5. Dinamika učestalosti gastrointestinalnih tegoba kod pacijenata grupa 1, 2 i 3 nakon terapije Tegobe Trenutak opservacije (početak/kraj terapije) početak kraj početak kraj početak

	kraj početak kraj početak kraj početak	Broj pacijenata, aps. (%)		
		Grupa 1, n = 20	Grupa 2, n = 20	Grupa 3, n = 20
Abdominalni bol	početak kraj početak kraj početak kraj	18 (90)	15 (75)	19 (95)
Gorušica		9 (45)	7 (35)	0 (0)
Podrigivanje		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mučnina		8 (40)	7 (35)	7 (35)
Povraćanje		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gorak ukus u ustima		6 (30)	4 (20)	7 (35)
Abdomen kruljenje		4 (20)	0 (0)	0 (0)
Nadimanje abdomena		1 (5)	2 (10)	0 (0)
Dijareja		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zatvor		6 (30)	7 (35)	10 (50)
		4 (20)	0 (0)	0 (0)
		7 (35)	7 (35)	4 (20)
		0 (0)	0 (0)	0 (0)
		9 (45)	10 (50)	4 (20)
		0 (0)	0 (0)	0 (0)
		0 (0)	0 (0)	0 (0)
		1 (5)	0 (0)	0 (0)
		0 (0)	0 (0)	2 (10)

Krajnje tačke istraživanja bile su: učestalost pritužbi pacijenata, učestalost pozitivnih testova na H. pylori, učestalost endoskopskih i histoloških promjena prema FGDS-u, vrijednosti indikatora prema skalama kvalitete života bolesnika. SF-36 upitnik.

Analiza podataka dobijenih kao rezultat istraživanja provedena je pomoću statističkog softverskog paketa SPSS 17.0 (SPSS Inc., SAD) primjenom parametarske i neparametarske statističke metode [24-26]. Vrsta distribucije podataka određena je korišćenjem kriterija Shapiro Wilk i Kolmogorov-Smirnov. Budući da su stvarni podaci imali nenormalnu distribuciju, medijana je korišćena za statistički opisivanje prosječnih varijacionih trendova.

Za poredenje kvantitativnih osobina u dinamici korišćen je Wilcoxon upareni test (u zavisnosti od vrste distribucije podataka). Poredenje opservacijskih grupa izvršeno je korišćenjem neparametarske analize varijanse (Kruskal-Wallisov test).

Za poredenje kvalitativnih znakova u dinamici korišten je McNemarov test, za poredenje učestalosti ishoda u opservacijskim grupama, Pearsonov hi-kvadrat test (χ^2) i njegove varijacije (Yatesov hi-kvadrat test i Fisherov egzaktni test).

Nivo statističke značajnosti $p < 0,05$ smatran je dovoljnim da se odbaci nulta statistička hipoteza i da se zaključi da je studija dobila statističku značajnost razlika. U sprovođenju višestrukih poredenja, Bonferronijeva korekcija je korišćena za korekciju kritičnog nivoa statističke značajnosti.

Rezultati studije

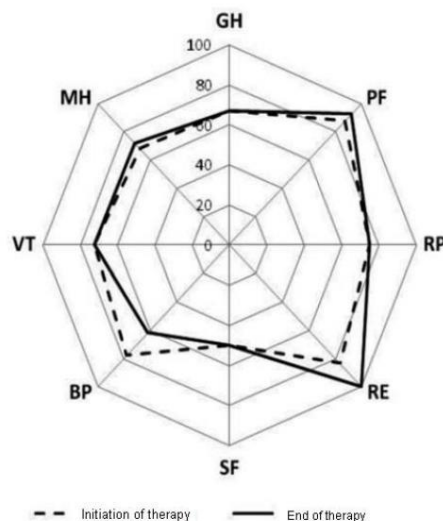
Svi pacijenti su završili studiju prema protokolu.

Procena pritužbi pacijenata Pacijenti uključeni u studiju u vrijeme počelo je posmatranje, najčešće pritužbe

bili su bol u stomaku, podrigivanje, mučnina, gorak ukus u ustima, kruljenje u stomaku i nadimanje u stomaku. Dinamika učestalosti gastrointestinalnih tegoba nakon terapije prikazana je u tabeli 5.

Među pritužbama od najvećeg interesa bio je sindrom bola kao najznačajniji utjecaj na kvalitetu života pacijenata.

Prilikom poredenja kraja opservacije i početka terapije u sve 3 grupe, uočeno je statistički značajno smanjenje incidencije abdominalnog bola: nivo statističke značajnosti je bio 0,004, 0,008 i $< 0,001$ za grupe 1, 2 i 3, respektivno. .



Slika 1. Dinamika srednjih vrijednosti skala kvaliteta života bolesnika 1. grupe nakon terapije.

Tabela 6. Dinamika vrijednosti na skalama upitnika SF-36 u opservacijskim grupama

Scale	Trenutak posmatranja (početak/kraj terapije)	Vrijednosti, bodovi					
		Grupa 1, n = 20		Grupa 2, n = 20		Grupa 3, n = 20	
		Medijan	p	Medijan	p	Medijan	p
Opšte zdravlje (GH skala)	početak	67	0,068	57	0,006	66,5	0,009
	kraj	67		87		87	
Fizička funkcija (PF skala)	početak	87,5	0,729	87,5	0,082	85	0,074
	kraj	92,5		92,5		87,5	
Uloga-Funkcija Fizički (RP skala)	početak	75	0,842	75	0,059	87,5	0,487
	kraj	75		75		75	
Uloga-funkcija Emocionalna (RE skala)	početak	83,5	0,538	83,5	0,436	67	0,322
	kraj	100		100		100	
Socijalna funkcija (SF skala)	početak	50	1,000	50	0,541	50	0,052
	kraj	50		50		63	
Tjelesni bol (skala krvnog tlaka)	početak	78	0,360	74	0,428	58	0,031
	kraj	62		84		84	
Vitalnost (VT skala)	početak	72,5	0,360	55	$< 0,001$	50	0,034
	kraj	72,5		75		65	
Mentalno zdravlje (MH skala)	početak	68	0,111	56	0,004	52	0,040
	kraj	72		86		60	

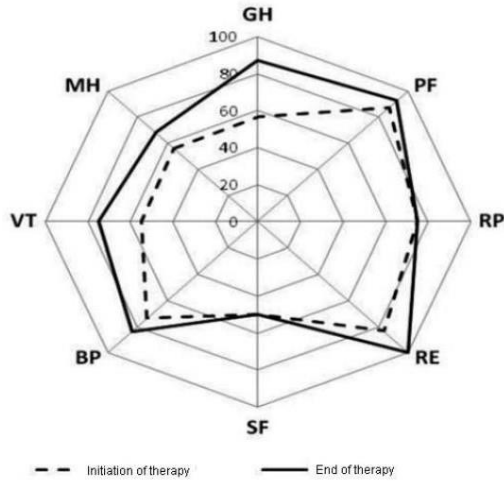
GASTROENTEROLOGIJA

Stvarni problem

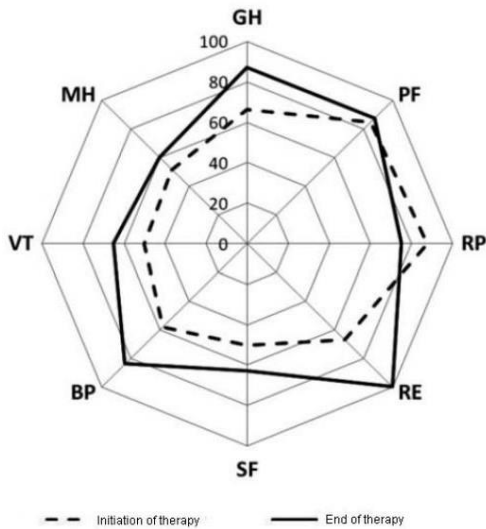
Prilikom parnog poređenja grupa među sobom u odnosu na smanjenje incidencije bola, utvrđene su statistički značajne razlike između grupa 3 i 1 ($\chi^2=12,554$, $p < 0,001$) i između grupa 3 i 2 ($\chi^2=11,165$, $p=0,001$)., dok između grupa 1 i 2 nije bilo statistički značajnih razlika ($\chi^2=0,036$, $p=0,849$).

Procena kvaliteta života pacijenata
 Nakon završenog kursa terapije uočeno je statistički značajno poboljšanje kvaliteta života kod pacijenata grupe 2 na GH,

VT i MH skale, a kod pacijenata grupe 3 na GH, BP, VT i MH skalama, dok je kod pacijenata grupe 1 statistički



Slika 2. Dinamika medijana vrijednosti skala kvaliteta života bolesnika 2. grupe nakon terapije.



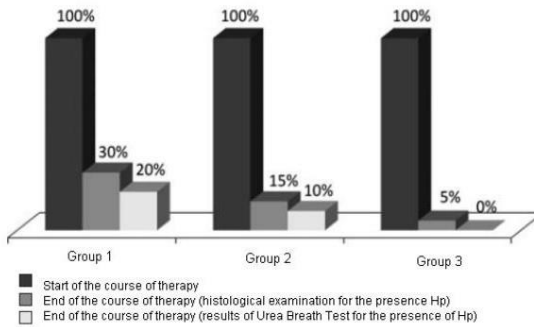
Slika 3. Dinamika srednjih vrijednosti skala kvaliteta života bolesnika 3. grupe nakon terapije.

značajna promena u kvaliteti života nije uočena ni na jednom nivou. Dinamika pokazatelja kvaliteta života pacijenata prikazana je u tabeli 6 i na slikama 1-3.

Poređenjem dinamike indikatora skala kvaliteta života utvrđene su statistički značajne razlike između grupa samo u odnosu na skalu telesnog bola (skala BP) ($\chi^2=2,920$, $p=0,012$). Razlike između grupa u odnosu na skalu vitalnosti (VT) ($\chi^2=5,942$, $p=0,051$) su takođe bile blizu statistički značajne. Parna međugrupna poređenja vrijednosti indikatora kvaliteta života na skali "tjelesni bol" pokazala su statistički značajne razlike između grupa 3 i 1 ($U=111,5$, $p=0,015$) i između grupa 3 i 2 ($U=106,0$, $p=0,010$) dok grupe 1 i 2 nisu bile statistički različite ($U=179,5$, $p=0,583$).

Procena FGDS podataka

Prema podacima FGDS-a, svi su uključeni u studiju pacijentima je dijagnosticirana hronična H. pylori povezana



Slika 4. Dinamika učestalosti otkrivanja H. pylori u grupama nakon terapije

Tabela 7. Dinamika rezultata histološkog pregleda i Urea Breath Testa na prisustvo Helicobacter pylori u opservacijskim grupama

Opservacija grupa	Broj pacijenata sa pozitivnom dijagnozom H. pylori, aps. (%)		Značaj razlika "prije - poslije", P	Značaj razlika između grupa, P
	Početak i kraj kurs terapijske terapije	kurs Histološki		
pregled 20 6 (30) <0,001 (100) 20				
Grupa 1, n = 20	(100) 20	(100)	<0,001	0,102
Grupa 2, n = 20		3 (15)		
Grupa 3, n = 20		1 (5)		
Urea Breath Test 4				
Grupa 1, n = 20	20 (100)	(20) <0,001	<0,001	0,108
Grupa 2, n = 20	20 (100)	2 (10)		
Grupa 3, n = 20	20 (100)	0 (0)		

gastroduodenitis. 7 (12%) bolesnika imalo je cicatricijalnu deformaciju lukovice dvanaestopalačnog creva, 13 (22%) bolesnika imalo je eroziju lukovice dvanaestopalačnog creva, a svi pacijenti su imali edem i hiperemiju

duodenalne sluznice. 22 (37%) bolesnika imalo je čir na dvanaestopalačnom crijevu, 14 (23%) bolesnika imalo je erozivni bulbit, preostalih 24 (40%) bolesnika imalo je kataralni duodenitis.

U pozadini terapije uočeno je poboljšanje endoskopske slike u svim grupama pacijenata - ulkusni defekt je zacelio kod svih pacijenata koji su imali čir na dvanaestopalačnom crevu u vreme opservacije, kod pacijenata sa erozivnim duodenitisom, erozije koje su nastale tokom terapije su epitelizovane.

Istovremeno, hiperemija i edem sluzokože želuca i dvanaestopalačnog creva su očuvani kod 5 (25%) pacijenata iz grupe 1, kod 2 (10%) bolesnika iz grupe 2 i kod 2 (10%) pacijenata grupe 3.

Procena rezultata histološkog pregleda i Urea Breath Testa za dijagnozu H. pylori U vrijeme početka studije, kod svih pacijenata su otkriveni pozitivni

histološki pregled u cilju dijagnoze H. pylori i pozitivan Urea Breath Test uključeni u studiju (prema kriterijumima za uključivanje u studiju).

Nakon završenog kursa terapije, u sve 3 grupe, uočeno je statistički značajno smanjenje učestalosti otkrivanja pozitivnog rezultata H. pylori dijagnostike prema rezultatima kako histološkog pregleda tako i urea Breath Test (Tabela 7, Sl. 4). Međutim, u grupi koja je primala Helinorm, nakon završenog kursa terapije samo kod jednog pacijenta, histološki pregled je pokazao prisustvo H. pylori, za razliku od 6 i 3 pacijenta aktivne kontrolne grupe sa dodatkom De-Nola. i samo eradikacijskom terapijom.

Kao što se vidi iz dobijenih podataka, rezultati detekcije H. pylori histološkim pregledom i Urea Breath Testom nisu imali značajne razlike među pacijentima uključenim u studiju.

Diskusija o rezultatima

Prema analizi podataka istraživanja, nakon kursa eradikacijske terapije uočena je pozitivna klinička dinamika u sve 3 grupe pacijenata, ali je sindrom boli pouzdano efikasnije eliminisan kod pacijenata grupe 3 koji su dodatno primali ispitivani lijek Helinorm. na terapiju eradikacije. Takođe treba istaći odsustvo neželjenih događaja u grupi ispitivanog leka Helinorm, što nam omogućava da donesemo povoljan zaključak o njegovom bezbednosnom profilu.

Nakon primjene leka Helinorm u kombinaciji sa eradikacijskom terapijom, uočeno je izraženije poboljšanje kvalitete života u odnosu na uobičajeno korišćene šeme eradikacije H. pylori, prvenstveno poboljšanje kvalitete života pacijenata povezano je sa smanjenjem jačina bola.

Eliminacija H. pylori prema oba korišćena testa (histološki i Urea Breath Test) bila je efikasnija u grupi pacijenata koji su uzimali Helinorm (95 i

100%, respektivno), dok je endoskopska dinamika bila slična u sve tri posmatračke grupe.

Rezultati sugerišu da uključivanje Helinorma u standardnu šemu eradikacijske terapije može povećati efikasnost terapije za bolesti povezane s *Helicobacter pylori*. U pogledu efikasnosti, ovakva kombinacija je uporediva sa grupom koja prima terapiju eradikacije + De-Nol, a povoljan bezbednosni profil Helinorma je povoljno razlikuje od ukupne količine lekova za eradikaciju H. pylori.

Zaključak

Primena leka Helinorm sa standardnom eradikacionom terapijom: - povećava efikasnost eradikacije H. pylori za 10%; - ima pozitivan učinak na kliničku

sliku ulkusa duodenuma povezanog uodenuma povezanog s *Helicobacter pylori*, a posebno doprinosi ublažavanju sindroma abdominalne boli; - lek ima dobru podnošljivost i sigurnost; - poboljšava kvalitet života, što ukazuje na visoku medicinsku i ekonomsku efikasnost ovakvog pristupa lečenju.

Stoga se Helinorm može preporučiti za upotrebu upacijenata sa bolestima povezanim s *Helicobacter pylori*.

Preporučena shema uzimanja lijeka Helinorm je 1 kapsula 2 puta dnevno tijekom 28 dana, na pozadini eradikacijske terapije.

Literatura 1.

- Zimmerman Ya.S. Problemi antihelikobakterne terapije peptičkog ulkusa i drugih gastroduodenalnih bolesti, njena efikasnost i posledice // Ruski časopis za gastroenterologiju, hepatologiju, koloproktologiju, 2001, br. 2 (13), str. 106-108.
2. Everhart JE Nedavni razvoj epidemiologije *Helicobacter pylori* // Journal "Gastroenterology Clinics of North America", 2000, vol. 29, str. 559-578.
3. Korniyenko EA *Helicobacter pylori* infekcija u djece: vodič. M., Izdavačka kuća GEOTAR-Media, 2011, 272 str.
4. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* infekcija // New England Journal of Medicine, 2010, vol. 363 (6), str. 595-596.
5. Baryshnikova NV Intestinalna disbioza i infekcija *Helicobacter pylori*. Značajke patogeneze, klinike i liječenja // LAP Lambert Academic Publishing, 2011, str. 10-13.
6. Hocker M., Hohenberger P. Faktori virulencije *Helicobacter pylori* - jedan dio velike slike // Časopis "Lancet", 2003, vol. 362 (9391), str. 1231-1233.
7. Chukov SZ, Pasechnikov VD Utvrditi da li su faktori virulencije H. pylori priroda gastroduodenalne patologije? // Ruski časopis za gastroenterologiju, hepatologiju, koloproktologiju, 2001, br. 2, str. 74-81.
8. Malfertheiner P. et al. Upravljanje infekcijom *Helicobacter pylori*: Maastricht IV / Florence Consensus Report // Journal "Gut", 2012, vol. 61, str. 646-664.
9. Zhebrun AB, Aleksandrova VA, Goncharova LB, Tkachenko EI Dijagnoza, prevencija i liječenje bolesti povezanih s infekcijom *Helicobacter pylori*: vodič za liječnike. Sankt Peterburg, 2002, 44 str.
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Aktuelni koncepti u upravljanju infekcijom *Helicobacter pylori*: Konsenzusni izvještaj iz Maastrichta III // Journal "Gut", 2007, vol. 56, str. 772-778.
11. Megraud F. *Helicobacter pylori* i rezistencija na antibiotike // Journal "Gut", 2007, vol. 56, str. 1502-1507.
12. Shcherbakov PL, Kashnikov VS, Korniyenko EA Liječenje bolesti povezanih s *Helicobacter pylori* // Časopis „Liječnik koji je prisutan“, 2010, br. 7, str. 6-11.

13. Uspensky Yu.P., Baryshnikova NV, Suvorov AN Analiza svjetskih podataka o otpornosti *Helicobacter pylori* na klaritromicin // Časopis „Journal of the Practical Physician“, 2012, br. 1, str. 20-27.
14. Simanenkov V., Zakharova N., Zhebrun A. et al. Učinkovitost modificirane visoke doze acidosupresivne trostruke terapije bizmutnim supstratom kao terapije prve linije za eradikaciju *H. pylori* u populaciji Rusije [poster]. O evropskoj studijskoj grupi o *Helicobacter* XXVII. Međunarodnoj radionici o *Helicobacteru* i mikrobioti u inflamaciji i raku. Rim, Italija, 12.10.2014.
15. Parfenov AI, Ruchkina IN Sindrom iritabilnog crijeva (preporuke za praktičare). M., 2008, 34 str.
16. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analiza: efekti suplementacije *Saccharomyces boulardii* na stope eradikacije *Helicobacter pylori* i nuspojave tokom liječenja // Journal “Alimentary Pharmacology & Therapeutics”, 2010, vol. 32, str. 1069-1079.
17. Uspensky Yu.P., Baryshnikova NV, Fominykh Yu.A., Belousova LN Optimizacija liječenja pacijenata sa duodenalnim ulkusom povezanim s *Helicobacter pylori* inficiranim visoko patogenim sojevima: Sažeci XXXVII sesije Centralnog istraživačkog instituta za gastroenterologiju, XI kongres Naučnog društva gastroenterologa Rusije „Patologija organa za varenje i pridružene bolesti.
- Problemi i rješenja”, 1-2. mart 2011, str. 52-54.
18. Zakharenko SM, Fominykh Yu.A., Belousova LN Infekcije, antibiotici i crijevna disbioza // Intestinalna disbioza. Vodič za dijagnozu i liječenje (priredili Suvorov AN, Tkachenko EI, Uspensky Yu.P. Sankt Peterburg, Izdavačka kuća InformMed, 2013, str. 87-136.
19. Uspensky Yu.P., Zakharenko SM, Fominykh Yu.A. Izgledi za primjenu viševrstnih probiotika za prevenciju razvoja dijareje uzrokovane antibioticima // Časopis “Eksperimentalna i klinička gastroenterologija”, 2013, br. 2, str. 54-64.
20. Baryshnikova NV, Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Suvorov AN Tretman bolesti povezanih s *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* infekcija u kliničkoj praksi. St. Petersburg, Izdavačka kuća InformMed, 2011, str. 531-533.
21. Uspensky Yu.P., Baryshnikova NV, Fominykh Yu.A. Liječenje infekcije *Helicobacter pylori*: problemi i izgledi // Consilium Medicum. Časopis “Gastroenterologija”, 2015, br. 1, str. 8-17.
22. Holz C., Busjahn A., Mehling H. et al. Značajno smanjenje *Helicobacter pylori* opterećenja kod ljudi sa neviabilnim *Lactobacillus reuteri* DSM17648: Pilot studija. 2015, vol. 7 (2), str. 91-100.
23. Mehling N., Busjahn A. Neživi *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) kao novi pristup kontroli *Helicobacter pylori* kod ljudi // Časopis „Nutrients“, 2013, vol. 5, str. 3062-3073.
24. Grzybowski AM Odabir statističkog kriterija za provjeru hipoteza // Časopis “Human Ecology”, 2008, br. 11, str. 48-57.
25. Grzybowski AM, Ivanov SV, Gorbatova MA Deskriptivna statistika pomoću statističkih softverskih paketa Statistica i SPSS // Časopis “Nauka i zdravstvo”, 2016, br. 1, str. 7-23.
26. Grzhibovskiy AM, Ivanov SV Kohortne studije u zdravstvu // Journal “Science and Healthcare”, 2015, br. 3, str. 5-16.