Современные подходы к терапии инфекции *Helicobacter pylori*

По материалам научной школы-семинара «Рациональное использование антибиотиков», 29 ноября 2018 года, г. Киев

Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (Hp) широко варьирует: от 20-40% в Германии (Fischbach W., Malfertheiner P. et al., 2017) до 65-92% среди взрослого населения в России (Ивашкин В.Т., 2017). К сожалению, данных о распространенности Hp в Украине нет.

О подходах к диагностике и терапии этой инфекции в своем докладе рассказал **заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадьевич Березняков.**

– В 2015 г. Киотским консенсусом Hp-ассоциированный гастрит был признан инфекционным заболеванием вне зависимости от наличия у пациента каких-либо симптомов или осложнений (пептическая язва, рак желудка) (Sugano K., Tack J. et al., 2015). Такая же позиция была отражена в 2016 г. в Маастрихтском консенсусе V.

В соответствии с данными клиническими руководствами для диагностики Hp могут применяться неинвазивные тесты (дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C; тест на фекальный антиген к Hp, иммунологические тесты) и инвазивные методы (эндоскопическое исследование и биопсия с дальнейшим гистологическим, цитологическим исследованием; быстрый уреазный тест, фазово-контрастная микроскопия, бактериологическое исследование или полимеразная цепная реакция). Важно, что перед проведением исследования необходимо прекратить лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) минимум за 2 нед, антибиотиками и соединениями висмута – минимум за 4 нед.

Какой категории пациентов следует проводить тестирование и лечение хеликобактерной инфекции? В действующих руководствах американских экспертов сильная степень рекомендаций по выявлению и лечению Hp указана для пациентов с:

- активной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки;
- язвенной болезнью в анамнезе (если не было констатировано полное излечение от Hp-инфекции);
- MALT-лимфомой желудка;
- эндоскопической резекцией рака желудка начальной стадии в анамнезе;
- при выполнении эндоскопии и тестировании биоптата желудка у лиц с диспепсией;
- у лиц, начинающих длительное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (наличие Hp-инфекции повышает риск желудочно-кишечных кровотечений, ассоциированных с приемом НПВП).

Условная рекомендация по выявлению и лечению Hp подразумевает неинвазивное тестирование в регионах, имеющих широкую распространенность Hp (к таким, по-видимому, относится Украина), и дана таким группам пациентов:

- неуточненная диспепсия у лиц в возрасте <60 лет без тревожных признаков (неэндоскопическое тестирование);
- больные, длительно принимающие аспирин в низкой дозе;
- пациенты с железодефицитной анемией, которую нельзя объяснить другими причинами;
- взрослые с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой;
- больные, принимающие НПВП (риск желудочно-кишечных кровотечений повышен в начале приема НПВП; если пациент длительно использует эти средства, то тестирование теряет смысл).

Нет рекомендаций по тестированию и лечению бессимптомных пациентов с раком желудка в семейном анамнезе, больных с лимфоцитарным гастритом и гиперпластическими полипами желудка, беременных с неукротимой рвотой, а также лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без язвенной болезни в анамнезе (Chey W.D. et al., 2017).

Основным методом борьбы с Hp-инфекцией остается антибиотикотерапия. Вместе с тем резистентность штаммов Hp к антибиотикам разных групп продолжает расти во многих странах мира. Так, уровень резистентности Hp к кларитромицину в Швеции составляет около 15%, в Италии и Японии – приблизительно 40%, в Турции и Китае – около 50% (Thung I. et al., 2016). Резистентность к фторхинолонам колеблется в пределах 2-20% в разных странах и продолжает расти, резистентность к метронидазолу – 8-80% (Suzuki H., Nishizawa T. et al., 2010).

Резистентность Hp в России к кларитромицину составляет 8,3%, к метронидазолу – 35,8%, к кларитромицину и метронидазолу – 3,3% (Ивашкин В.Т., 2017). В Украине данных об уровнях резистентности Hp к основным антибиотикам нет. Прогнозируемая резистентность к кларитромицину составляет <15%, к метронидазолу – >30% (Ткач С.М., 2017).

Для эрадикации Hp сегодня могут быть использованы такие схемы терапии:

- тройная терапия (стандартное лечение 1-й линии): ИПП + амоксициллин + кларитромицин;
- последовательная терапия: ИПП + амоксициллин 5-7 дней, затем ИПП + кларитромицин + метронидазол (тинидазол) 5-7 дней;
- сочетанная терапия: ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол;
- гибридная терапия: ИПП + амоксициллин 5-7 дней, затем ИПП + амоксициллин + метронидазол + кларитромицин 5-7 дней.

Стандартная тройная терапия остается актуальной и является терапией 1-й линии в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (к таким сегодня относится Украина). Тройная терапия предусматривает назначение ИПП в стандартной дозе 2 р/сут, кларитромицина 0,5 г 2 р/сут и амоксициллина 1,0 г 2 р/сут. Среди препаратов кларитромицина предпочтение следует отдавать средствам высокого качества, но в то же время доступным для пациента. Таким препаратом является Клабел®, представленный в Украине компанией Nobel.

Альтернативной схемой 1-й линии является классическая квадротерапия с препаратом висмута (КТВ): висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 р/сут; ИПП в стандартной дозе 2 р/сут; тетрациклин 0,5 г 4 р/сут; метронидазол 0,5 г 3 р/сут. Другой вариант альтернативной терапии 1-й линии – квадротерапия без висмута: ИПП в стандартной дозе 2 р/сут; амоксициллин 1,0 г 2 р/сут; кларитромицин (Клабел®) 0,5 г 2 р/сут; метронидазол 0,5 г 3 р/сут. В качестве терапии 2-й линии в случае неэффективности стандартной тройной схемы используется КТВ или схема, дополненная фторхинолоном: ИПП в стандартной дозе 2 р/сут; левофлоксацин 0,5 г 2 р/сут; амоксициллин 1,0 г 2 р/сут.

В группах пациентов с низкой первичной резистентностью к кларитромицину назначают стандартную тройную терапию или КТВ длительностью 7-14 дней. В случае клинической неудачи после тройной терапии переходят к КТВ. При отсутствии эффекта от применения КТВ рекомендуют схемы, в которые входит антибиотик группы фторхинолонов. Если эрадикации достичь не удается, необходимо провести тестирование на антибиотикорезистентность и переходить к протоколам терапии, включающим рифабутин (Fischbach W., Malfertheiner P. et al., 2018).

Как долго следует проводить антибактериальную терапию? Данные последних исследований показывают: чем длительней антибактериальное лечение, тем лучше результат эрадикационной терапии. В метаанализе Y. Yuan и соавт. (2013) терапия в течение 10 дней была эффективнее 7-дневного лечения, а терапия на протяжении 14 дней была эффективнее 10-дневного курса.

Что касается выбора ИПП, сегодня для эрадикационной терапии одобрено 5 молекул: лансопразол 30 мг 2 р/сут, омепразол 20 мг 2 р/сут, пантопразол 40 мг 2 р/сут, рабепразол 20 мг 2р/сут, эзомепразол 20 мг 2 р/сут. Применение ИПП в высокой дозе (удвоенной по сравнению со стандартной) способствует повышению эффективности лечения. Однако не все пациенты будут иметь равный клинический эффект от приема одних и тех же ИПП. За метаболизм ИПП отвечает преимущественно фермент CYP2C19. В зависимости от фенотипа CYP2C19 выделяют группы медленных, промежуточных, нормальных, быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов. По данным N. Roubya, J.J. Limab и соавт. (2018), среди лиц европеоидной расы быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов около 32%. У таких пациентов может потребоваться повышение дозы ИПП, поскольку быстрая деградация молекулы ИПП снижает клиническую эффективность указанных средств. В метаанализе 16 рандомизированных клинических исследований (n=3680) сравнивали эффективность эрадикации Hp на фоне приема ИПП у лиц с полиморфизмом гена CYP2C19 и пришли к выводам, что чем выше скорость метаболизма ИПП, тем хуже результаты эрадикационной терапии (Thang H.L., Li Y. et al., 2013).

Следует обратить внимание, что в целом нет существенных различий в эффективности и переносимости разных ИПП в сопоставимых дозах (Jai M.S. et al., 2008; Hu Z.H. et al., 2017). Однако, выбирая ИПП, следует учитывать фармакокинетические особенности молекулы. Наиболее привлекательным профилем фармакокинетики отличается молекула пантопразола, которая обладает высокой биодоступностью, линейной фармакокинетикой и наибольшей в классе ИПП площадью под фармакологической кривой. Немаловажное значение имеет качество и стоимость препарата, поскольку пациентам с Hp-инфекцией и кислотозависимым заболеванием, как правило, требуется длительный прием ИПП. В качестве оптимального средства можно рассматривать Пульцет® – современный препарат пантопразола европейского качества. По сравнению со стандартными препаратами пантопразола Пульцет отличается содержанием в оболочке таблетки симетикона, способствующего повышению скорости всасывания пантопразола в 2 раза, что позволяет значительно ускорить наступление терапевтического эффекта.

Таким образом, распространенность Hp-инфекции и ее резистентность к антибиотикам в нашей стране остаются неизученными. Предполагают, что Украина относится к регионам с низким уровнем (<15%) резистентности Hp к кларитромицину. Это дает возможность применять стандартную тройную терапию с использованием кларитромицина (Клабел®) в качестве 1-й линии. В случае неэффективности тройной терапии назначают КТВ, схемы с применением фторхинолонов. Среди молекул ИПП предпочтение следует отдавать таковым с оптимальным фармакокинетическим профилем. Препарат пантопразола Пульцет® может быть использован для продолжительной терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе в схемах эрадикации Hp-инфекции.

Подготовила ***Мария Марчук***