

И.В. Маев, д.м.н., профессор, А.А. Самсонов, д.м.н., профессор, Т.И. Коровина, С.А. Караулов, Московский государственный медико-стоматологический университет

Эффективность новой четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии первой линии с включением висмута трикалия дицитрата

На сегодняшний день доказана роль инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в этиопатогенезе ряда распространенных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Эрадикация этого микроорганизма позволяет решить клинические проблемы, ранее считавшиеся труднопреодолимыми: значительно снижается частота рецидивов и осложнений язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), купируются явления хронического воспаления при хроническом гастрите, регрессируют или тормозят развитие атрофия и кишечная метаплазия эпителия слизистой оболочки. У пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, снижается риск развития осложненных и неосложненных язв. У лиц, перенесших хирургическое (субтотальная гастрэктомия) или эндоскопическое лечение неоплазии желудка, уменьшается вероятность метакронного рака данного органа.

На этом фоне главной проблемой выглядит постепенное снижение эффективности антихеликобактерной терапии. В первую очередь это относится к наиболее широко применяемой тройной схеме первой линии, включающей ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин. Уровень эрадикации при ее использовании уже не достигает минимально установленного стандарта 80-90%. По данным ряда клинических исследований, этот показатель составляет менее 70%.

Существует ряд причин, снижающих эффективность стандартной трехкомпонентной схемы: низкая приверженность лечению со стороны пациентов, нежелательные реакции, связанные с лекарственной терапией, особенности фармакодинамики ИПП, высокая бактериальная нагрузка, инфицированность определенными штаммами *H. pylori*, курение. Однако наиболее важным фактором является неуклонный рост уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Этому способствуют назначение неадекватной антихеликобактерной терапии с недостаточной длительностью лечения, неправильной комбинацией и низкими дозами препаратов, бесконтрольное самостоятельное использование больными антибактериальных средств по другим показаниям.

В Европе общий уровень резистентности к кларитромицину к 2009 году составлял 17,6%. В большинстве стран Центральной, Западной и Южной Европы этот показатель уже превышает 20% и лишь в Северной Европе не превышает 10%. В России такая же неблагоприятная ситуация. В 2006 году в Москве и Санкт-Петербурге резистентные штаммы *H. pylori* выявлялись у 19,3 и 28% обследованных соответственно. В 2008-2009 годах в Санкт-Петербурге их доля возросла до 40-66%.

В соответствии с рекомендациями IV Маастрихтского соглашения выбор схемы эрадикационной терапии первой линии должен определяться по уровню резистентности *H. pylori* к кларитромицину. В регионах, где такой уровень не менее 15%, может использоваться стандартная трехкомпонентная терапия с кларитромицином. Возможной альтернативой является классическая четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута.

Если же чувствительность к антибактериальным препаратам у конкретного индивидуума до назначения лечения не определялась, а резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15%, тройную терапию назначать не следует. В этом случае стоит отдать предпочтение квадротерапии на основе висмута трикалия дицитрата.

В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину рекомендованной эмпирической терапией первой линии является четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута. Если препараты висмута недоступны, можно назначить видоизмененный вариант терапии первой линии, так называемую последовательную терапию. Данная схема включает назначение на первые пять дней ИПП и амоксициллина, а на оставшиеся пять дней вместо амоксициллина — кларитромицин и метронидазол/тинидазол.

Наиболее перспективным способом повышения эффективности антихеликобактерной терапии первой линии является добавление к стандартной комбинации ИПП, кларитромицина и амоксициллина висмута трикалия дицитрата. В последнее время появились обнадеживающие данные, свидетельствующие о преодолении резистентности *H. pylori* к кларитромицину при

применении четырехкомпонентной схемы. Ее назначение при 14-дневном режиме лечения позволяет достигнуть эрадикации *H. pylori* у 93,7% пациентов, а при наличии резистентных к кларитромицину штаммов данной бактерии лечение оказывается успешным в 84,6% случаев, что является вполне приемлемым результатом.

Следует отметить, что висмута трикалия дицитрат обладает наиболее выраженными антибактериальными свойствами в отношении инфекции *H. pylori* среди всех препаратов висмута. Он хорошо растворяется в водной среде желудочного сока и способен сохранять высокую активность при любом уровне желудочной секреции. Препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами. Это свойство позволяет уничтожать внутриклеточно расположенные бактерии. Существенным моментом является полное отсутствие штаммов *H. pylori*, резистентных к солям висмута.

Антихеликобактерный эффект висмута трикалия дицитрата связан с целым рядом механизмов: преципитация на мембране вегетативных и кокковых форм *H. pylori*, с последующим нарушением ее проницаемости и гибелью микроорганизма, подавление адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам слизистой оболочки, уменьшение подвижности бактерии в слое желудочной слизи.

Преимущество использования висмута трикалия дицитрата для лечения хеликобактер-ассоциированной патологии связано и с его цитопротективными и противовоспалительными свойствами. Препарат создает на поверхности слизистой оболочки желудка и ДПК пленку, защищающую эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора и потенцирующую процессы репарации в области эрозивно-язвенных дефектов. Показано, что ионы висмута обладают способностью непосредственно стимулировать пролиферацию клеток эпителия.

Продемонстрирован выраженный антиоксидантный эффект висмута трикалия дицитрата, подавляющего перекисное окисление липидов и защищающего ДНК от воздействия активных форм кислорода. На этом фоне может снижаться риск возникновения мутаций в клетках эпителия, инициирующих опухолевый рост.

Висмута трикалия дицитрат стимулирует синтез простагландина E2, что потенцирует секрецию бикарбонатов, улучшает микроциркуляцию, стимулирует ангиогенез, поддерживает реконструкцию внеклеточного матрикса, оказывает противовоспалительное действие. Препарат препятствует деградации слизистого слоя, предохраняет от разрушения и фиксирует в области поврежденной эпидермальной фактор роста, необходимый для полноценной физиологической и репаративной регенерации эпителиоцитов.

Опираясь на приведенные данные, нами было проведено собственное исследование эффективности новой четырехкомпонентной схемы терапии первой линии у пациентов с ЯБ и эрозивным гастритом, ассоциированными с *H. pylori*.

Материалы и методы

В исследование было включено 74 пациента с ЯБ ДПК и эрозивным гастритом, ассоциированными с *H. pylori*. Критериями исключения служили возраст младше 18 лет, ранее проводимая антихеликобактерная терапия, предшествующий прием антибиотиков, ИПП и висмута в течение четырех последних недель, нежелательные реакции на прием препаратов, входящих в схему эрадикации, в анамнезе беременность, лактация, предшествующие оперативные вмешательства на желудке, тяжелые сопутствующие заболевания.

В начале наблюдения все больные проходили комплексное обследование, включавшее подробный сбор жалоб, анамнеза, объективное исследование, традиционные лабораторные тесты. До начала лечения выполнялись эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией и ¹³C-уреазный дыхательный тест. Инфекция *H. pylori* была верифицирована по результатам уреазного дыхательного теста и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка с окраской по Граму.

Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу (основную) было включено 42 человека (20 мужчин и 22 женщины, средний возраст 42,2 года) с неосложненной ЯБ ДПК в фазе обострения и эрозивным гастритом, которые получали модифицированную схему эрадикационной первой линии: эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) 240 мг 2 раза в сутки, амоксициллин (Флемоксин Солютаб) 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии составила 10 дней. Во вторую группу (сравнения) вошло 32 человека (15 мужчин и 17 женщин, средний возраст 39,7 года) с неосложненной ЯБ ДПК в фазе обострения. Пациентам данной группы за семь дней была назначена классическая тройная терапия первой линии: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин (Флемоксин Солютаб) 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Затем до 21-го дня от начала лечения (контрольный срок для оценки эпителизации эрозивно-язвенных дефектов) и в течение последующего времени до контроля эрадикации больные получали только диетотерапию.

Эффективность лечения оценивалась по динамике болевого и диспепсического синдромов, эпителизации эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки и достижению эрадикации инфекции *H. pylori*. Контрольная ЭГДС проводилась на 21-й день наблюдения и по прошествии 28 дней после окончания лечения. Критерием эрадикации служили отрицательные результаты уреазного дыхательного теста и гистологического исследования биоптатов из антрального отдела и тела желудка, которые проводились через четыре недели после последнего дня приема препаратов. Кроме того, регистрировались нежелательные реакции, возникающие на фоне антихеликобактерной терапии. Статистический анализ качественных признаков проводился с помощью Хи-квадрата.

Результаты

Анализ исходных данных обследования выявил, что ведущей жалобой был умеренный или выраженный болевой абдоминальный синдром, который регистрировался у 95,2% пациентов в первой группе и 96,8% во второй. У 73,8 и 78,1% больных первой и второй групп соответственно отмечался комплекс симптомов желудочной диспепсии.

Полный курс антихеликобактерной терапии прошли все пациенты. Ни в одном случае не было зафиксировано нежелательных реакций, повлекших за собой необходимость прекратить лечение. У трех обследованных в первой группе (7,1%) и двух во второй (6,2%) был зарегистрирован умеренный диарейный синдром, который купировался самостоятельно в течение недели после окончания эрадикации.

На фоне терапии болевой синдром в первой группе был купирован у 83,3% пациентов к пятому дню, а у 16,6% — к седьмому дню от начала лечения. Во второй группе боль была купирована к пятому дню лечения в 75% случаев, а у 25% больных она сохранялась до 8-10-го дня от начала

приема препаратов. Явления желудочной диспепсии полностью перестали беспокоить пациентов первой и второй групп к 4-7-му дню лечения соответственно.

К 21-му дню лечения полное рубцевание язв и эпителизация эрозий были зарегистрированы у 100% больных в обеих группах. Следует отметить, что в группе сравнения в 28,1% случаев оставались эндоскопически выявляемые признаки перифокальной гиперемии вокруг послеязвенного рубца, а у двух пациентов (6,2%) — и в антральном отделе желудка. Данные явления у последних двух больных сохранялись и ко времени контроля эрадикации.

Эрадикация *H. pylori* в первой группе была достигнута у 95,2% пациентов, тогда как во второй группе этот показатель был статистически значимо меньшим и составил 71,8% (p<0,039).

Обсуждение

В целом представленные результаты о проценте эрадикации *H. pylori* при применении новой 10-дневной четырехкомпонентной схемы согласуются с имеющимися литературными данными. Так, в исследовании Q. Sun эффект от проведенной 14-дневной квадротерапии составил 93,7%, а от 7-дневной — 80%. По мнению P. Malfertei, добавление висмута трикалия дицитрата к препаратам классической тройной схемы позволяет сохранить высокие показатели эффективности эрадикационной терапии первой линии, преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции нечувствительных к кларитромицину штаммов бактерии, компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с высокой антихеликобактерной активностью.

В России данная четырехкомпонентная схема в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, амоксициллина и кларитромицина уже рекомендована ведущими экспертами в качестве одного из вариантов терапии первой линии при лечении хеликобактериоза. Стоит добавить, что благодаря выраженным цитопротективным и противовоспалительным свойствам висмута она показана не только при эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК, но и при хроническом хеликобактерном гастрите для купирования явлений воспаления и предотвращения прогрессирования атрофии. Висмута трикалия дицитрат предотвращает повреждение эпителиоцитов, а стимуляция клеточного обновления потенциально способствует обратному развитию атрофии, что может служить важнейшей мерой профилактики такого широко распространенного онкологического заболевания, как рак желудка.

Таким образом, включение висмута трикалия дицитрата в состав тройной схемы лечения инфекции *H. pylori* первой линии позволяет успешно купировать клинические проявления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны уже в первую неделю лечения. Использование изученной схемы эрадикационной терапии дает возможность добиться полного заживления эрозивно-язвенных дефектов, а также уменьшить степень воспаления слизистой оболочки желудка и ДПК к 21-му дню от начала лечения. Отмечена статистически значимо более высокая эффективность (95,2% эрадикации) 10-дневной антихеликобактерной терапии в составе висмута трикалия дицитрата, эзомепразола, амоксициллина и кларитромицина по сравнению с классической тройной терапией (71,8% эрадикации) (p<0,039). Видимо, препарат висмута является ключевым компонентом, определяющим успех данной терапевтической схемы, достигаемый благодаря его синергизму с антибиотиками в условиях эффективной кислотной супрессии. Его применение в комбинации с компонентами классической тройной терапии позволяет продолжить использование антибиотиков первой линии, несмотря на постоянный рост числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину.

Список литературы находится в редакции. 3