

Ю.М. Степанов, д.м.н., профессор, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

## Современные пути оптимизации антихеликобактерной терапии

**В развитых странах Европы, США, а также в Австралии и Японии, где с момента открытия этиологической роли *Helicobacter pylori* в развитии кислотозависимых заболеваний систематически внедрялись программы скрининга и эрадикации данной инфекции, отмечены значительные успехи в лечении язвенной болезни и хронических гастритов. Кроме того, впервые за десятилетия в указанных странах наметилась тенденция к снижению заболеваемости раком желудка. Однако эффективность стандартных схем терапии, рекомендуемых Маастрихтскими соглашениями, со временем снижается в связи с ростом устойчивости патогена к антибиотикам, что стимулирует поиск альтернативных подходов. Два перспективных способа повышения результатов эрадикации – оптимизация выбора антисекреторного препарата и применение пробиотиков.**

Открытие *H. pylori* произвело настоящую революцию в гастроэнтерологии, на десятилетия определив стратегии лечения хронического гастрита, язвенной болезни и профилактики рака желудка. В настоящее время не подлежит сомнению, что диагностика и эффективная эрадикация данного патогена при его обнаружении – важные составляющие успеха терапии пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Назначение антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов с невыявленным статусом *H. pylori* не только не эффективно, но в некоторых случаях может причинить вред. Актуален другой вопрос: какие схемы лечения и лекарственные средства обеспечивают на сегодняшний день максимальную эффективность эрадикации *H. pylori* с учетом того, что бактериям свойственно приспосабливаться к изменчивым условиям существования?

Применение классической трехкомпонентной терапии первой линии, включающей ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол, в развитых странах со значительным опытом эрадикации ограничено растущей устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу.

Если в 1995–2000 гг. эффективность тройной схемы достигала 91%, то в 2007–2008 гг. частота эрадикации *H. pylori* снизилась до 70%. Резистентность к кларитромицину в ряде государств достигает 35%. Растущая устойчивость к метронидазолу (до 40% в некоторых странах) имеет меньшее значение в неудачах эрадикации, поскольку преодолевается повышением дозы. Практически не отмечается резистентности *H. pylori* к амоксициллину.

Маастрихтский консенсус IV (2010) больше не рекомендует назначать тройную терапию с ИПП и кларитромицином без индивидуального исследования чувствительности к указанному препарату при известном высоком (более 20%) уровне резистентности к этому антибиотику в регионе. Для таких стран в качестве первой линии терапии рекомендуется квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмут + два антибиотика).

Квадротерапия с висмутом или трехкомпонентная терапия с левофлоксацином рекомендуются Маастрихтским консенсусом в качестве второй линии при неэффективности тройной терапии. При этом эксперты обращают внимание на растущий уровень резистентности к левофлоксацину.

При неэффективности терапии второй линии дальнейшее лечение должно основываться на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, однако в Украине, как и во многих других странах, данная рекомендация не выполняется.

В последние годы были разработаны и испытаны другие альтернативные схемы эрадикации, в основном в государствах, где не зарегистрированы препараты висмута, что делает невозможным широкое использование квадротерапии с висмутом.

Последовательная терапия: ИПП в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг по 2 р/сут в течение 5 дней, затем ИПП + кларитромицин 500 мг + метронидазол 500 мг – все по 2 р/сут в течение следующих 5 дней.

Одновременная терапия: ИПП+ кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг + метронидазол 500 мг – все по 2 р/сут в течение 7–10 дней.

Гибридная терапия: ИПП+ амоксициллин 1000 мг 2 р/сут в течение 7 дней, затем ИПП + кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг + метронидазол 500 мг 2 р/сут в течение следующих 7 дней (всего 14 дней).

При выборе любой из перечисленных схем антихеликобактерной терапии существуют два универсальных пути повышения эффективности: рациональное использование ИПП и дополнительное назначение пробиотиков.

ИПП являются обязательным компонентом любой схемы терапии, что обусловлено синергическим взаимодействием препаратов данной группы и антибиотиков. ИПП оказывают прямое угнетающее действие на жизнедеятельность *H. pylori*, а также создают благоприятные условия для эффективного действия антибиотиков, повышая рН желудка. ИПП не уничтожают бактерию, но подавляют активность уреазы – фермента, который позволяет *H. pylori* контролировать кислотность ее ближайшей среды обитания. Снижение активности уреазы приводит к нарушению жизнедеятельности бактерии и делает ее более чувствительной к действию антибиотиков. При уровне рН >4, обеспечиваемом ИПП, замедляется деградация кларитромицина и амоксициллина, что продлевает действие этих антибиотиков в неблагоприятных условиях. На фоне приема ИПП концентрация антибиотиков в желудке, особенно в желудочной слизи, заметно повышается. В связи с этим в схемах эрадикации целесообразно применение ИПП со стабильным кислотоингибирующим эффектом.

Все ИПП подавляют секрецию хлористоводородной кислоты в желудке посредством единого механизма действия, но отличаются особенностями метаболизма, которые определяют преимущества ряда представителей класса. Левовращающий изомер омепразола – S-омепразол (эзомепразол) – характеризуется самой высокой биодоступностью, поскольку эта молекула в меньшей степени инактивируется при первом прохождении через печень; таким образом, большее количество активного вещества достигает мишеней действия – протонных помп париетальных клеток желудка.

Более высокая эффективность эрадикации *H. pylori* при применении эзомепразола по сравнению с использованием других ИПП (омепразола, лансопризола и пантопризола) доказана в контролируемых исследованиях (A.G. McNicholl et al., 2012).

Новым препаратом эзомепразола европейского производства на украинском рынке является Эзомалокс компании Санофи (Франция). Одна кишечнорастворимая капсула содержит 20 или 40 мг эзомепразола в виде эзомепразола магния дигидрата.

Эзомалокс показан для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), эрадикации *H. pylori* в комбинации с антибактериальными средствами, для терапии и профилактики гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также для лечения синдрома Золлингера-Эллисона.

Доза препарата определяется в зависимости от показаний и тяжести заболевания. При включении в комплексные схемы эрадикации *H. pylori* и для профилактики развития рецидивов пептических язв рекомендуется назначать препарат Эзомалокс по 20 мг 2 р/сут; для симптоматической терапии ГЭРБ без эзофагита, поддерживающей терапии у пациентов с излеченным эзофагитом, а также для профилактики и лечения НПВП-ассоциированных язв – по 20 мг 1 р/сут; для лечения эрозивного рефлюкс-эзофагита – по 40 мг 1 р/сут.

Повышение эффективности антихеликобактерной терапии путем включения в комплексные схемы терапии пробиотических средств является наиболее логичным и перспективным. Назначение пробиотиков позволяет нивелировать проявления кишечного дисбиоза, который может развиваться на фоне приема нескольких антибактериальных препаратов в составе эрадикационных схем. Целесообразность назначения пробиотиков параллельно с курсом эрадикационной терапии с целью уменьшения побочных эффектов впервые отмечена в Маастрихтском консенсусе IV (2010). Сегодня этот подход активно используется и в Украине.



Ю.М. Степанов

В исследованиях последних лет доказано, что некоторые пробиотики обладают иммуномодулирующими свойствами. Нормальная микрофлора кишечника способна воздействовать на дифференцировку Т-хелперов и таким образом влиять на соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. S. Roos и C. Johnson (2003) показали, что некоторые штаммы лактобактерий характеризуются кислотостойкостью и антагонизмом к *H. pylori* in vitro и in vivo.

Работы известного исследователя кишечной микрофлоры профессора Антонио Гасбаррини (Италия) и других авторов обосновывают целесообразность применения пробиотического препарата Энтерожермина на фоне проведения антихеликобактерной терапии и после ее завершения. Препарат Энтерожермина содержит споры четырех полирезистентных штаммов *Vacillus clausii*, которые устойчивы к кислой среде желудка, а при прорастании в благоприятных условиях тонкой кишки превращаются в активно делящиеся вегетативные формы. *V. clausii* обеспечивают двойной пробиотический эффект – угнетение патогенной и условно-патогенной флоры и восстановление нормальной микрофлоры кишечника.

*V. clausii* устойчивы к действию некоторых антибиотиков, в том числе тех, которые применяются в схемах антихеликобактерной терапии. Антагонизм вегетативных форм *V. clausii* к патогенным бактериям обеспечивается синтезом около 200 антибактериальных веществ, ферментов и витаминов. Например, *V. clausii* продуцируют лантибиотик типа клаузин. Лантибиотики – это класс бактерицидов, которые взаимодействуют с промежуточным липидным соединением в биосинтезе полимеров стенок бактериальных клеток. Нарушение синтеза приводит к образованию пор в цитоплазматической мембране, что делает патогенную бактерию уязвимой и ускоряет ее гибель.

Полезные эффекты пробиотика Энтерожермина в дополнение к схемам эрадикации *H. pylori* подтверждены результатами зарубежных и отечественных клинических исследований. В рандомизированном двойном слепом исследовании E.C. Nista и M. Candelli (2004) при применении препарата Энтерожермина в течение 14 дней параллельно с трехкомпонентной антихеликобактерной терапией, а затем еще в течение 1 нед у пациентов отмечались более низкая частота побочных эффектов и лучшая переносимость лечения по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе.

В исследовании Г.Д. Фадеевко и соавт. (2009) препарат Энтерожермина назначали в течение 21 дня от момента начала тройной антихеликобактерной терапии длительностью 7 дней пациентам с неосложненными хеликобактер-ассоциированными язвами двенадцатиперстной кишки. Дополнительное назначение пробиотика достоверно ускорило купирование симптомов диспепсии и способствовало восстановлению качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки, что подтверждалось бактериологическим исследованием кала до и после терапии. На момент окончания исследования у 70,9% пациентов, получавших препарат Энтерожермина, была отмечена редукция начальных нарушений микробиоценоза с восстановлением кишечной микрофлоры.

Частота успешной эрадикации *H. pylori* в результате 7-дневной тройной терапии (рабепразол + кларитромицин + амоксициллин) в группе применения препарата Энтерожермина составила 90,3%, в контрольной группе – 88,4%.

Пробиотическая терапия хорошо переносилась пациентами и не вызывала побочных эффектов. На основании результатов исследования рекомендовано применять препарат Энтерожермина при проведении эрадикационной терапии с целью профилактики антибиотикоассоциированных нарушений кишечной микрофлоры.

Таким образом, современные препараты ИПП и пробиотики позволяют оптимизировать схемы антихеликобактерной терапии для повышения ее переносимости и результативности.

3