

# Современная антихеликобактерная терапия: успехи и пути преодоления неудач

По материалам II научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новые технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии», 19-20 июня, г. Днепрпетровск

По оценкам экспертов около половины населения мира (3 млрд человек) инфицировано *Helicobacter pylori*: 20-50% в индустриальных странах и 80% – в развивающихся (D.A. Peura, 2010; A.C. Ford, A.T. Axon, 2010). Эрадикационной терапии посвящено 120 метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), из них более 25 – оценке эффективности схем первой линии. Согласно их результатам эффективность стандартной тройной схемы (ингибитор протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин/или метронидазол) на сегодня составляет 60% против 90% в середине 90-х годов XX века (M. Gasparetto, 2012; D.X. Graham, 2010), что стимулирует поиск альтернативных схем и возможностей усиления антихеликобактерной терапии. Лекцию по данной проблеме прочел заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник.

Неэффективность эрадикационной терапии детерминирована тремя группами факторов:

1. Со стороны микроорганизма *H. pylori*: резистентность к антибактериальным средствам, переход спиралевидных форм бактерий в кокковые, высокая бактериальная нагрузка, вирулентность штамма.

2. Со стороны пациента: низкий compliance, гиперсекреция кислоты в желудке, полиморфизм генов CYP2C19, MDR1, IL-1 $\beta$ , курение, избыточная масса тела, сахарный диабет.

3. Со стороны врача: некорректное назначение эрадикационной терапии, использование некачественных генериков.

Все перечисленные факторы и существующие способы их преодоления были рассмотрены лектором более подробно.

Некоторые особенности течения инфекции *H. pylori* обусловлены генотипом бактерий. Штаммы *H. pylori* CagA+ и VacA s1m1 более активно делятся, а следовательно, более восприимчивы к антибиотикам, чем CagA- и VacA s2m2 (L.I. van Doorn, 2000; V. de Francesco et al., 2004).

Кокки – естественная форма, в которую переходят спиралевидные бактерии *H. pylori* в неблагоприятных условиях (рН, температура), а также при нерациональной антибактериальной терапии. Кокки утрачивают способность к делению, но хорошо сохраняются в кишечнике и внешней среде и не восприимчивы к антибиотикам. Реактивация в желудке происходит при наступлении благоприятных условий и снова приводит к колонизации слизистой оболочки (I. Kurters et al., 1997).

Со стороны пациента при точном соблюдении назначений врача эффективность эрадикации достигает 96%, а при низком compliance – 69% (D.Y. Graham, 1992).

Скорость метаболизма, время нахождения в плазме крови и соответственно эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП) детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего CYP2C19 – фермент системы цитохрома P450 в печени. Выделены три фенотипические группы: быстрые (гомозиготы), промежуточные (гетерозиготы) и медленные (мутации в обоих аллелях) метаболитаторы ИПП. Эффективность эрадикации у быстрых метаболитаторов снижается до 70,9% вследствие короткого времени полужизни препарата в плазме крови; у промежуточных метаболитаторов этот показатель составляет 82,7%, а у медленных – 88,9% (S. Padol et al., 2006). Для быстрых метаболитаторов характерны недостаточный антисекреторный эффект ИПП, сохранение болевого абдоминального синдрома на 3-4-е сутки от начала приема препарата, медленная эндоскопическая динамика (Маев И.В. и соавт., 2013).

На абсорбцию лекарств в желудочно-кишечном тракте также влияет полиспецифичный АТФ-зависимый эффлюксный транспортер – Р-гликопротеин. Он обеспечивает эффлюкс (выкачивание) ксенобиотиков из цитозоля через цитоплазматическую

мембрану в межклеточное пространство.

ИПП также являются субстратом для Р-гликопротеина. Полиморфизм гена MDR1 (ABCB1) определяет экспрессию и функциональную активность Р-гликопротеина. Выделяют три генотипа MDR1 3435 по уровню экспрессии Р-гликопротеина: С/Т и С/С – высокий и умеренный, которые снижают эффективность ИПП, Т/Т – низкий, который определяет высокий уровень абсорбции лекарства и его поступления в системный кровоток (W. Siegmund et al., 2002).

Ген, кодирующий IL-1 $\beta$ , определяет прямое ингибирование соляной кислоты – через особые рецепторы IL-1 $\beta$  на париетальных клетках. У пациентов с генотипами IL-1 $\beta$ -511 С/Т и Т/Т эффективность эрадикации составляет 87,2% против 77,4% у лиц с генотипом С/С (E. Saperas et al., 1992, 1993).

Курение влияет на доставку антибиотика в слизистую оболочку за счет снижения желудочного кровотока и секреции слизи, изменяет активность CYP2C19 и фармакокинетику ИПП, а также нарушает активность и стабильность антибиотиков за счет стимулирования секреции соляной кислоты. У курящих пациентов эффективность эрадикации уменьшается на 8,4% по сравнению с некурящими (T. Suzuki et al., 2006).

Избыточная масса жировой ткани у лиц с ожирением увеличивает объем распределения лекарств, снижает их эффективность. Эффективность эрадикации при ожирении составляет 55% по сравнению с 85,4% у лиц с индексом массы тела <25 кг/м<sup>2</sup> (L.S. Goodman et al., 2011; M.P. Pai et al., 2007).

Сахарный диабет 1 и 2 типов снижает эффективность эрадикации на 30%, что обусловлено развитием диабетической ангиопатии слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и нарушением абсорбции антибиотиков. Кроме того, больные сахарным диабетом склонны к бактериальным инфекциям и чаще принимают антибиотики, что способствует формированию резистентности к ним *H. pylori*.

Определенный процент неудач эрадикационной терапии связан с ошибками врачей. Например, по данным российских авторов, диагностика инфекции *H. pylori* до назначения лечения проводится лишь в 22,5% случаев, контроль эффективности эрадикации – в 6,7%, неправильные схемы, неадекватные дозы и назначение препаратов без доказанной эффективности становятся причиной неполной эрадикации в 81% случаев (Л.С. Стречунский, В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и соавт., 2005).

Однако самой серьезной проблемой остается растущая резистентность *H. pylori* к антибактериальным компонентам эрадикационной терапии. Резистентность обусловлена точечными мутациями, которые делают механизмы действия антибиотиков неэффективными, чему способствует бесконтрольный и необоснованный прием препаратов данной группы.

Показатели резистентности в Европе, по данным анализа исследований с участием 1893 взрослых и 311 детей (A.C. Marin, 2013; F. Megraud, 2013), самые высокие к метронидазолу (34,9% взрослых, 25,7% детей) и кларитромицину (17,5% взрослых, 31,8% детей). Также обращает на себя внимание растущая резистентность к левофлоксацину: 14,1 и 2,5% соответственно.

В исследовании G. Florini и соавт. (2013) проводили культурально обоснованный выбор терапии пациентов, которые не ответили на предыдущее лечение инфекции *H. pylori*. При выявлении резистентности к кларитромицину и метронидазолу или к одному из этих препаратов назначались схемы с левофлоксацином и амоксициллином. При резистентности к левофлоксацину, кларитромицину и метронидазолу назначались схемы с рифабутиним и амоксициллином. Показатели эффективности эрадикации при таком подходе составили от 86 до 100%.

Согласно рекомендаций Маастрихта IV, квадротерапия с препаратом коллоидного висмута (ИПП + висмут + 2 антибиотика) считается идеальной заменой стандартной тройной терапии. В проспективном исследовании X. Liang и соавт. (2013) у пациентов с неудачей предыдущего лечения кларитромицином, метронидазолом и фторхинолонами эффективность висмутосодержащих схем квадротерапии составила от 83,8% (с амоксициллином и тетрациклином) до 95,2% (с амоксициллином и фуразолидоном).

В связи со снижением эффективности стандартной тройной схемы, а также недоступностью препаратов висмута и тетрациклина в некоторых европейских странах были разработаны альтернативные схемы эрадикации. Большие надежды возлагались на последовательную терапию: амоксициллин 1000 мг + ИПП в стандартной дозе по 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем кларитромицин 500 мг + тинидазол 250 мг + ИПП в стандартной дозе – все по 2 раза в сутки в течение следующих 5 дней. По данным метаанализа 10 РКИ, проведенных в Италии, эффективность эрадикации у нелеченных пациентов при последовательной терапии превышает 90% по сравнению с 77% при стандартной тройной терапии (Nadim S. Jafri et al., 2008). Метаанализ L. Gatta и соавт., опубликованный в 2013 г., дал более низкие средние показатели эффективности лечения: 84% (95% доверительный интервал 82,1-86,4), и показал, что 10-дневная последовательная терапия эффективнее 7-дневной тройной терапии, умеренно эффективнее 10-дневной тройной терапии и не эффективнее 14-дневной тройной терапии.

Альтернативной схемой является одно-временная (сопутствующая) терапия: амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг + тинидазол 250 мг или метронидазол 250 мг + омепразол 40 мг – все по 2 раза в сутки во время завтрака и ужина в течение 10-14 дней.



И.Н. Скрыпник

Европейской группой по изучению *Helicobacter* (2013) предложена гибридная терапия, которая, однако, не вошла в Маастрихтский консенсус IV: амоксициллин 1000 мг + омепразол 40 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем амоксициллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг и тинидазол 250 мг или метронидазол 250 мг 2 раза в сутки в течение следующих 7 дней (всего 14 дней).

Существуют разные способы повышения эффективности эрадикации. Повышение дозы ИПП усиливает эффекты амоксициллина и кларитромицина, предотвращает развитие резистентных штаммов *H. pylori*, позволяет преодолеть фенотип быстрых метаболитаторов с высокой активностью фермента CYP2C19.

Продление эрадикационной терапии до 14 дней повышает эффективность при резистентности к кларитромицину или метронидазолу в схемах ступенчатой, сопутствующей терапии, а также при использовании схем с препаратом висмута (C.O. Salazar, 2013; J.M. Liou, 2013; J. Molina-Infante, 2013).

Еще одна возможность оптимизации эрадикационной терапии заключается в правильном выборе ИПП. Все ИПП подавляют секрецию соляной кислоты париетальными клетками посредством блокирования работы H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы (протонной помпы), но механизм связывания с ферментом различается. Омепразол, лансопразол и рабепразол образуют обратимую связь с цистеином в положении 813, и только пантопразол дополнительно связывается биологически необратимо с цистеином в положении 822. Поэтому для восстановления 50% секреции HCl после действия омепразола, эзомепразола, лансопразола и рабепразола восстановление H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы происходит в течение 28 ч, а после действия пантопразола – 46 ч (M. Katashima, 2003; G. Sachs, 2004). Более выраженный и длительный кислотоингибирующий эффект пантопразола создает условия для эффективного действия других компонентов эрадикационной терапии.

В заключение лектор суммировал современные возможности повышения эффективности антихеликобактерной терапии:

- лечение с использованием схем эрадикации первой линии целесообразно продлевать до 10-14 дней;
- для уменьшения выраженности побочных эффектов целесообразно комбинировать антихеликобактерную терапию с пре- и пробиотиками;
- в качестве терапии второй линии следует использовать тройную терапию ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (эффективность – 85-90%) или последовательную терапию (эффективность >90%);
- для культурально обоснованного выбора терапии целесообразно шире внедрять методы определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам (бактериологические и молекулярные);
- важным является выбор ИПП для использования в схемах антихеликобактерной терапии и после эрадикации с позиций высокой эффективности и безопасности.

Подготовил Дмитрий Молчанов

