

Современные подходы к эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*: здоровый консерватизм и необходимые новшества

Как известно, инфекция *Helicobacter pylori*, распространенность которой в популяции оценивается в 50%, является доказанным причинным фактором хронического гастрита, пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, рака и MALT-лимфомы желудка, а также ряда экстрагастральных расстройств. При всех перечисленных заболеваниях показана эрадикация *H. pylori*. В то же время в связи с безрецептурной доступностью мощных антисекреторных препаратов в общественном мнении сформировался стереотип эффективного самолечения изжоги, гастрита и даже язвенной болезни. Об опасностях такого подхода и оптимальных схемах антихеликобактерной терапии мы беседовали с известным украинским экспертом в области кислотозависимых заболеваний и инфекции *H. pylori* – доктором медицинских наук, профессором кафедры внутренней медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Сергеем Михайловичем Ткачом.

? **Насколько актуальна сегодня проблема самолечения кислотозависимых заболеваний и бесконтрольного приема антисекреторных средств?**

— Основным методом консервативного лечения кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), к наиболее частым и значимым из которых относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, а также пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, является прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) — наиболее мощных на сегодня кислотоингибирующих средств. За время своего 25-летнего клинического применения ИПП зарекомендовали себя как высокоэффективные и достаточно безопасные препараты, в связи с чем некоторые ИПП в развитых странах уже давно перешли в разряд безрецептурных средств. ИПП чрезвычайно популярны среди больных с КЗЗ, потому что оказывают быстрый симптоматический эффект, а также способствуют заживлению язв. К сожалению, есть и другая сторона медали. Так, согласно проведенному в 2009 г. исследованию, около 2/3 людей, принимающих ИПП, не имеют верифицированных и рекомендуемых показаний к их назначению, что потенциально угрожает развитием лекарственной зависимости от них вследствие развивающейся рикшетной кислотной гиперсекреции.

Кроме того, как и любые другие фармакологические агенты, ИПП обладают определенным потенциалом других побочных эффектов, частота которых хоть и невысока, но повышается по мере удлинения сроков лечения. Большинство побочных эффектов ИПП являются результатом прямого и сильного подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, развития гипохлоргидрии и/или рефлекторной гипергастринемии. К ним относятся нарушения всасывания железа, кальция, магния и витамина В₁₂, повышение риска пневмоний, кишечных инфекций, остеопороза и переломов костей, развития опухолей и интерстициального нефрита. Реже отмечаются идиосинкразия, иммуносупрессия, нежелательные взаимодействия, связанные с различным метаболизмом ИПП в системе печеночного цитохрома Р450. Все возможные побочные эффекты ИПП наблюдаются в основном при их длительном применении и/или высоких дозах.

Потенциал побочных эффектов ИПП важен не только потому, что они чрезвычайно широко применяются в клинической практике, но и потому, что на рынок выходят новые препараты с более сильным кислотоингибирующим эффектом и большей продолжительностью действия, что может способствовать повышению частоты побочных эффектов.

? **Кому показана эрадикация *H. pylori*?**

— Показания для эрадикации *H. pylori* в последнее время расширились в связи

с новыми доказательствами этиологической роли этого патогена. Маастрихтский консенсус IV (2010), который является основным рекомендательным документом по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* в Европе, регламентирует проведение эрадикации у пациентов с дуоденальными язвами и язвой желудка, атрофией и кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка, MALT-лимфомой желудка, функциональной диспепсией, неуточненной диспепсией (в регионах с распространенностью *H. pylori* в популяции >20%), а также у пациентов, которым предстоит резекция по поводу рака желудка, и которые имеют родственников первой линии с раком желудка. Кроме того, эрадикация показана при планированном длительном приеме ацетилсалициловой кислоты/НПВП/коксибов, ГЭРБ (при длительном применении ИПП), необъяснимой железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.

? **Какой должна быть оптимальная эрадикационная терапия?**

— В связи со все возрастающей резистентностью *H. pylori* к антибиотикам режимы эрадикационного лечения *H. pylori* постоянно меняются и совершенствуются. В настоящее время выделяют три основных вида антихеликобактерного лечения — эмпирическую терапию, индивидуализированную терапию и эмпирическую терапию спасения.

Эмпирическая терапия, назначаемая как терапия первой или второй линии без определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, включает стандартную тройную терапию, последовательную терапию, сопутствующую терапию, последовательно-сопутствующую терапию и висмутосодержащую квадротерапию.

Стандартная тройная терапия на основе кларитромицина по-прежнему остается наиболее широко применяемой в Европе и США первой линией терапии, хотя ее эффективность во многих странах постоянно снижается. В связи с этим Маастрихтский консенсус IV категорически рекомендует выбор первой линии лечения проводить на основе известной в стране (регионе) кларитромицинрезистентности. В частности, если резистентность к кларитромицину в данном регионе не превышает 15%, то, как и прежде, в качестве первой линии лечения рекомендуется назначать стандартную тройную терапию даже без предварительного определения чувствительности, при этом дозы для всех препаратов остаются прежними (класс рекомендации А, уровень доказательств Ia).

Если резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15-20%, а чувствительность к антибактериальным препаратам у конкретного индивидуума до лечения не определялась, то в таких случаях Маастрихтский консенсус IV вместо стандартной тройной терапии в качестве

первой линии лечения рекомендует либо классическую 4-компонентную висмутосодержащую терапию (в течение 10-14 дней), либо последовательную терапию, либо сопутствующую квадротерапию (А, Ia).

Последовательная терапия состоит из двух периодов: применение ИПП + амоксициллин в течение 5 дней, а затем ИПП + кларитромицин и метронидазол (или тинидазол) в течение последующих 5 дней. При применении сопутствующей терапии все четыре препарата применяют на протяжении всего курса терапии, и поэтому такая схема является более простой, так как она не требует изменения количества или типа препаратов в середине лечения. Обе эти схемы в основном являются эффективными, за исключением некоторых регионов с высокой распространенностью (≥20-30%) резистентности к кларитромицину или двойной резистентности — к кларитромицину и метронидазолу. При применении обеих схем уровень эрадикации достигает 90-94%, хотя ни одна из этих схем до сих пор не оптимизирована, например в отношении дозировки или длительности.

Альтернативу представляют **4-компонентные висмутосодержащие схемы**. Уместно напомнить, что первая успешная схема эрадикации с эффективностью не менее 90% состояла именно из висмута, тетрациклина и метронидазола, применяемых в течение 14 дней. Усиленной версией этого лечения явилась висмутосодержащая квадротерапия, в которую был добавлен ИПП, а суточная доза метронидазола увеличена до 1500 мг. Именно эта схема позволила в значительной степени преодолеть резистентность к метронидазолу. В США успешность данной схемы терапии при инфицировании штаммами *H. pylori*, резистентными к метронидазолу, составила 90%, а в Европе — 90,5%.

Во время первоначальной оценки висмутосодержащей квадротерапии было показано, что в случае резистентности к метронидазолу большое значение имеет как доза, так и длительность приема висмута, особенно в регионах с распространенной резистентностью к метронидазолу. Однако во многих исследованиях использовались субоптимальные дозы и длительность терапии, поэтому результаты оказались неубедительными. В настоящее время в США и в Европе получила одобрение схема терапии, включающая прием 4 раза в сутки трех капсул: висмута субцитрата (420 мг), метронидазола (375 мг) и тетрациклина (375 мг), плюс омепразол по 20 мг 2 раза в сутки. Использование такой комбинации в течение 10 дней, как было показано в исследовании с участием 100 пациентов, обеспечивает частоту эрадикации >90%.

Метаанализы и практический опыт показали, что большинство побочных эффектов, связанных с висмутосодержащей квадротерапией, незначительны и не приводят к прекращению терапии.



С.М. Ткач

В качестве второй линии лечения Маастрихтский консенсус IV (2010) рекомендует проводить либо классическую квадротерапию (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмут) в течение 10 дней, либо тройную терапию с левофloxацином в течение 10 дней (А, Ia), при этом необходимо учитывать быстро растущую резистентность к левофloxацину (В, 2в). После неудачи второй линии дальнейшее лечение рекомендуется осуществлять только после индивидуального определения чувствительности при любой возможности ее проведения (А, Ic) либо применять эмпирическую терапию спасения.

Индивидуализированная терапия заключается в назначении эрадикационной терапии на основе определения индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам — обычно к кларитромицину и левофloxацину. Выделяют два вида индивидуализированной терапии — тройную терапию при известной чувствительности *H. pylori* к кларитромицину и терапию фторхинолонами при известной чувствительности *H. pylori* к фторхинолонам.

Эмпирическая терапия спасения — это альтернатива индивидуализированной терапии, применяющаяся после нескольких (минимум двух) неудачных попыток лечения с использованием разных схем. При отсутствии возможности исследования антимикробной чувствительности еще несколько лет назад основными видами терапии спасения была терапия с включением левофloxацина, рифабутина или фуразолидона. В настоящее время левофloxацинсодержащая схема уже не рассматривается как терапия спасения, поскольку часто используется как вторая линия терапии. В качестве основных вариантов терапии спасения в настоящее время рассматриваются двойная терапия с ИПП в высоких дозах (например, омепразол 40 мг + амоксициллин 500 мг — все 4 раза в сутки с приблизительным интервалом 6 ч в течение 14 дней) и рифабутинсодержащая тройная терапия (рифабутин 150 мг, амоксициллин 1 г и ИПП — все два раза в сутки в течение 14 дней).

? **Существуют ли альтернативные пути повышения эффективности эрадикационной терапии в условиях растущей антибиотикорезистентности?**

— Первым методом повышения эффективности эрадикации в условиях все возрастающей антибиотикорезистентности была и остается квадротерапия на основе препаратов висмута, к которому резистентность у *H. pylori* не развивается вовсе. Квадротерапия на основе препаратов висмута на протяжении всей истории эрадикационной терапии демонстрирует постоянно стабильные результаты (уровень 90%) и в настоящее время в связи с резко возросшей кларитромицинрезистентностью переживает свой яркий ренессанс.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



ЕТКИ

зв и эрозий^{3,4}

Московское соглашение).

ходжения вибрионика. Астеллас Фарма
Висмуту субцитрат. Код АТС А02В Х05. У
ходить до накопления эпидермального
вини надходить у кров та екскретується
ичинені *Helicobacter pylori* (у складі схем
ава недостатність. Спосіб застосування
тлі віком від 4 до 8 років призначати
парати, які містять висмут. При наявності
її помпи (омеппразолом, ланзапразолом,
таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до
ку травного тракту: нудота, блювання,
твердження МОЗ України (UA/4355/01/01

UA/4355/01/01 ОТ 28.10.2013