

Антихеликобактерная терапия: современные проблемы и тенденции

По материалам VIII Украинской гастроэнтерологической недели
(24-25 сентября, г. Днепрпетровск)

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* является этиотропной терапией хронических гастритов, пептических язв, а также частью стратегии профилактики рака желудка, ведения пациентов с функциональной диспепсией. Однако со временем эффективность классических схем антихеликобактерной терапии снижается, что связано в основном с ростом антибиотикорезистентности возбудителя. В ближайшее время не предвидится появления принципиально новых антибиотиков, поэтому актуален поиск способов повышения эффективности стандартных схем антихеликобактерной терапии. Данной проблеме посвятила лекцию директор ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Галина Дмитриевна Фадеенко.



Г.Д. Фадеенко

— В настоящее время не подлежит сомнению этиологическая роль инфекции *H. pylori* при заболеваниях гастродуоденальной зоны и некоторых формах рака. Перечень строгих показаний к эрадикации согласно последним Маастрихтским консенсусам (III – 2005 г. и IV – 2010 г.) включает следующие состояния:

— пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
— MALT-лимфома желудка;
— атрофический гастрит;
— состояние после резекции желудка по поводу рака;
— наличие близких родственников, которые страдали раком желудка.

Рекомендуется эрадикация *H. pylori* в следующих ситуациях:

— при функциональной диспепсии (стратегия «выявляй и лечи»);

— у пациентов, у которых планируется длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты;

— у пациентов, у которых планируется длительный прием ингибиторов протонной помпы (например, для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни);

— при необъяснимой железодефицитной анемии;

— при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре;

— при дефиците витамина B₁₂.

Схемы первой линии антихеликобактерной терапии со времени издания Маастрихтского консенсуса III не изменились, но их эффективность заметно снизилась, что стимулирует поиск альтернативных схем и дополнительных способов усиления антибактериального эффекта препаратов.

По данным метаанализов эффективности антихеликобактерной терапии в Европе (L. Fischbach et al., 2007; F. Megraud, 2009), частота успешной эрадикации при назначении стандартной тройной схемы (ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол) снизилась до 70%, что значительно ниже допустимого уровня 85%. Основная часть неудач терапии связана с растущей устойчивостью *H. pylori* к антибиотикам. Самые высокие показатели резистентности в Европе к метронидазолу (в среднем 34,19%) и кларитромицину (17,09%). Также обращает на себя внимание растущая резистентность к левофлоксацину, который применяется в схемах второй линии – 14,62%.

В Украине эта проблема в масштабах страны не изучалась, но можно предположить, что уровни резистентности в западных областях приближаются к таковым в ближайших европейских странах (Польша, Венгрия с кларитромицинрезистентностью 16 и 33% соответственно – по данным 2009 г.), а в восточных регионах распространенность устойчивых штаммов ближе к показателям Российской Федерации (кларитромицинрезистентность в среднем 8-10%, Москва – 19,3%).

Другая частая причина неудачной эрадикации – нарушения комплайенса, которые могут быть вызваны рядом факторов:

— побочными эффектами препаратов;

— увеличением длительности терапии (пациенты могут досрочно прекращать прием препаратов после уменьшения симптомов);

— сложностью схемы (нарушения режима приема препаратов делают невозможным поддержание терапевтических концентраций в течение суток, создают условия для выживания бактерий и селекции антибиотикорезистентных штаммов).

В Маастрихтском консенсусе IV предлагается три пути повышения эффективности стандартных схем:

1) применение двойных доз ИПП (рекомендация класса А, повышает частоту эрадикации на 6-10%);

2) увеличение длительности терапии до 10-14 дней (рекомендация класса А, повышает частоту эрадикации на 5%);

3) дополнительное применение пробиотиков для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов антихеликобактерной терапии (рекомендация класса D).

Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация (WGO) рекомендует в качестве адьювантной терапии, направленной на эрадикацию *H. pylori*, пробиотики на основе штаммов *L. rhamnosus GG*, *Bacillus clausii*, *L. reuteri* и некоторые другие. Есть данные о том, что некоторые пробиотики могут угнетать рост *H. pylori*, но сравнение эффективности разных штаммов не проводилось. Метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований демонстрирует, что добавление *S. boulardii* к стандартным схемам антихеликобактерной терапии не только уменьшает частоту побочных эффектов, но и повышает эффективность эрадикации на 13% (P. Malferteiner et al., 2012). Для объективной оценки отдаленного влияния пробиотиков на течение заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, необходимы дальнейшие исследования.

В последних Маастрихтских консенсусах указан еще один путь повышения эффективности эрадикации, который применим для стран с любым уровнем резистентности возбудителя к кларитромицину. Это использование в качестве первой линии квадротерапии с препаратами висмута. Висмутосодержащая квадротерапия (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин в течение 10-14 дней) в настоящее время считается идеальной заменой стандартной тройной терапии. Согласно Маастрихтскому консенсусу IV квадротерапия с висмутом рекомендуется как терапия первой линии для регионов с уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину, превышающей 15-20%, а также остается альтернативой тройной схеме в первой линии для стран с кларитромицин-резистентностью <20%.

Классическая квадротерапия длительностью 14 дней у пациентов, у которых ранее не проводилась эрадикация, эффективна в 97,1% случаев (С.О. Salazar et al., 2012). А добавление висмута к стандартной тройной схеме повышает уровень эрадикации на 8-14% (F.H. Mu et al., 2007; M.R. Ghadir et al., 2011; H. Fakheri et al., 2012; C.H. Cuo et al., 2013).

В исследовании Q. Sun и соавт. (2010) сравнивалась эффективность стандартной тройной схемы (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) и такой же терапии, но с добавлением висмута трикалия дицитрата в дозе 480 мг, длительностью 7 или 14 дней. Эрадикация была достигнута в 73, 80 и 93,7% случаев соответственно. В подгруппе пациентов с кларитромицинрезистентными штаммами *H. pylori* показатель успешной эрадикации при использовании висмута в составе двухнедельной терапии составил 84,6%.

По мнению эксперта в области инфекции *H. pylori* и одного из авторов Маастрихтских консенсусов – профессора Питера Малфертайнера (Германия), результаты этих исследований подтверждают возможность висмута трикалия дицитрата преодолевать кларитромицинрезистентность у больных, инфицированных устойчивыми штаммами *H. pylori*, без необходимости предварительно исследовать чувствительность к антибиотикам (что особенно актуально для Украины). Висмута трикалия дицитрат является ключевым компонентом схемы, который делает стандартную тройную терапию более эффективной (P. Malferteiner, 2010).

Мы провели собственное исследование по оценке эффективности висмута трикалия дицитрата отечественного производства (препарата Гастро-Норм корпорации «Артериум») в схеме антихеликобактерной терапии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью. В исследование включили 60 больных: 18 с язвами желудка и 42 с язвами двенадцатиперстной кишки. Пациентов разделили на равные группы по 30 человек с пропорциональным распределением нозологических форм. В первой группе для эрадикации применяли стандартную тройную схему (ИПП в стандартной дозе + амоксициллин + кларитромицин) с дополнительным назначением препарата Гастро-Норм длительностью 14 дней. Пациенты второй группы получали аналогичную терапию, но с оригинальным препаратом висмута трикалия дицитрата (висмута субцитрата).

Степень обсеменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки *H. pylori* оценивали методом уреазного теста, инфекцию дополнительно подтверждали анализом кала на антиген *H. pylori*. Перечисленные тесты, а также общеклиническое обследование и видеоэзофагогастродуоденоскопию (ВЭГДС) выполняли до лечения и на 35-й день после окончания курса антихеликобактерной терапии. Опрос и физикальное обследование пациентов проводили еженедельно.

Наличие инфекции *H. pylori* было подтверждено у 100% пациентов до начала терапии. Группы 1 и 2 были сопоставимы не только по возрасту и гендерному составу пациентов, но и по характеристикам язвенных дефектов – средней глубине и среднему диаметру язв по данным ВЭГДС.

Анализ динамики болевого синдрома показал, что оба варианта терапии обеспечивали купирование спонтанной и палпаторной боли в сопоставимые сроки:

в среднем 5 дней без достоверных различий между группами. Длительное сохранение болевого синдрома отмечалось у 26,6% пациентов, получавших терапию с использованием препарата Гастро-Норм, и у 23,3% больных в группе референтного препарата висмута. Диспепсические симптомы к седьмому дню терапии регрессировали у 82,1% пациентов группы Гастро-Норм и у 82,8% в референтной группе (различия не достоверны). Рубцевание язвенных дефектов по данным эндоскопии на 35-й день исследования отмечалось у всех пациентов референтной группы. Заживление язв двенадцатиперстной кишки опережало заживление язв желудка. Морфологическое исследование биоптатов показало сопоставимое качество регенерации клеточного эпителия при регрессе воспалительной инфильтрации в обеих группах.

Эффективность эрадикации в группах Гастро-Норма и референтного препарата висмута составила 90 и 93,3% соответственно по данным уреазного теста, 86,7 и 90% соответственно по данным антигенного стул-теста без достоверности различий.

Препараты висмута в схемах двухнедельной антихеликобактерной терапии вызвали схожие профили побочных эффектов с преобладанием в обеих группах жалоб на изменения стула (около 20% пациентов), боли по ходу кишечника (10-13%) и метеоризма (10-16%), но эти явления не приводили к отмене терапии. В целом все больные положительно оценили терапию, отмечена высокая приверженность.

По результатам исследования, стандартная тройная терапия, дополненная препаратами висмута, у пациентов с хеликобактер-ассоциированными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки оценена как эффективная и безопасная. Препарат Гастро-Норм в составе терапии обеспечил уровень эрадикации, положительную клиническую и эндоскопическую динамику сопоставимые с результатами в группе референтного висмута трикалия дицитрата.

Таким образом, в настоящее время существует множество способов оптимизации антихеликобактерной терапии, актуальных для Украины:

- соблюдение отечественных рекомендаций, которые разработаны в соответствии с положениями Маастрихтского консенсуса IV (2010):

- применение двойных доз ИПП при повторном лечении;

- увеличение продолжительности лечения до 14 дней;

- одновременное назначение пробиотиков;

- включение висмута трикалия дицитрата (висмута субцитрата) в стандартную схему тройной терапии первой линии;

- индивидуальный подход к назначению схем лечения с учетом анамнеза применения антибиотиков;

- контроль комплайенса.

Подготовил Дмитрий Молчанов

