

УДК:616.33:579.842.1/.2:616-08

Оптимизация терапевтических стратегий лечения инфекции *Helicobacter pylori* на современном этапе

С.М. Ткач, И.Л. Кляритская, А.П. Балабанцева

Кафедра терапии и семейной медицины Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского

Ключевые слова: *H. pylori*, неудачная эрадикация, приверженность терапии

Клиническое значение *H. pylori* в 2009 году. Как и в предыдущие два десятилетия, инфекция *Helicobacter pylori* остается важной темой клинических исследований и в 2009 году. Распространенность *H. pylori* по всему миру до сих пор равна приблизительно 50%, с наиболее высоким уровнем в развивающихся странах (80-90%) и более низким уровнем в Западной Европе (30-50%), Северной Америке (30-40%) и Австралии (20%) [11,26,35]. В США и других развитых странах уровень распространенности катастрофически увеличивается с возрастом: от 10% в юношеском до 75% в более взрослом возрасте, что делает *H. pylori* совершенно обычным комменсалом и патогенным агентом. Распространенность *H. pylori*, однако, значительно снижается в новых благополучных социально-экономических когортах. Это позволяет предположить, что по мере улучшения социально-экономической и демографической ситуации в будущем врачи могут уже не встречаться с *H. pylori*. Тем не менее, в течение следующих 20-30 лет мы еще широко будем лечить как саму инфекцию, так и ассоциированные с ней заболевания.

Инфекция *H. pylori*, заражение которой происходит обычно на первом или втором году жизни, чаще встречается в густонаселенных сообществах с плохой санитарной обеспеченностью и слабым социально-экономическим состоянием. Так как США и другие развитые страны перешли в новую эру, характеризующуюся лучшей санитарией, лучшими социально-экономическими условиями и преимущественным расселением жителей небольшими группами в отдельных домах, передача *H. pylori* и других схожих инфекций значительно сократилась. Хотя эта тенденция способствует усилению

роли фекально-орального пути инфицирования, все же в настоящее время *H. pylori* преимущественно распространяется орально-оральным путем. В областях с низкой распространенностью *H. pylori* основным фактором риска инфицирования *H. pylori* в детском возрасте является инфицирование матери [39].

Осознавая важность *H. pylori*, еще в 2005 году Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация (АГА) и Американский Колледж Гастроэнтерологии (АКГ), а также Европейская группа по изучению *H. pylori* (ЕГИНР), независимо один от другого, опубликовали новые руководства по ведению больных с диспепсией, рекомендуя пациентам до 55-летнего возраста при отсутствии тревожных признаков проходить неинвазивную диагностику *H. pylori* и в случае инфицирования проводить ее эрадикацию (стратегия test & treat), с последующим подавлением секреции кислоты при сохранении симптомов [23,30,32]. Несмотря на эти отчетливые лечебные предписания, в практической медицине инфекция *H. pylori* до сих пор часто рассматривается неадекватно, в связи с чем, существующие рекомендации повсеместно не выполняются.

Заболевания, ассоциированные с *H. pylori*

H. pylori - это пожизненная инфекция с разнообразными фенотипическими проявлениями, которые определяют схожие клинические исходы болезни. В настоящее время идентифицировано три главных фенотипа *H. pylori*-индуцированного гастрита, каждый из которых связан с рядом патофизиологических отклонений, которые могут объяснить, почему возникает тот или иной определенный клини-

ческий исход [6,26,35].

Самый распространенный фенотип, который можно назвать "простым или доброкачественным гастритом", характеризуется умеренным пангастритом с незначительным нарушением секреции желудочной кислоты. Этот фенотип обычно отмечается у пациентов, у которых заболевание протекает бессимптомно и у которых обычно в течение жизни не развивается какой-либо серьезной желудочной патологии.

Второй фенотип - так называемый фенотип дуоденальной язвы, который составляет около 15% инфицированных пациентов. У пациентов с этим фенотипом имеется выраженное воспаление антрального отдела желудка, высокие уровни гастрина, относительно здоровая слизистая оболочка тела желудка, и очень высокая продукция кислоты. Эта комбинация патофизиологических отклонений способствует развитию пептических язв, особенно дуоденальных и препилорических.

Третий и самый серьезный фенотип - "фенотип желудочного рака", который характеризуется преобладанием гастрита тела желудка, мультифокальной желудочной атрофией, гипо- или ахлогидрией. Эти отклонения, которые поражают приблизительно 1% инфицированных больных, развиваются как прямой результат хронического воспаления, вызванного инфекцией, и увеличивают риск рака желудка. Фенотип рака желудка особенно распространен в определенных регионах Азии, где этот рак является частым заболеванием. Физиологически этот фенотип характеризуется низким уровнем кислотной секреции, высоким уровнем гастрина и низким уровнем пепсиногена I и соотношения пепсиногена I/пепсиногена II. Самый интригующий аспект этой ис-

Ассоциация *H. pylori* с заболеваниями

	Вызывается <i>H. pylori</i>	Эффект от эрадикации <i>H. pylori</i>
Пептические язвы желудка и 12-перстной кишки	Да	Резко снижает частоту рецидивов у всех больных
Диспепсия	Да, у части больных	Редукция симптомов у части больных
Функциональная диспепсия	Возможно, в небольшом количестве случаев	Небольшой эффект или его отсутствие
Рак желудка	Да	Небольшой эффект или его отсутствие
MALT-лимфома желудка	Да	Ремиссия более чем в 50% случаев
Железодефицитная анемия	Вероятно в некоторых случаях	Улучшение в некоторых случаях
Язвы вследствие применения НПВП	Да, у части больных	Может снизить частоту возникновения
ГЭРБ	Нет	Отсутствует
Поражение коронарных артерий (ИБС)	Нет	Отсутствует

тории - то, что больные, которые заболели дуоденальными язвами, фактически защищены от развития желудочного рака, то есть, эти 2 исхода являются взаимно исключающими.

Таким образом, инфекция *H. pylori* может привести к нескольким совершенно различным клиническим исходам. Объяснение этого парадокса необходимо для понимания патогенеза *H. pylori*-ассоциированных заболеваний вообще и рака желудка - в частности.

Ранее предполагалось, что основным фактором в определении фенотипа, проявляющегося у того или иного пациента, является вид *H. pylori* и его вирулентные факторы, в первую очередь *cagA PAI* и *vacA s1/m1*. Однако исследования последних 5-10 лет установили, что вместе с типом возбудителя в определении проявлений заболевания равную роль играет воспалительный ответ пациента на инфекцию (IL-1B-511*Т, IL-1-RN*2*2, IL-10 АТА гаплотип, TNF-α-308*А, IL-8-251*А, TLR4+896*G, MBL2HYD гаплотип) и факторы окружающей среды (курение, нарушение диеты) [6,26].

Несмотря на множество заболеваний, ассоциированных с инфицированием *H. pylori* (Табл. 1), единственными состояниями с установленной причинной взаимосвязью являются пептическая язва, диспепсия, рак желудка и MALT-лимфома желудка. В США и других развитых странах 60-90% пептических язв желудка и/или 12-перстной кишки у пациентов, не принимающих НПВП, непосредственно связаны с *H. pylori*. Выявление причинной связи между *H. pylori* и язвенной болезнью у пациентов, принимающих НПВП, достаточно проблематично. Состояния с возможной связью включают функциональную диспепсию и дефицит железа [6,23,25,26]. *H. pylori* - инфекция, не связанная с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и поражением коронарных артерий (ИБС).

Влияние антигеликобактерной терапии на исход заболевания. Из гастроинтестинальных заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, стойкий эффект от эрадикационной терапии был достигнут только при пептических язвах. В 1998 году L.Laine et al. в своем мета-анализе показали, что эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки ассоциирована с уменьшением частоты рецидивов

в течение первых 6 месяцев после их заживления с 63-70% до 18-20% [18]. Этот доклад показал очевидность того, что эрадикация *H. pylori* может изменить естественное течение хронической язвенной болезни и привести к полному вылечиванию язвенной болезни [7].

Менее ясно взаимоотношение между функциональной диспепсией и *H. pylori*. Несколько мета-анализов продемонстрировали, что у пациентов с функциональной диспепсией лечение *H. pylori* имеет гораздо более ограниченный эффект, обеспечивая небольшой, но, тем не менее, статистически значимый, терапевтический успех примерно у 5-8% больных [23,30,32]. Эти данные означают, что, несмотря на то, что взаимосвязь между *H. pylori* и функциональной диспепсией гораздо менее сильная, чем между *H. pylori* и пептической язвой, у некоторых пациентов функциональная диспепсия может быть отнесена к *H. pylori*-ассоциированному заболеванию.

Третьим гастроинтестинальным заболеванием, четко связанным с *H. pylori*, является рак желудка. Считается, что 60-70% заболеваний раком желудка во всем мире ассоциировано с *H. pylori* инфекцией. В 2002 году вследствие инфекции *H. pylori* было зафиксировано 590 000 случаев рака желудка (5,5% всех раков в мире), то есть рак желудка - наиболее частая злокачественная опухоль, обусловленная инфекционным фактором [6,23]. К сожалению, эрадикация *H. pylori* у инфицированных лиц на последующий риск развития рака желудка имеет относительно небольшой эффект. Проведенные до настоящего времени эпидемиологические исследования, целью которых была иллюстрация влияния эрадикационной терапии на риск развития рака желудка, изучали промежуточные маркеры рака желудка, но не рак сам по себе.

И, наконец, в редких случаях *H. pylori*-ассоциированной MALT-лимфомы желудка, эрадикация инфекции связана с определенным успехом (достижение ремиссии более чем у 50% больных), хоть и не излечивая болезнь, однако способствуя эффективному контролю за новообразованием [4,6].

Отбор пациентов для диагностики и лечения *H. pylori*. Определение *H. pylori* - это стандарт ведения пациентов с любыми язвами (как неосложненными, так и

осложненными), включая индуцированные приемом НПВП. Относительно диспепсии, руководствами АГА, АКГ и ЕГИНР подчеркивается, что диагностика и лечение *H. pylori* должно быть первоочередной стратегией ведения, рекомендованной пациентам до 55 лет при отсутствии тревожных признаков [23,30,32]. Роль определения *H. pylori* менее ясна для пациентов с функциональной диспепсией, хотя некоторые специалисты могут доказывать такую целесообразность. Кроме того, Маастрихтская группа экспертов, подтверждая связь между раком желудка и *H. pylori*, рекомендует продолжать исследования в этой области, а также считает перспективным проводить профилактику рака желудка путем эрадикации этой инфекции [23]. И, наконец, данное обследование также должно быть рекомендовано всем пациентам с MALT-лимфомами желудка [6,23]. Обобщенные современные показания для эрадикации *H. pylori* [6,37] перечислены в Табл. 2.

Табл. 2

Показания для эрадикации *H. pylori*

- ✓ Дуоденальные язвы
- ✓ Язвы желудка
- ✓ Атрофический гастрит
- ✓ MALT-лимфома желудка
- ✓ Функциональная диспепсия
- ✓ Неисследованная диспепсия (в областях с распространенностью *H. pylori* в популяции > 10%)
- ✓ Последующая резекция по поводу рака желудка
- ✓ Родственники первой линии больного с раком желудка
- ✓ Необъяснимая железодефицитная анемия
- ✓ Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- ✓ Длительное применение НПВП (перед назначением)
- ✓ Пациенты с желудочными кровотечениями, длительно принимающие аспирин

Выбор диагностического теста. На данный момент доступно большое разнообразие диагностических тестов, включая эндоскопические тесты, множественные серологические анализы и несколько тестов в режиме реального времени. Серологические тесты в популяциях с относительно низкой распространенностью *H. pylori* в дальнейшем не должны использо-

ваться по причине их ограниченной чувствительности и специфичности [6]. Вместо этого, если пациенту необходима эндоскопия, предпочтительной диагностической являются биопсийные тесты, такие как гистологический или быстрый уреазный тест. Для пациентов, которым не рекомендовано эндоскопическое исследование, должен использоваться один из неинвазивных тестов в режиме реального времени, таких как ¹³C-мочевинный дыхательный тест или выявление антигенов *H. pylori* в кале. Оба этих теста более точные, чем серологическое исследование, с чувствительностью и специфичностью около 90-96% (Табл. 3). Принимая во внимание малую достоверность серологического тестирования в популяциях с низким распространением инфекции и его неспособность подтвердить результат эрадикации, руководства АГА, АКГ и ЕГИНР рекомендует ¹³C-мочевинный дыхательный тест и выявление антигенов *H. pylori* в кале как для постановки первичного диагноза, так и для подтверждения эрадикации [23,27,32].

Точность неинвазивных тестов для выявления *H. pylori* инфекции

Тест	Чувствительность, %	Специфичность, %
Выявление антигенов <i>H. pylori</i> в кале	96.1	95.7
¹³ C-мочевинный дыхательный тест	95.2	89.7
Сывороточные IgG-антитела	85.0	79.0

Клиницисты могут выбирать между этими двумя тестами, основываясь на факторах комфорта. Тест по определению антигенов в кале можно выполнять дома, а то время как дыхательный тест должен проводиться в клинике. Определение антигенов в кале также не требует специального обучения персонала, менее зависит от одновременного приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также может использоваться во время продолжающегося лечения [6,7,27]. Существует две категории тестов по определению антигенов в кале. Оригинальный тест - поликлональный, он может точно выявить инфекцию *H. pylori* до начала лечения, но не пригоден для подтверждения ее эрадикации после курса антибактериальной терапии. Моноклональный тест был разработан, как более точный, который может применяться и до, и сразу после окончания терапии [27].

Выбор первичной терапевтической стратегии и оптимизация исходов лечения. Различные лечебные режимы, которые используются для эрадикации инфекции *H. pylori*, по эффективности отличаются друг от друга и зависят от резистентности штаммов *H. pylori* к различным антибиотикам. В 2009 году в качестве первой линии инфекции *H. pylori* современные руководства рекомендуют 2 первичных стратегии лечения – классическую тройную терапию с использованием ИПП и двух антибиотиков и квадротерапию на основе препаратов висмута.

Тройная терапия *H. pylori* на основе ИПП. В настоящее время во всем мире основным первичным терапевтическим режимом остается тройная терапия ИПП, амоксицилином и кларитромицином. Рандомизированные контролируемые исследования, проведенные в США и других странах, показали, что уровень эрадикации на фоне данного режима составляет 70-80%. Продолжительность тройной терапии по-прежнему дебатруется. Согласно большим контролируемым исследованиям, проведенным в США, эффективность 7-дневной тройной терапии колебалась в пределах 57%-73%, а 10-дневной – в пределах 67-79% [18]. При увеличении продолжительности терапии до 14 дней уровень эрадикации возрастал еще на 12% [32,37]. В связи с этим, в настоящее время в США тройную терапию рекомендуется проводить в течение, как минимум, 10 дней [32,35]. Следует отметить, однако, что в Европе уровни эрадикации выше, а недавно проведенные контролируемые исследования не показали

Табл. 3

ли достоверных различий между эффективностью 7- и 14-дневной эрадикационной [36]. Поэтому в Европе основной по-прежнему остается 7-дневная тройная терапия [23].

К сожалению, в наиболее развитых странах уже начинает отмечаться неудовлетворенность этим режимом и возникает необходимость в применении других первичных терапевтических стратегий. Это связано с тем, что по мере увеличения резистентности к наиболее часто используемым антибиотикам, уровень эрадикации *H. pylori* катастрофически падает.

Резистентность *H. pylori* к антибиотикам. В последнее время опубликовано большое число исследований, посвященных изучению распространенности резистентных штаммов *H. pylori*. В период с 1999 по 2004 гг. в США первичная резистентность к кларитромицину повысилась с 10% до 13%, а к метронидазолу достигла 25,1% (за исключением Аляски, где соответствующие цифры составили 31% и 44%) [5,28]. За этот же период времени в странах Северной Европы (Дания, Швеция, Финляндия, Нидерланды) первичная кларитромицин-резистентность была очень низкой (1-3%), в странах Центральной Европы – средней (12,6%), в странах Южной Европы – высокой (около 20%) [14,21,28]. На Ближнем Востоке (Иран и Кувейт) уровень кларитромицин-резистентности составил 16,7%, метронидазол-резистентности – 57,5%. В африканских странах (Кения) уровень кларитромицин-резистентности составил 6,4%, метронидазол-резистентности – 100%

[5,35].

В недавнем проведенном в США мультицентрическом исследовании резистентность к кларитромицину была причиной 1/3 всех случаев неудачного лечения. У пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами эффективность тройной терапии в среднем на 40% ниже [1,37,40]. К сожалению, увеличение дозы кларитромицина не повышает процент эрадикации. Более того, данные недавних исследований предполагают, что предшествующий прием макролидов увеличивает вероятность присутствия кларитромицин-резистентных штаммов, что в свою очередь влияет на эффективность тройной терапии. Поэтому последнее руководство АКГ рекомендует врачам обязательно выявлять у пациентов факт предшествующего использования макролидов, уделяя особенное внимание кларитромицину. В случае их предшествующего применения клиницистам рекомендуется пересматривать использование традиционной тройной терапии в пользу назначения другой первичной стратегии – квадротерапии на основе препаратов висмута.

Квадротерапия *H. pylori* на основе препаратов висмута. Еще одной рекомендованной схемой первой линии лечения *H. pylori* является квадротерапия, состоящая из ИПП, принимаемого дважды в день, в сочетании с препаратом висмута, метронидазолом и тетрациклином. Клинические исследования квадротерапии рассматривали широкий ряд доз, режимов дозирования и продолжительности лечения, но в большинстве исследований препараты (кроме ИПП) разделяли на 4 приема в день и принимали на протяжении 7-14 дней [9,17,35,37]. Доза висмута зависит от препарата, который разрешен к применению в данной стране. В США наиболее часто применяется висмута субсалицилат по 150 мг в таблетке (ранитидин-висмут-цитрат в США уже не применяется), в Европе – висмута субцитрат (Де-нол) по 120 мг в таблетке.

Наибольшим преимуществом этой схемы лечения является ее дешевизна и доступность для большинства населения, а также эффективность в областях с высокой кларитромицин-резистентностью [32,35,37].

Квадротерапия обычно приводит к эрадикации в 75-93% случаев. Проведенные большие сравнительные контролируемые исследования показали, что уровень эрадикации при проведении тройной терапии на основе ИПП и квадротерапии на основе висмута был примерно одинаков (соответственно, 78% и 82%). Последние мета-анализы показали, что тройная и квадротерапия в целом равноценно эффективны и не имеют статистически значимой разницы в уровнях эрадикации (относительный риск квадротерапии по отношению к тройной терапии при 95% конфиденциальном интервале составил 1.002 (0,936-1,073).



Рис. 1: Квадротерапия на основе висмута как первая линия лечения (Рекомендации Американского Колледжа Гастроэнтерологии, 2007 г.) [4]

Кроме того, между двумя схемами не было выявлено различий в возникновении побочных эффектов или приверженности лечению [9,17,19,22].

Мета-анализы и практический опыт показали, что большинство побочных эффектов, связанных с данной схемой, незначительны и не приводят к прекращению терапии. Другим поводом для беспокойства ранее служила приверженность пациентов назначенной схеме лечения, что обуславливалось большой нагрузкой таблетированными препаратами. В настоящее время эта проблема устранена путем создания единичной капсулы, содержащей висмута бискальцитрат, метронидазол и тетрациклин (Пилера). Утвержденный FDA режим дозирования с этой тройной капсулой снижает суммарное количество таблеток, но все еще требует 4-кратного приема каждый день. Десятидневная терапия таким препаратом (в сочетании с приемом ИПП 2 раза в день) показала 93%-ный уровень эрадикации в Европе и 87,7%-ный – в США [31].

Заменил ли квадротерапия тройную терапию на основе ИПП как первичная стратегия лечения, является предметом дискуссий, поскольку проведенных контролируемых исследований пока недостаточно. Тем не менее, в настоящее время квадротерапия рассматривается как равноценная альтернатива тройной терапии на основе ИПП в качестве первичной стратегии лечения. Более того, у пациентов с резистентностью к кларитромицину квадротерапия на основе висмута дает значительно лучшие результаты и поэтому должна являться первичной стратегией выбора в регионах, где резистентность к кларитромицину высока, а также при аллергии к пенициллинам [3,10,37]. Именно такой подход (рис.1) лежит в основе Рекомендаций АКГ по ведению больных, инфицированных H. pylori, опубликованных в 2007 г. [4]. Кроме того, эффективность квадротерапии на основе висмута достоверно выше у больных с функциональной диспепсией [30]. Не следует забывать, что до настоящего времени квадротерапия на основе препара-

тов висмута остается основной резервной схемой (например, после язвенных кровотечений). В настоящее время значение контроля эрадикации H. pylori резко возросло, поскольку в настоящее время 20-25% пациентов после стандартной тройной терапии эрадикации не достигают. Поэтому тестирование для подтверждения эрадикации после окончания лечения сейчас считается необходимой частью ведения больного, которое позволяет избежать рецидива язвенных осложнений и других потенциальных последствий персистенции инфекции H. pylori [3,4,23].

Тестирование в режиме реального времени (¹³C-мочевинный дыхательный тест или выявление антигенов H. pylori в кале) обязательно должно проводиться после завершения антихеликобактерной терапии у всех пациентов с осложненными язвами; персистирующими, несмотря на лечение, симптомами; у пациентов, леченных от MALT-лимфомы и подлежащих резекции по поводу рака желудка на ранних стадиях; а также у любого пациента, который желает провести тестирование [4,6,11]. Контрольное тестирование может также помочь пациентам с сохраняющимися после эрадикации симптомами избежать ненужной терапии второй линии, поскольку персистирующие симптомы не всегда соответствуют наличию персистирующей инфекции, особенно у пациентов с диспепсией [11,30,32]. Несмотря на то, что 70-80% пациентов с инфекцией H. pylori с помощью терапии первой линии излечиваются, улучшение сопутствующих симптомов у пациентов с диспепсией достигается только в 30-50% случаев. Следует помнить, что контрольное тестирование должно быть проведено не менее чем через 4 недели после окончания терапии.

Ведение рефрактерной инфекции H. pylori. Основной проблемой при лечении инфекции H. pylori, которая обуславливает неудачу стандартной тройной терапии, является резистентность к кларитромицину. Как уже указывалось, у 60% пациентов с резистентностью к кларитромицину эрадикация с помощью тройной терапии не достигается, что часто обуславливает неудачные исходы лечения. Поэтому, если при первой линии лечения применялся кларитромицин-содержащий режим, данный препарат во вторую линию лечения включать не следует, за исключением случаев, когда будет проводиться последовательная терапия. Амоксициллин по-прежнему может применяться во всех резервных режимах, поскольку резистентность к нему крайне низкая [38,40].

На сегодняшний день для пациента с неудачной первичной эрадикацией возможны 4 стратегии последующего лечения, представленные на рис. 2 [37]: 1) тестирование на чувствительность H. pylori к антибиотикам и соответствующее лече-

нь проводить только пациентам с высоким риском (например, после язвенных кровотечений). В настоящее время значение контроля эрадикации H. pylori резко возросло, поскольку в настоящее время 20-25% пациентов после стандартной тройной терапии эрадикации не достигают. Поэтому тестирование для подтверждения эрадикации после окончания лечения сейчас считается необходимой частью ведения больного, которое позволяет избежать рецидива язвенных осложнений и других потенциальных последствий персистенции инфекции H. pylori [3,4,23].

Последовательная терапия - это новейшая лечебная стратегия для лечения инфекции

Тестирование в режиме реального времени (¹³C-мочевинный дыхательный тест или выявление антигенов H. pylori в кале) обязательно должно проводиться после завершения антихеликобактерной терапии у всех пациентов с осложненными язвами; персистирующими, несмотря на лечение, симптомами; у пациентов, леченных от MALT-лимфомы и подлежащих резекции по поводу рака желудка на ранних стадиях; а также у любого пациента, который желает провести тестирование [4,6,11]. Контрольное тестирование может также помочь пациентам с сохраняющимися после эрадикации симптомами избежать ненужной терапии второй линии, поскольку персистирующие симптомы не всегда соответствуют наличию персистирующей инфекции, особенно у пациентов с диспепсией [11,30,32]. Несмотря на то, что 70-80% пациентов с инфекцией H. pylori с помощью терапии первой линии излечиваются, улучшение сопутствующих симптомов у пациентов с диспепсией достигается только в 30-50% случаев. Следует помнить, что контрольное тестирование должно быть проведено не менее чем через 4 недели после окончания терапии.

Ведение рефрактерной инфекции H. pylori. Основной проблемой при лечении инфекции H. pylori, которая обуславливает неудачу стандартной тройной терапии, является резистентность к кларитромицину. Как уже указывалось, у 60% пациентов с резистентностью к кларитромицину эрадикация с помощью тройной терапии не достигается, что часто обуславливает неудачные исходы лечения. Поэтому, если при первой линии лечения применялся кларитромицин-содержащий режим, данный препарат во вторую линию лечения включать не следует, за исключением случаев, когда будет проводиться последовательная терапия. Амоксициллин по-прежнему может применяться во всех резервных режимах, поскольку резистентность к нему крайне низкая [38,40].

На сегодняшний день для пациента с неудачной первичной эрадикацией возможны 4 стратегии последующего лечения, представленные на рис. 2 [37]: 1) тестирование на чувствительность H. pylori к антибиотикам и соответствующее лече-

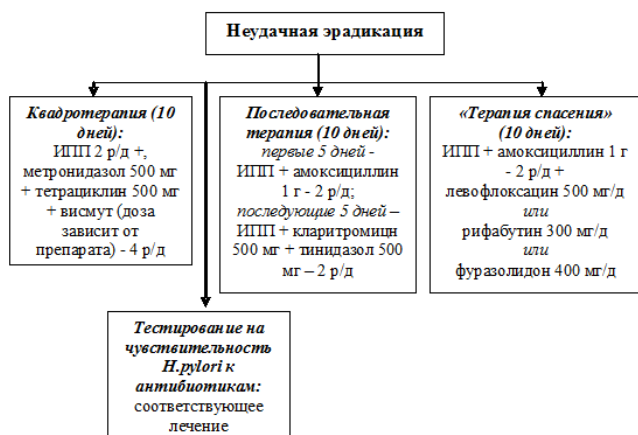


Рис. 2: Терапевтические стратегии при отсутствии эрадикации *H. pylori* [37].

ние; 2) квадротерапия; 3) последовательная терапия; 4) «терапия спасения».

Конечно, первым логическим шагом в случае неудачной первичной эрадикации было бы определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. К сожалению, даже в США и других развитых странах это тестирование пока широко не распространено и большинство муниципальных госпиталей его не проводят [28]. В тех случаях, если такая возможность имеется, тестирование на чувствительность, безусловно, следует проводить. Более широкому применению данной стратегии в будущем будет внедрение новых тест-наборов, позволяющих с помощью такой новой методики как ПЦР в реальном масштабе времени определять чувствительность *H. pylori* к антибиотикам в образцах кала.

Квадротерапия на основе висмута на сегодняшний день считается стандартным методом второй линии лечения для этой категории пациентов. В случаях неудачи тройной терапии с кларитромицином терапия она демонстрирует эрадикацию *H. pylori* на уровне 68%. Поэтому квадротерапия является методом первого выбора при неэффективности тройной терапии и наиболее логичной альтернативой для пациентов с кларитромицин-резистентностью.

Последовательная терапия, рассмотренная выше, является еще одной альтернативной стратегией для пациентов с резистентностью к кларитромицину. Предполагается, что первичное применение амоксициллина (к которому резистентность крайне низка) снижает плотность обсеменения *H. pylori* в желудке, что повышает эффективность применяемых в последующем кларитромицина и тинидазола. Известно, что бактерии способны образовывать и открывать специальные истекающие каналы для кларитромицина, через которые он быстро удаляется из бактериальной клетки, в достаточной мере не связываясь с рибосомами. Поскольку амоксициллин действует преимущественно на клеточную стенку бактерий и существенно ослабляет ее, инициаль-

ная фаза лечения являются многообещающими, мировая эффективность этого подхода для пациентов с резистентностью к кларитромицину до конца еще не установлена

«Терапия спасения» с включением левофлоксацина. Данный режим в контролируемых исследованиях показал свою эрадикационную эффективность при его применении в качестве второй или третьей линии лечения. В двух недавно проведенных мета-анализах сравнивалась эрадикационная эффективность квадротерапии на основе висмута и тройной терапии с левофлоксацином (левофлоксацин 500 мг/д + амоксициллин 1 г 2 р/д + ИПП 2 р/д) у больных с отсутствием эрадикации после стандартной тройной терапии. Оба исследования показали, что тройная терапия с левофлоксацином лучше переносится и имеет достоверно более высокий уровень эрадикации (81% против 70%) [12,13]. Основным недостатком этого подхода является высокий риск развития резистентности к левофлоксацину. В Германии к левофлоксацину резистентны 22% штаммов *H. pylori*. Принимая во внимание риск резистентности, левофлоксацин, возможно, не должен быть рекомендован, как первичная стратегия второй линии терапии. Вместо этого, данная схема является лучшим резервом для терапии третьей линии, при неэффективности тройной и четверной терапии. Эффективность левофлоксацина в данном случае продемонстрирована множественными исследованиями и мета-анализами, однако резистентность продолжает оставаться проблемой.

«Терапия спасения» с включением рифабутина и фуразолидона. Рифабутин – препарат, использующийся при лечении микобактериальной инфекции. В больших исследованиях он также показал свою эффективность в эрадикации *H. pylori* у пациентов (примерно у 74% больных), нечувствительных к стандартной терапии [29]. Главный недостаток препарата - это его токсичность, которая ограничивает его применение. Рифабутин преимущественно ассоциируется подав-

лением функции костного мозга, что может привести к лейкопении и тромбоцитопении.

В рандомизированном сравнительном исследовании результатов тройной терапии с включением левофлоксацина и рифабутина первый из них показал значительно большую эффективность (85% против 45%, соответственно). Побочные эффекты одинаково часто отмечались при обоих режимах: лейкопения при применении рифабутина у 25% и миалгии при применении левофлоксацина у 30% больных [38].

Эффективность резервной терапии с включением фуразолидона также показана в небольших исследованиях. Средний уровень эрадикации при использовании фуразолидона составил 52% [40]. Хотя этот вид лечения менее изучен и по своей эффективности уступает тройной терапии с левофлоксацином или рифабутином, ввиду своей низкой стоимости он привлекателен для развивающихся и бедных стран.

Таким образом, среди трех описанных выше вариантов «терапии спасения» тройная терапия с включением левофлоксацина наиболее хорошо задокументирована в клинических испытаниях, более эффективна и является предпочтительной среди этой стратегии лечения.

Повторное лечение должно проводиться через месяц после окончания предыдущей терапии. Практически пациента повторно обследуют приблизительно через 4 недели (неинвазивный контроль эрадикации) и в случае персистенции *H. pylori* начинают следующий раунд терапии. Другой причиной для ожидания результата контрольного теста и начала второй линии терапии является возможность позволить пациенту оправиться от побочных эффектов предыдущего курса лечения.

Приверженность терапии – сравнительно новый термин, который в настоящее время заменил ранее применявшийся схожий термин комплаенс (согласие, податливость). Соблюдение рекомендаций – это очень важный момент в лечении хеликобактерной инфекции, так как часто является основной нераспознанной причиной неудачи лечения. В большом мультицентровом исследовании, оценивающим тройную терапию, 30% пациентов с неэффективным лечением не имели подтвержденной резистентности к препаратам, но имели проблемы с соблюдением режима лечения [1,24]. Факторы, имеющие значение для соблюдения рекомендаций, включают удобство дозирования, профиль побочных эффектов и продолжительность терапии. Проведенные исследования показали, что частое дозирование (3 или 4 раза в день), а также удлинение терапии более 7 дней ассоциируется со снижением приверженности лечению. Побочные эффекты также играют негативную роль, такие как диарея при

приеме амоксицилина, изменение вкуса при приеме кларитромицина, металлический привкус во рту при приеме метронидазола.

Клиницисты могут предпринять несколько простых шагов для максимизации вероятности соблюдения рекомендаций, которая, в свою очередь, увеличивает эффективность лечения и минимизирует лекарственную резистентность. Во-первых, они могут обсудить с пациентом риск развития резистентности и его связь с соблюдением режима терапии. Если пациенты поймут, что прерывание терапии кларитромицином, например, приводит к развитию резистентности к данному препарату в 40-50% случаев, их можно будет отговорить от преждевременного окончания терапии. Во-вторых, клиницисты обязательно должны предупреждать пациентов про наиболее частые побочные эффекты, связанные с их лечением. Ясное объяснение пациенту возможных побочных эффектов позволяет избежать досрочного прерывания лечения, улучшить приверженность лечению и эффективность терапии [20,38]. Другие меры по усилению приверженности терапии, такие как звонки врача пациентам для обсуждения лечения до и на протяжении терапии, также влияют на улучшение результата. Несмотря на то, что такая практика может быть трудно выполнима, она подчеркивает важность проведения нескольких дополнительных минут беседы с пациентом о важности соблюдения лечебных рекомендаций.

Литература

1. Broutet N, Tehangoue S, Pajares E et al. Risk factors for failure of H. pylori therapy – results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2003; 17:99-109
2. Delgado J, Bujanda L, Gisbert P et al. Effectiveness of a 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice. *Gastroenterology*, 2007; 132: A-112
3. Chey W.D. Selecting a therapeutic regimen and optimizing outcomes. *Gastroenterology&Hepatology*, 2009; 5; Suppl.13: 7-9
4. Chey W.D., Wong B.C. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am.J.Gastroenterol.*, 2007; 102: 1808-1825
5. Duck W, Sobel J, Pruckler G et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factor among H. pylori-infected persons, United States. *Emerg.Infect.Dis.*, 2004;10: 1088-1094
6. Fennerty M.B. Patient screening and selection for therapy. *Gastroenterology&Hepatology*, 2009; 5; Suppl.13: 4-7
7. Ford A, Delaney B, Forman D et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2006: CD003840
8. Focareta R, Forte G, Forte F et al. Could the 10-days sequential therapy be considered a first choice treatment for the eradication of Helicobacter pylori infection? *Dig.Liver Dis.*, 2003; 35:533
9. Gene E, Calvet X, Azagra R et al. Triple vs quadruple therapy for therapy of Helicobacter pylori: a meta-analysis. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2003; 17:1137-1143
10. Gisbert J, Gisbert JI, Macros S et al. Helicobacter pylori first-line therapy and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2005; 22:1041-1046
11. Gisbert G. The recurrence of H. pylori: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am.J.Gastroenterol.*, 2005; 100:2083-2099
12. Gisbert J, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2006; 23:35-44
13. Gisbert J, Gisbert JI, Macros S et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2006; 24:1469-1474
14. Glocker E, Stueger H, Kist M. Quinolone resistance in Helicobacter pylori isolates in Germany. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 2007; 51 | : 346-349
15. Hassan C, De Franchisco V, Zullo A et al. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication in duodenal ulcer patients: improving cost of pharmacotherapy. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2003; 18:641-646
16. Jafri N, Hornung C, Honden C. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patient naive to treatment. *Ann.Intern.Med.*, 2008; 103:2220-2223
17. Katelaris P, Forbes G, Talley N et al. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for Helicobacter pylori eradication: the QUADRATE Study. *Gastroenterology*, 2002; 123:1763-1769
18. Laine L, Suchower L, Frantz J et al. Twice-daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for Helicobacter pylori eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am.J.Gastroenterol.*, 1998; 93:2106-2112
19. Lamouliatte H, Megraud F, Dechier J et al. Second-line treatment for failure to eradicate Helicobacter pylori: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2003; 18:791-797
20. Lee M, Kemp J, Canning A et al. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for Helicobacter pylori therapy. *Arch.Intern.Med.*, 1999; 159: 2312-2316
21. Lee J., Shin J., Rose I, et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of Helicobacter pylori infection in infected adults. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 2005; 49 | : 1600-1603
22. Luthber J, Schoefeld P, Moayyedi P, et al. Triple versus quadruple therapy as primary treatment for Helicobacter pylori infection: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am.J.Gastroenterol.*, 2008; 103:397
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Moran C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007; 56:772-781
24. Malfertheiner P., Peitz U., Treiber G. What constitutes failure for H. pylori eradication therapy? *Can J Gastroenterol.*, 2003, 17:53-7
25. Marshall B.J. The 1995 Albert Lasker Medical Research Award. Helicobacter pylori. The etiologic agent for peptic ulcer. *Jama*, 1995; 274: 116-128
26. Marshall B.J. Helicobacter pylori. *Am.J.Gastroenterol.*, 1997; 89:2106-2112
27. Megraud F, Lehours P. H. pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin.Microb.Rev.*, 2007; 20:280-322
28. Megraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*, 2004; 53:1374
29. Miehlke S, Hansky K, Schneider W et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of Helicobacter pylori resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2006; 24:395-403
30. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *American Journal of Gastroenterology* 2003; 98:2621-6.
31. O'Moran C, Borody T, Farley A et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth bisacalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the Helicobacter pylori eradication: an international multicentre study. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2003; 17:415-420
32. Talley N. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*, 2005;129:1753-1755
33. Zullo C, Vaira D, Vakil N et al. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2003; 17:719-726
34. Vaira D, Zullo A, Vakil N et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. *Ann.Int.Med.*, 2007; 146:556-563
35. Vakil N. Helicobacter pylori treatment: a practical approach. *Am.J.Gastroenterol.*, 2006; 144:94-100
36. Vakil N, Lanza F, Schwartz H et al. Seven-day therapy for Helicobacter pylori eradication in the United States. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2004; 20:99-107
37. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterology*, 2007;133:985-1001
38. Vakil N. Management of refractory Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology&Hepatology*, 2009; 5; Suppl.13: 9-10
39. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of Helicobacter pylori infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers and siblings. *Am.J.Gastroenterol.*, 2009; 104:182-189
40. Wong W, Wong B, Lu H et al. One-week omeprazole, furazolidone and amoxicillin rescue therapy after Helicobacter pylori treatment failure with standard triple therapies. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2002; 16:793-798

Оптимізація терапевтичних стратегій лікування інфекції Helicobacter pylori на сучасному етапі

С.М. Ткач, І. Л. Клярітська, А.П. Балабанцева

У статті запропоновано: клінічне значення H.pylori, показання для ерадикації H.pylori, вибір первинної терапевтичної стратегії та оптимізації результатів лікування. Квадротерапія є методом першого вибору при неефектив-

ності потрійної терапії та логічною альтернативою для пацієнтів з кларитроміцин-резистентністю.

Optimization of therapeutic strategies for *Helicobacter pylori* treatment at the present stage

S.M. Tkach, I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva

The article contains: clinical meaning of *H.pylori*, indications for eradicating *H.pylori*, selection of primary therapeutic strategy and optimization of treatment outcome. Quadruple therapy is the first-choice method in case triple therapy is inefficient and also a logical option for clarithromycin-resistant patients.