



Г.Д. Фадеевко, Е.Г. Куринная

ГУ «Институт терапи имени Л.Т. Малой
НАМН Украины», Харьков

Антихеликобактерная терапия: акцент на препараты висмута

Ключевые слова

Схемы антихеликобактерной терапии, антибиотикорезистентность, препараты висмута, «Де-Нол», пептическая язва.

Нelicobacter pylori является одной из наиболее распространенных инфекций человека и основным этиологическим фактором патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [41], вызывая воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которое может привести к ее атрофии и осложнениям, таким как железодефицитная и В₁₂-дефицитная анемия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки [41, 44], рак желудка и MALT-лимфома [27, 41, 43]. Наиболее распространены заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, в развивающихся странах [41, 50], где инфицировано до 70–95 % взрослого населения [26, 41]. Особую роль *H. pylori* играет в канцерогенезе, являясь канцерогеном 1-го класса. Несмотря на снижение заболеваемости раком желудка в развивающихся странах за последние десятилетия, это заболевание остается одним из наиболее распространенных в мире [35, 41, 50]. Рак желудка занимает второе место среди причин смертности от рака. Летальность вследствие рака желудка составляет 803 тыс. случаев в год, в основном в развивающихся странах [41, 50]. По прогнозам ВОЗ, доля смертельных случаев, вызванных раком желудка, в последующие десятилетия сильно возрастет, и к 2030 г. он станет одной из 10 наиболее распространенных причин смерти в мире [35, 41].

Согласно общепринятому правилу для лечения инфекции *H. pylori* следует использовать терапевтический режим, обеспечивающий эрадикацию у более чем 95 % больных, инфицированных чувствительными штаммами, и достигать высокого показателя эффективности эради-

кации (> 85 %) у пациентов, инфицированных штаммами с резистентностью к антимикробным препаратам. В ряде масштабных клинических испытаний и метаанализов было показано, что терапевтическая эффективность стандартной тройной терапии, рекомендуемой Маастрихтским консенсусом III, снизилась до недопустимых значений (менее 80 %), а в ряде стран — до 25–60 % [26] (рис. 1). Подобное снижение эффективности можно рассматривать как результат возрастающей распространенности штаммов *H. pylori*, резистентных к различным антибактериальным препаратам.

Механизм развития резистентности *H. pylori* к кларитромицину обусловлен мутациями участка 23S рРНК в субъединице 50S бактериальной рибосомы [41]. Такие мутации приводят к снижению связывания кларитромицина с рибосомами *H. pylori*, тем самым снижая или препятствуя ингибированию экспрессии белка. Основными точечными мутациями являются: 2142A > G или 2143A > G, 2142A > C, редко 2144A > T, 2717T > C и 2694C > A [41]. У большинства изолятов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, наблюдается одна из этих мутаций, что позволяет клиницистам при обнаружении таких мутаций в клинических образцах делать вывод о резистентности к кларитромицину.

Резистентность к фторхинолонам в основном связана с мутациями на участке гена GyrA, кодирующем ДНК-гиразу. Такие мутации препятствуют ингибированию фторхинолонами репликации ДНК [38, 48]. Основные точечные мутации наблюдали в позициях 87 и 91, находящихся на участке, отвечающем за резистентность к

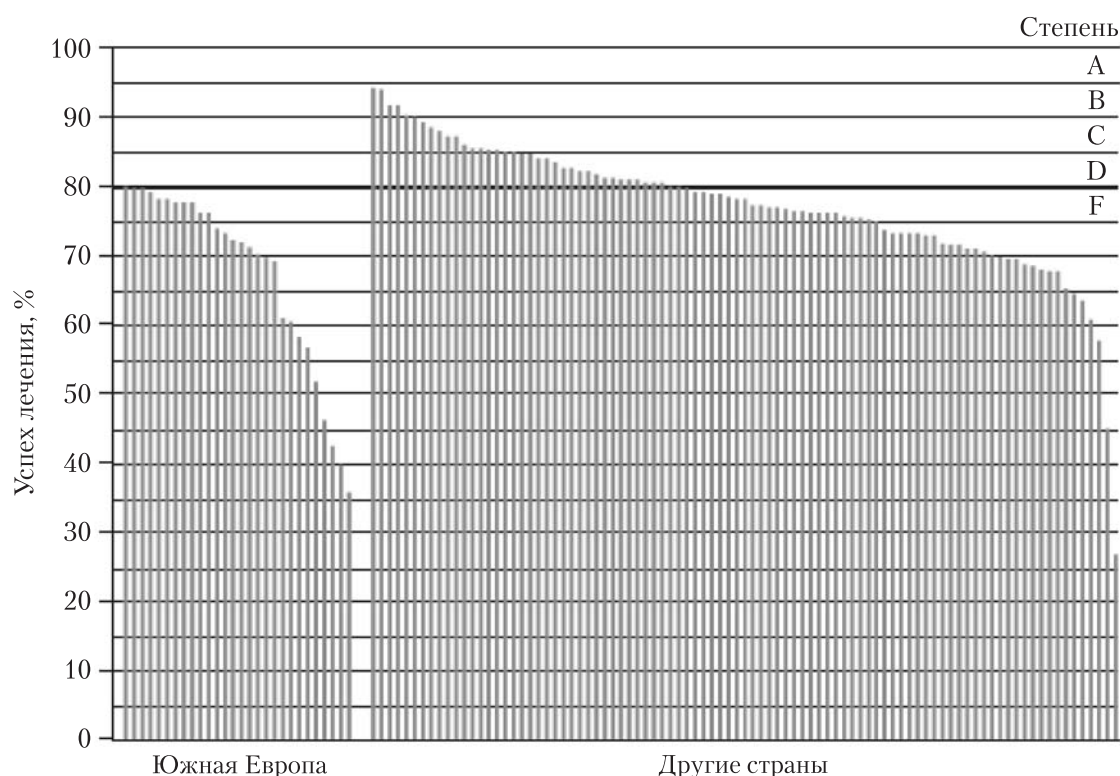


Рис. 1. Частота успешного применения стандартной тройной терапии, выявленная в исследованиях, проведенных в популяциях стран Южной Европы (Франция, Италия, Испания и Турция) и других стран. Линия на уровне 80 % успешности лечения разделяет приемлемый и неприемлемо низкий уровень эффективности лечения. Степени A, B, C, D и F в правой части графика отражают категории успешности лечения инфекции *Helicobacter pylori* (например, A ≥ 95 % или выше) согласно результатам анализа всех включенных пациентов (по Graham и соавт. [18])

фторхинолонам (РФХ) [41]. Однако у некоторых изолятов *H. pylori*, резистентных к фторхинолонам, мутации на участке РФХ отсутствуют [48]. Соответственно отсутствие подобных мутаций не исключает полностью РФХ.

Несмотря на то, что резистентность к метронидазолу ассоциируется с мутацией генов, кодирующих кислород-чувствительную нитроредуктазу (RdxA) и/или NAD(P)H флаavin-оксидоредуктазу (FrxA) [28], такие мутации не объясняют полностью резистентность к метронидазолу [41], поэтому использование неинвазивных методов определения резистентности к метронидазолу пока не оправдано.

Одним из механизмов резистентности *H. pylori* к амоксициллину является мутация генов, кодирующих пенициллин-связывающие белки [23, 39]. Однако резистентность к амоксициллину не является основной проблемой, связанной с неудачей лечения, так как уровень резистентности к нему в большинстве стран очень низок [37].

Таким образом, разработка оптимальных эффективных схем лечения, направленных на преодоление антибиотикорезистентности *H. pylori*

является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии.

Терапия первой линии для эрадикации *Helicobacter pylori* и препараты висмута

Первоначально разработкой схем антихеликобактерной терапии занимались специалисты по болезням органов пищеварения, а не эксперты по диагностике и лечению инфекционных заболеваний. Схемы монотерапии оказались неэффективными. По мере накопления опыта лечения, стало очевидно, что наилучшие результаты достигаются при использовании комбинации нескольких антибактериальных средств с антисекреторными препаратами [20]. Первая успешная схема эрадикации с эффективностью не менее 90 % состояла из висмута, тетрациклина и метронидазола, применяемых в течение 14 дней [10]. Усиленной версией этого лечения стала висмут-содержащая квадротерапия, в которую был добавлен ингибитор протонной помпы (ИПП), а доза метронидазола увеличена до 1400–1600 мг. Именно эта схема позволила в значительной степени преодолеть резистентность к метронидазолу [10, 15]. Однако эта схема лечения не приоб-

рела широкой популярности в силу того, что требовала приема большого количества таблеток 3—4 раза в сутки, недоступности препаратов висмута в ряде регионов и, главным образом, из-за отсутствия маркетинговой поддержки в ее продвижении и информированности медицинского сообщества. Тройная терапия (комбинация ИПП, кларитромицина и тетрациклина) предлагала более удобный режим дозирования (2 раза в сутки), меньшее количество таблеток и получила значительную маркетинговую поддержку фармацевтических компаний.

В настоящее время согласно Маастрихтскому консенсусу III в качестве терапии первой линии для лечения инфекции *H. pylori* эксперты рекомендуют использовать стандартную тройную схему, которая включает ИПП, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол; длительность данной терапии составляет от 7 до 14 дней [33]. В 2004 г. исследователь Megraud проанализировал результаты 20 исследований, включавших 1975 пациентов, которым проводили стандартную антихеликобактерную терапию. Среди носителей штаммов, чувствительных к кларитромицину, эффективная эрадикация была достигнута в 87,8 % случаев, а у носителей резистентных к кларитромицину штаммов — в 18,3 %. При проведении теста Мантеля-Хэнзеля установлено, что отношение шансов было высоко достоверным и составляло 24,5 (95 % доверительный интервал (ДИ): 17,2—35,0 ($p < 0,001$)) [36]. Наличие резистентности к кларитромицину негативно влияет на эффективность стандартной антихеликобактерной терапии. Системные обзоры приводят данные о распространенности кларитромицин-резистентных штаммов в мире — от 1 % в Нидерландах до 49 % в Испании [14]. В областях, где резистентность к кларитромицину составляет менее 10 % (Нидерланды, Швеция, Ирландия, Германия, Малайзия, юг Тайваня), для достижения уровня эрадикации более 90 % все еще возможно использование стандартной тройной терапии. Однако данную схему не следует применять в областях, где резистентность к кларитромицину > 20 % (Испания, Турция, центральная Италия, Аляска, Китай, Япония, Камерун), так как в данном случае успешная эрадикация может быть достигнута у менее чем 85 % больных, а в подгруппе всех больных, начавших получать лечение, — у менее чем 80 % [12].

Учитывая вышеизложенное, для преодоления резистентности *H. pylori* были разработаны и исследованы новые схемы терапии первой линии. В частности, 10-дневная последовательная терапия (ИПП в стандартной дозе д2 раза в сутки и амоксициллин по 1 г 2 раза в сутки в течение

5 дней; далее 5-дневная терапия ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицином по 500 мг 2 раза в сутки и метронидазолом по 500 мг 2 раза в сутки).

В 2007 г. в Италии проведено рандомизированное, двойное слепое плацебоконтролируемое исследование [45], посвященное изучению эффективности и безопасности последовательной терапии по сравнению со стандартной тройной терапией. В данном исследовании также изучали чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к кларитромицину бактериологическим методом. Результаты показали, что эффективная эрадикация у больных, инфицированных штаммами *H. pylori*, резистентными к кларитромицину, была достигнута в 89 % случаев в группе, получавшей последовательную терапию, и в 29 % — в группе стандартной тройной терапии. Такие результаты можно объяснить региональной особенностью чувствительности *H. pylori*, так как на момент проведения исследования резистентность к кларитромицину составляла 17 %, а впоследствии данный показатель возрос до 37,6 % [16]. В работе, проведенной в Корее, эффективность последовательной терапии и стандартной тройной терапии составляла 86 и 77 % соответственно [11], что обусловлено резистентностью к кларитромицину, составляющей 12,4 %. Данные факты указывают на ее возможную роль в снижении эффективности стандартной тройной терапии.

С целью преодоления резистентности микроорганизмов к кларитромицину в 1998 г. учеными Германии и Японии была разработана альтернативная четырехкомпонентная схема лечения, названная одновременной (concomitant), так как все препараты назначают одновременно на весь срок лечения. Позднее была исследована эффективность данной схемы в качестве терапии первой линии [18]. Одновременная терапия включает: ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1 г 2 раза в сутки) и метронидазол (500 мг 2 раза в сутки). В дальнейшем была подтверждена эффективность использования данной схемы при наличии резистентности к кларитромицину [12]. Она менее сложная по сравнению с последовательной терапией, так как не требует смены препаратов в середине лечения, что положительно влияет на приверженность пациента к лечению [12].

Квадротерапия, содержащая препарат висмута, представляет собой альтернативную схему лечения инфекции *H. pylori* согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса III [33]. В двух исследованиях, в каждое из которых было включено более 100 пациентов, лечение с ис-

пользованием данной комбинации в течение 10 дней способствовало эффективной эрадикации в более чем 90 % случаев [29]. При сравнении [32] 10-дневной висмутсодержащей 4-компонентной терапии (омепразол, препарат висмута, метронидазол и тетрациклин) с 7-дневной тройной терапией (омепразол, кларитромицин и амоксициллин) установлена более высокая степень эрадикации при использовании висмутсодержащей схемы (93 по сравнению с 70 %). В настоящее время согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса III длительность висмутсодержащей квадротерапии должна составлять от 10 до 14 дней [33].

В 2011 г. были опубликованы результаты исследования, целью которого было сравнение эффективности 10-дневной и 14-дневной квадротерапии с использованием препаратов висмута [17]. В исследование было включено 417 пациентов с синдромом диспепсии, обусловленным инфицированностью *H. pylori*. Пациентам ранее антихеликобактерная терапия не проводилась. Терапия включала пантопразол в дозе 20 мг, тетрациклин — 500 мг, метронидазол — 500 мг и висмута субцитрат — 240 мг 2 раза в сутки в течение 10 или 14 дней. Эффективность эрадикации оценивали по данным уреазного дыхательного теста и/или результатам гистологического исследования через 4–6 нед после лечения. В ходе исследования оценивали эффективность терапии и количество побочных эффектов. Установлено, что данные схемы лечения были практически идентичными в отношении эффективности (96 % (95 % ДИ 92–98) по сравнению с 95 % (95 % ДИ 91–98)). Комплаенс пациентов был достаточным в обеих группах. Наблюдаемые нежелательные явления были легкой или умеренной степени тяжести. Однако стоимость 10-дневного режима по сравнению с 14-дневным составляла на 17,65 евро меньше. Таким образом, висмутсодержащая квадротерапия осталась высокоэффективной (эрадикация $\geq 95\%$) несмотря на снижение длительности лечения с 14 дней до 10.

Согласно мнению экспертов, озвученному на XIX объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе, в качестве эмпирического лечения первой линии рекомендована висмутсодержащая четырехкомпонентная схема. При отсутствии возможности для ее проведения рекомендованы последовательная терапия или четырехкомпонентная схема без препарата висмута. По мнению ряда специалистов [5–7], в данных схемах антихеликобактерной терапии оптимальным вариантом лекарственным препаратом является трикалия дицитрат висмута (препарат «Де-Нол» компании Astellas).

Терапия второй линии для эрадикации *Helicobacter pylori* и препараты висмута

В рекомендациях Маастрихтского консенсуса III в качестве терапии второй линии рекомендована висмутсодержащая четырехкомпонентная терапия, которая включает ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, препарат коллоидного висмута субцитрата в дозе 120 мг 4 раза в сутки, тетрациклин — 500 мг 4 раза в сутки и метронидазол — 500 мг 3 раза в сутки [33].

В 2010 г. В.Н. Lee и соавт. проведено изучение эффективности 2-недельной четырехкомпонентной терапии с использованием препарата висмута в качестве терапии второй линии после неэффективной тройной терапии с амоксициллином и кларитромицином по сравнению с квадротерапией, проводимой в течение недели [29]. В исследование включено 227 пациентов, у которых стандартная тройная терапия была неэффективна. В ходе исследования оценивали степень эрадикации, приверженность пациентов к лечению и наличие нежелательных явлений. Результаты показали, что эффективная эрадикация была достигнута у 72 из 112 (64,3 %, 95 % ДИ 0,504–0,830) пациентов в группе, в которой лечение проводилось в течение одной недели, и у 95 из 115 (82,6 %, ?? % ДИ 1,165–2,449) — в группе 2-недельной терапии ($p < 0,05$). Показано, что количество побочных эффектов возрастало вместе с длительностью терапии (20,0 и 42,5 % соответственно; $p < 0,001$). Однако существенных различий в приверженности к терапии и количестве серьезных нежелательных явлений между группами не выявлено (6,3 и 12,5 % соответственно; $p = 0,133$). Установлено, что 2-недельная квадротерапия была более эффективна, чем такая же терапия, проводимая в течение 7 дней (83 по сравнению с 64 %) [29].

В 2011 г. были опубликованы результаты еще одного исследования, проведенного J.W. Chung и соавт. [13]. Целью данной работы было изучение эффективности квадротерапии, проводимой в течение 7 дней, по сравнению с 2-недельной терапией. В исследование включено 199 пациентов, у которых терапия первой линии была неэффективной. Лечение включало пантопразол в дозе 40 мг 2 раза в сутки, метронидазол — 500 мг 2 раза в сутки, тетрациклин — 500 мг 4 раза в сутки и висмута субцитрат — 300 мг в сутки в течение 7 и 14 дней. Оценку эффективности проводили с использованием уреазного дыхательного теста. Результаты исследования показали достоверное снижение эффективности терапии до 81,6 % (95 % ДИ 73,9–89,3 %, 80/98) в группе 7-дневной терапии по сравнению с 85,1 % (95 % ДИ 78,2–92,0 %, 86/101) в группе 14-дневной те-

рапии. Таким образом, длительность 4-компонентной терапии с включением препаратов висмута должна составлять 14 дней.

В проекте рекомендаций Маастрихт IV в качестве терапии второй линии обсуждается тройная схема, которая включает левофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин — 1 г 2 раза в сутки и ИППП в стандартной дозе 2 раза в сутки. В 2006 г. результаты метаанализа, проведенного R.J. Saad и соавт. [42], показали, что 10-дневный режим тройной терапии на основе левофлоксацина более эффективен, чем 7-дневный курс квадротерапии, содержащей препарат висмута. Другой метаанализ, проведенный J.P. Gisbert и соавт. [24], продемонстрировали сходную значимость более высоких значений эффективной эрадикации *H. pylori* тройной схемы на основе левофлоксацина по сравнению с 4-компонентной терапией (81 по сравнению с 70 %). Кроме того, при использовании тройных схем с левофлоксацином наблюдали меньшее количество побочных эффектов, чем при квадротерапии (19 по сравнению с 44 %). Однако тройные схемы с левофлоксацином демонстрируют более низкую эффективность в странах Азии. Два рандомизированных контролируемых исследования, проведенные на Тайване и в Гонконге, показали, что тройная терапия с левофлоксацином была сопоставима по эффективности с квадротерапией с включением препаратов висмута в качестве терапии второй линии [51]. Исследования, проведенные недавно, показали высокую эффективность тройной терапии с включением левофлоксацина (250 мг 2 раза в сутки), ланзопразола (30 мг 2 раза в сутки) и амоксициллина (1 г 2 раза в сутки) у пациентов, у которых была неэффективной последовательная терапия [40].

Терапия третьей линии для эрадикации *Helicobacter pylori* и препараты висмута

Согласно Маастрихтскому консенсусу III после двух неудачных попыток эрадикации терапию следует подбирать с учетом чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам [33], что также отражено в резюме основных положений Маастрихтского консенсуса IV.

Для определения чувствительности выделенного штамма используют различные методики. Так, для обнаружения мутаций на участке 23S рРНК применяют амплификацию ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием геноспецифических праймеров с последующим обнаружением мутаций на стадии прямого секвенирования ДНК. В клинической практике используют молекулярные методы неинвазивного определения резистентности *H. pylori* к кларитромицину в фекальных образцах. Альтернативный подход к амплификации и секвенированию ДНК для молекулярного обнаружения мутаций состоит в использовании метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) (рис. 2) [41]. Результаты обнаружения *H. pylori*, резистентной к кларитромицину, методом FISH хорошо коррелируют с результатами, полученными при посеве и исследовании чувствительности [41]. Одно из потенциальных преимуществ метода FISH заключается в том, что образцы тканей, направляемых для гистологического исследования в патоморфологические лаборатории, можно использовать для FISH-анализа.

Висмутсодержащие 4-компонентные схемы представляют собой одни из наиболее изучаемых эмпирических схем третьей линии, являются альтернативой квадротерапии на основе кларитромицина [26]. Во время первоначальной

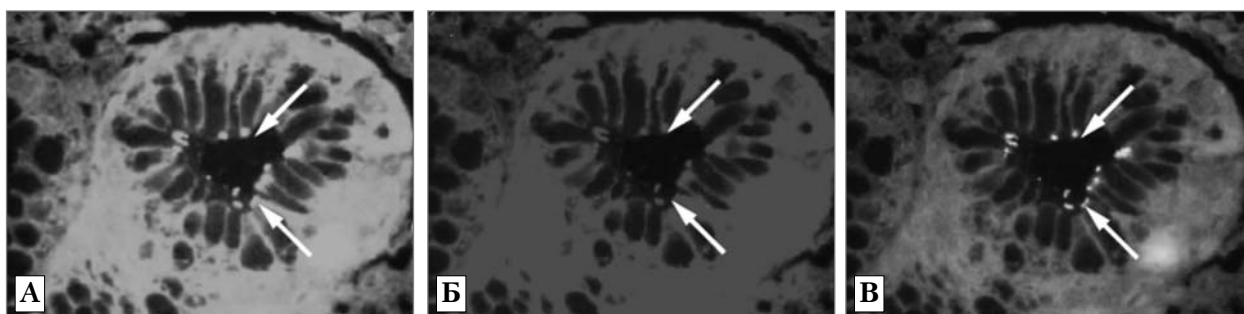


Рис. 2. Обнаружение кларитромицинчувствительных и кларитромицинрезистентных штаммов *Helicobacter pylori* в срезах ткани желудка, залитых в парафин, методом гибридизации целых клеток с флуоресцентно-мечеными олигонуклеотидами. Белые стрелки указывают на *H. pylori*: окрашивание *H. pylori*-специфичным зондом, меченным изотиоцианатом флуоресцина и обнаруживающим кларитромицинчувствительные и кларитромицинрезистентные *H. pylori* (А); окрашивание родамин-меченым зондом, показывающее только кларитромицинрезистентные *H. pylori* (Б). Комбинированное изображение панелей А и Б, показывающее кларитромицинчувствительные (окрашены зеленым) и кларитромицинрезистентные (окрашены желтым [смесь зеленого и красного]) микроорганизмы (В). Изображения получены с помощью трехполосного фильтра изотиоцианат флуоресцин/родамин/4'6-диамидино-2-фенилиндол (по [69])

оценки висмутсодержащей квадротерапии было показано, что в случае резистентности к метронидазолу большое значение имеют как доза, так и длительность приема висмута, особенно в регионах с распространенной резистентностью к метронидазолу [46]. Однако во многих исследованиях использовали субоптимальные дозы и длительность терапии, поэтому результаты оказались не впечатляющими [31]. В настоящее время получила одобрение в США и ждет одобрения в Европе схема терапии, включающая прием 4 раза в сутки трех капсул: висмута субцитрата (240 мг), метронидазола (375 мг) и тетрациклина (375 мг) плюс омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки. Использование такой комбинации в течение 10 дней, как показано в исследовании на 100 пациентах, обеспечивает частоту эрадикации в более чем 90 % случаев [34]. В США успешность данной схемы терапии инфекции штаммами *H. pylori*, резистентными к метронидазолу, составила 90 %, а в Европе — 90,5 % [34]. Неинвазивные методы определения чувствительности к антимикробным веществам в настоящее время применяют только для определения резистентности к кларитромицину и, возможно, к фторхинолонам. Эффективность неинвазивных молекулярных методов определения чувствительности зависит от получения количества ДНК *H. pylori*, достаточного для обнаружения мутаций. Наиболее надежными методами получения ДНК являются биопсия слизистой оболочки желудка с помощью эндоскопии, щеточная биопсия желудка, пероральная щеточная биопсия или забор желудочного сока. Степень инвазивности этих методов различна. Экстракцию ДНК и молекулярное определение чувствительности также можно проводить путем посева образцов или путем проведения быстрого уреазного теста биопсийного материала [22, 25]. Для неинвазивного получения ДНК *H. pylori* также можно использовать фекальные пробы [30].

Таким образом, эффективность и безопасность терапевтических схем с использованием препаратов висмута подтверждены в различных исследованиях.

В 2007 г. в Российской Федерации профессором Ю.Б. Белоусовым с коллегами проанализированы фармако-экономические аспекты использования трикалия дицитрата висмута в схемах антихеликобактерной терапии. В данном исследовании были рассмотрены экономические параметры клинических результатов, полученных в 2004 г. П.Я. Григорьевым и соавт. [2]. Пациенты были рандомизированы на две группы. В 1-й группе пациенты получали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг

2 раза в сутки и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, во 2-й — омепразол по 20 мг 2 раз в сутки, «Де-Нол» по 120 мг 4 раза в сутки, метронидазол по 250 мг 4 раза в сутки и тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней. Часть больных в группах получали лечение в 1997 г., а часть — в 2002 г. Установлено, что данные схемы обладают сопоставимой эффективностью. Частота эрадикации в сравниваемых группах в 1997 г. отличалась незначительно и составила в 1-й группе — 81,3 %, а во 2-й — 89,1 %. Анализ лечения в 2002 г. показал критическое снижение эрадикационной активности тройной схемы терапии — количество *H. pylori*-отрицательных результатов составило 62,3 %, тогда как при использовании квадротерапии эффективность за 5 лет не изменилась и составила 88,5 % ($p < 0,001$). Используя эти данные, была оценена фармако-экономическая эффективность подобного лечения. Установлено, что соотношение стоимости и эффективности в 1-й группе в 1997 г. составило 15,6 руб., а в 2002 г. — уже 20,3 руб., то есть разница составила 4,7 руб. Во 2-й группе показатель соотношения стоимость и эффективность с годами не изменился и составлял в 2002 г., также как и в 1997 г., 2,9 руб.

Таким образом, данные, полученные в исследовании Ю.Б. Белоусова, подчеркивают клинико-экономические преимущества квадротерапии с применением «Де-Нола» по сравнению с 3-компонентной терапией и роль трикалия дицитрата висмута в преодолении возрастающей антибиотикорезистентности *H. pylori* [4].

Собственный опыт использования препарата «Де-Нол»

В клинике ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» было проведено исследование, посвященное изучению эффективности 10-дневной последовательной антихеликобактерной терапии (кларитромицин, амоксициллин и рабепразол, тинидазол и препарат «Де-Нол») в лечении пептических язв двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*, и сравнительной оценке со стандартной тройной терапией, проводимой в течение 10 дней (кларитромицин, амоксициллин, рабепразол) [7]. В исследование было включено 63 пациента, у которых была диагностирована пептическая язва малых или средних размеров луковицы двенадцатиперстной кишки по данным видеоэзофагогастродуоденоскопии, ассоциированная с *H. pylori*. Инфицированность *H. pylori* диагностировали путем выявления антигена *H. pylori* в кале и подтверждали результатами гистологического исследования биоптатов, полученных при верхней эн-

а тут мало
бути №2

доскопии. Контроль эрадикации проводили через 5 нед после приема антибактериальных препаратов. Пациенты были рандомизированы в две группы: больные первой группы ($n = 32$) принимали стандартную тройную терапию в течение 10 дней, второй — на первом этапе получали стандартную последовательную терапию и «Де-Нол» в дозе 240 мг 2 раза в сутки. Критерии эффективности лечения включали клиническую ремиссию и эрадикацию *H. pylori*. Оценку диспепсического синдрома проводили по шкале Likert: незначительная — 1 балл, умеренная — 2 балла, выраженная — 3 балла. Кроме того, оценивали количество нежелательных явлений.

В результате лечения у всех больных отмечена положительная динамика (табл. 1). Выраженность абдоминально-болевого синдрома уменьшалась в среднем на 4–5 баллов в сутки. К концу лечения боль в пилородуоденальной зоне сохранилась лишь у 3 больных. Диспептические явления также уменьшились: изжога, отрыжка и тошнота практически не наблюдались, рвоты не было ни у одного пациента. Астенический синдром сохранялся у 22,5 % больных первой группы и у 19,4 % — второй. При контрольном исследовании

антигенов *H. pylori* в кале в первой группе эффективная эрадикация установлена в 72 % случаев. В группе последовательной терапии с включением препарата «Де-Нол» частота эффективной эрадикации была достоверно выше — 96,8 % ($p < 0,01$). Всем пациентам с неэффективной эрадикацией назначали антихеликобактерную терапию второй линии согласно современным стандартам: тетрацилин, метронидазол, препарат «Де-Нол» и рабепразол. При анализе нежелательных явлений установлено, что в первой группе побочные явления встречались чаще и выраженность их была больше (табл. 2). Однако данные жалобы были эффективно купированы назначением гепатопротекторов, про- и пребиотиков, антигистаминных препаратов и прокинетики.

Роль солей висмута в качестве лекарственных и косметологических средств известна уже в течение длительного времени. Широкое использование препаратов висмута привело к возрастанию количества случаев висмутовой интоксикации, поставив под сомнение безопасность таких лекарственных средств. Однако дальнейшие исследования позволили «реабилитировать» препараты висмута. На основании ана-

Таблица 1. Динамика клинических проявлений

Симптом	Тройная терапия				Последовательная терапия			
	Доля больных, %		Средний балл		Доля больных, %		Средний балл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль	96,8	6,5	2,1	1,5	100,0	3,2	2,2	1,0
Изжога	52,6	3,2	1,5	2	51,6	3,2	1,5	2,0
Тошнота	32,3	3,2	1,4	1,2	38,7	1,2	—	—
Отрыжка	64,5	6,5	1,7	1,2	51,6	3,2	1,5	1,1
Рвота	22,5	—	1,2	—	19,4	—	1,2	—
Запоры	29,0	16,2	1,3	1,1	32,3	19,4	1,3	1,2
Астения	45,2	22,5	1,8	1,1	41,9	19,4	1,7	1,2

Примечание. Средний балл оценивали только у пациентов с наличием того или иного симптома

Таблица 2. Частота и выраженность побочных явлений схем антихеликобактерной терапии

Симптом	Тройная терапия		Последовательная терапия	
	Количество больных	Средний балл	Количество больных	Средний балл
Горечь и сухость во рту	3 (9,7 %)	2,7	2 (6,5 %)	2
Дискомфорт в области эпигастрия	4 (12,9 %)	2	0	0
Тошнота	2 (6,5 %)	2,5	1 (3,2 %)	1
Аллергия	2 (6,5 %)	1,5	1 (3,2 %)	1
Диарея	3 (9,7 %)	2,3	1 (3,2 %)	2
Метеоризм	4 (12,9 %)	2,5	2 (6,5 %)	2
Средняя интенсивность, баллы		2,25		1,6

лиза 945 клинических случаев доказано, что побочные эффекты возникают лишь при применении очень высоких доз препаратов (до 20 г/сут) на протяжении длительного (2–20 лет и более) времени [8].

В настоящее время на фармацевтическом рынке препараты висмута представлены различными его солями — субнитрат, субсалицилат, субгаллат, субцитрат и др. Гастроэнтерологи чаще всего назначают коллоидный субцитрат висмута (препарат «Де-Нол»). Механизм действия препаратов висмута достаточно изучен. Известно, что соли висмута оказывают бактерицидное действие на бактериальную стенку, ингибируют различные ферменты бактерии (уреазу, каталазу, липазу, фосфолипазу), препятствуя адгезии к эпителиальным клеткам желудка [9]. Следует учитывать, что «Де-Нол» в виде монотерапии способствует эффективной эрадикации лишь в 27–33 % случаев. Преимущество данного препарата заключается в том, что у *H. pylori* не формируется резистентности к нему [5]. Ионы висмута активны также в отношении форм кокковых форм данного микроорганизма благодаря преципитации на внешней мембране бактерии и могут влиять на активность ряда ферментов периплазматического пространства. Исследование уровня минимальной ингибирующей концентраций солей висмута в отношении 46 штаммов *H. pylori*, показало, что наибольшую активность в небольших дозах (MIC50 8 мг/л) проявил трикалия дицитрат висмута [1]. Именно коллоидная форма «Де-Нола» обуславливает возможность эффективной пенетрации в слизистую оболочку желудка, благодаря чему

препарат легко проникает вглубь слизистой оболочки и угнетает бактерии, которые недоступны другим антибактериальным препаратам [3]. «Де-Нол» также связывает, а потом доставляет эпителиальный фактор роста в высоких концентрациях ко дну язвы, таким образом, способствуя формированию кровеносных сосудов, субстрата матрикса, то есть обеспечивая главные условия для полноценной эпителизации. Кроме того, препараты висмута позволяют преодолевать резистентность *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину в случае квадротерапии.

Учитывая высокую эффективность по данным литературы и результаты проведенного исследования, можно сделать вывод, что квадротерапия с включением препаратов висмута используется недостаточно. Она является хорошей альтернативой стандартной тройной терапии. В США, где препараты-генерики висмута, метронидазол, тетрациклин и ИПП широко доступны, цена 14-дневного курса висмутосодержащей квадротерапии составляет менее 50 дол. США, благодаря этому она является экономически выгодной. Первая линия терапии — это всегда выбор между следующими схемами: кларитромицинсодержащей, безвисмутовой и висмут-содержащей квадротерапией. Однако, учитывая возрастающую антибиотикорезистентность хеликобактерной инфекции, клиническую эффективность и безопасность, а также фармако-экономические аспекты, предпочтение, очевидно, следует отдавать последним двум. Препарат «Де-Нол» является наиболее аргументированным выбором при использовании подобных схем.

Статья предоставлена
Представительством Астеллас Фарма Юроп Б.В. в Украине

Список литературы

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология. Роль методов патогенетической терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2006.— № 5.— С. ???
2. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С. Фармакоэкономика применения висмута трикалия дицитрата при язвенной болезни // Тер. арх.— 2007.— № 2.— Т. 79.— С. 1–9.
3. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопр. совр. тер.— 2006.— Т. 5, № 5.— С. 46–50.
4. Кудрявцева Л.В. Региональные генотипы и уровни резистентности к антибактериальным препаратам *H. pylori*: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2004.
5. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Кожевников А.Н., Пучков К.С. Опыт применения препарата висмута в схеме первой линии эрадикации *Helicobacter pylori* // Здоровья України.— 2009.— № 6 (211).— С. 58–59.
6. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Новый антихеликобактерный режим при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2008.— № 5.— С. 39.
7. Фадеенко Г.Д., Просолонко К.О. Шляхи подолання резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків. Порівняння класичної потрійної та послідовної терапії з використанням «Де-Нолу» при пептичних виразках // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 5 (49).— С. 64–69.
8. Щербинина М.Б. Де-Нол в современной терапии гастроэнтерологических заболеваний // Здоровья України.— 2009.— № 12/1.— С. 44–45.
9. Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2006.— № 2.— С. ???
10. Borody T.J. et al. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori* // Gut.— 1995.— N 37.— P. 477–481.

11. Chey W.D., Wong B.C. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— 102.— P. 1808—1825.
12. Chuah S.K., Thay F.W., Hsu P.I., Wu D.Ch. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy // *World J. Gastroenterol.*— 2011.— 17 (35).— P. 3971—3975.
13. Chung J.W., Lee J.H., Jung H.Y. et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy // *Helicobacter.*— 2011.— N 16 (4).— P. 289—94.
14. Cianci R., Montalto M., Pandolfi F. et al. Third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection // *World J. Gastroenterol.*— 2006.— 12.— P. 2313—2319
15. De Boer W.A. How to achieve a near 100 % cure rate for *H. pylori* infection in peptic ulcer patients. A personal viewpoint // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1996.— N 22.— P. 313—316.
16. De Francesco V., Giorgio V., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // *J. Gastrointest. Liver Dis.*— 2010.— 19.— P. 409—414
17. Dore M.P., Farina V., Cuccu M. et al. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days // *Helicobacter.*— 2011.— N 16 (4).— P. 295—300
18. Essa A.S., Kramer J.R., Graham D.Y., Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing «concomitant therapy» versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.*— 2009.— 14.— P. 109—118
19. Fischbach L.A. et al. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— N 20.— P. 1071—1082.
20. Fischbach L.A., Goodman K.J., Feldman M., Aragaki C. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis // *Int. J. Epidemiol.*— 2002.— N 31.— P. 128—139
21. Frenck R.W. et al. *Helicobacter* in the developing world // *Microbes. Infect.*— 2003.— N 5.— P. 705—713.
22. Furuta T. et al. Influence of CYP2C19 polymorphism and *Helicobacter pylori* genotype determined from gastric tissue samples on response to triple therapy for *H. pylori* infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— N 3.— P. 564—573.
23. Gerrits M.M. et al. Multiple mutations in or adjacent to the conserved penicillin-binding protein motifs of the penicillin-binding protein 1A confer amoxicillin resistance to *Helicobacter pylori* // *Helicobacter.*— 2006.— N 11.— P. 181—187.
24. Gisbert J.P. «Rescue» regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— 14.— P. 5385—5402.
25. Graham D.Y. et al. Practical rapid, minimally invasive, reliable nonendoscopic method to obtain *Helicobacter pylori* for culture // *Helicobacter.*— 2005.— N 10.— P. 1—3.
26. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut* — 2010.— N 59.— P. 1143—1153
27. Kandulski, A. et al. *Helicobacter pylori* infection: a clinical overview // *Dig. Liver Dis.*— 2008.— N 40.— P. 619—626.
28. Kwon D.H. et al. Analysis of *rdxA* and involvement of additional genes encoding NAD (P) H flavin oxidoreductase (*FrxA*) and ferredoxin-like protein (*FdxB*) in metronidazole resistance of *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2000.— N 44.— P. 2133—2142.
29. Lee B.H., Kim N., Hwang T.J. et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea // *Helicobacter.*— 2010.— N 15 (1).— P. 38—45.
30. Lottspeich C. et al. Evaluation of the novel *Helicobacter pylori* ClariRes real-time PCR assay for detection and clarithromycin susceptibility testing of *H. pylori* in stool specimens from symptomatic children // *J. Clin. Microbiol.*— 2007.— N 45.— P. 1718—1722.
31. Luther J. et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and metaanalysis of efficacy and tolerability // *Am. J. Gastroenterol.*— 2010.— N 105.— P. 65—73.
32. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C. et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial // *Lancet.*— 2011.— 377.— P. 905—913.
33. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gut.*— 2007.— 56.— P. 772—781.
34. Malfertheiner, P. et al. Quadruple therapy with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline, and omeprazole is superior to triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology.*— 2010.— N 138 (suppl. 1).— P. S33.
35. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.*— 2006.— N 3.— P. e442.
36. Megraud F.H. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // *Gut.*— 2004.— 53.— P. 1374—1384.
37. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // *Gut.*— 2007.— 56.— P. 1502.
38. Moore R.A. et al. Nucleotide sequence of the *gyrA* gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1995.— N 39.— P. 107—111.
39. Okamoto T. et al. A change in BBP1 is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori* // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2002.— N 50.— P. 849—856.
40. Pontone S., Standoli M., Angelini R., Pontone P. Efficacy of *H. pylori* eradication with a sequential regimen followed by rescue therapy in clinical practice // *Dig. Liver. Dis.*— 2010.— 42.— P. 541—543.
41. Rimbara E., Fischbach L., Graham D. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections // *Gastroenterol. Hepatol.*— 2011.— Vol. 8.— P. 79—88.
42. Saad R.J., Schoenfeld P., Kim H.M., Chey W.D. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— 101.— P. 488—496
43. Sarai A.S. et al. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B12 deficiency // *J. Infect. Dev. Ctries.*— 2008.— N 2.— P. 346—349.
44. Shiotani A., Graham D.Y. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease // *Med. Clin. North Am.*— 2002.— N 86.— P. 1447—1466.
45. Treiber G., Ammon S., Malfertheiner P., Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures // *Helicobacter.*— 2002.— 7.— P. 225—231
46. van der Wouden E.J. et al. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— N 94.— P. 1751—1759.
47. Vecsei A. et al. Stool polymerase chain reaction for *Helicobacter pylori* detection and clarithromycin susceptibility testing in children // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— N 8.— P. 309—312.
48. Wang G. et al. Spontaneous mutations that confer antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2001.— N 45.— P. 727—733.
49. Wang L. H. et al. Distribution of *gyrA* mutations in fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* strains // *World J. Gastroenterol.*— 2010.— N 16.— P. 2272—2277.
50. WHO. The global burden of disease: 2004 update [online], http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html (2008).
51. Wong W.M. et al. Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— 23.— P. 421—427.

Г.Д. Фадеєнко, Е.Г. Курінна

Антигелікобактерна терапія: акцент на препарати вісмуту

Бактерія *Helicobacter pylori* — одна з найпоширеніших трансмісивних інфекцій людини. Вона викликає запалення слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, може призвести до її атрофії та розвитку залізодефіцитної і B_{12} -дефіцитної анемії, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, раку шлунка і MALT-лімфоми. Згідно з останніми рекомендаціями як лікування першої лінії експерти рекомендують потрійну антигелікобактерну терапію. Однак протягом останніх років ефективність цієї схеми прогресивно знижується, а в деяких країнах набирає неприйнятно низького рівня — 25–60 %. Зниження ефективності антигелікобактерної терапії можна пояснити більшою поширеністю штамів *H. pylori*, резистентних до антибактеріальних препаратів. Альтернативою потрійної схеми може бути квадротерапія з препаратами вісмуту. Препарат «Де-нол» (трикалію дицитрат вісмуту) — це лікарський засіб, що має власну незначну антигелікобактерну активність, сприяє подоланню резистентності *H. pylori* до антибіотиків; крім того, *H. pylori* не має природної та набутої резистентності до цього препарату. Мета дослідження — порівняння ефективності й безпеки стандартної потрійної терапії та послідовної терапії із застосуванням препаратів вісмуту у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки. Встановлено, що антигелікобактерна ефективність і безпека схеми із застосуванням препарату «Де-нол» достовірно вища за стандартну потрійну терапію (96,8 порівняно з 72 %, $p < 0,01$). Враховуючи, крім того, фармакоекономічні аспекти цих схем лікування, перевагу слід віддавати послідовній схемі з препаратом вісмуту. Препарат «Де-Нол» є найбільш обґрунтованим вибором для використання в цих схемах.

G.D. Fadeyenko, E.G. Kurinnaya

Anti-Helicobacter therapy: an accent on bismuth preparations

Helicobacter pylori infection is one of the most common human infectious diseases that causes gastritis and duodenitis, which may lead to gastric mucosa atrophy and development of iron-deficient and B_{12} -deficiency anemia, duodenal peptic ulcer, gastric cancer and MALT-lymphoma. In accordance with current guidelines experts recommend triple therapy as the first-line treatment for *Helicobacter pylori*. However, in recent years the effectiveness of this scheme was progressively reducing, and in some countries has reached the unacceptably low level of 25–60 %. The reduced effectiveness anti-*Helicobacter* therapy could be explained by a greater prevalence of *Helicobacter pylori* strains resistant to antimicrobials. As alternative scheme for triple therapy quadro therapy with bismuth could be used. The drug De-nol (bismuth tripotassium dicitrate) represents drug that has its own mild anti-*Helicobacter* activity, is helps to overcome the antibiotics resistance of *H. pylori*. Furthermore, *H. Pylori* has no natural and acquired resistance to this drug. The aim of the study was to compare the efficacy and safety of standard triple therapy and sequential therapy with bismuth in patients with duodenal peptic ulcer. It has been established that anti-*Helicobacter* efficacy and safety scheme with De-nol were significantly higher than those of standard triple therapy (96.8 % vs. 72 %, $p < 0.01$). Given also pharmacoeconomic aspects of the treatment schemes, preference should be given a sequential therapy with bismuth. De-nol is the most reasonable choice for use in these schemes.

Контактна інформація

Фадеєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., заступник директора ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 30 січня 2012 р.