



Н.В. Барышникова,
Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова

Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *Helicobacter pylori*: обоснование необходимости использования препаратов висмута

Ключевые слова

H. pylori, эрадикация, резистентность, квадротерапия, препараты висмута.

Прогрессирующее увеличение уровня заболеваемости *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями среди российского населения определяет их высокую клиническую и социальную значимость. Без своевременного адекватного лечения длительное персистирование инфекции в организме человека может не только потенцировать развитие воспалительных и эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищеварительного канала, но и являться пусковым фактором в развитии рака желудка. Антихеликобактерная этиотропная терапия эффективно предотвращает развитие указанных изменений. К сожалению, длительное использование в схемах антихеликобактерной терапии одних и тех же антибиотиков способствует развитию устойчивости *H. pylori* к ним. Установлено, что формирование антибиотикорезистентности микроорганизма может приводить к резкому снижению процента успешной эрадикации: с 80–90 до 30–60 % [3]. По литературным данным, в частности, на 2006 г. устойчивость *H. pylori* у взрослых составила по отношению к метронидазолу — 100 %, к тетрациклину — 57,9 %, к кларитромицину — 27,4 %, к амоксициллину она была близка к нулю [7, 24]. Особого внимания заслуживает проблема резистентности *H. pylori* к кларитромицину, т. к. этот препарат является одним из основных компонентов традиционно используемой согласно

Маастрихтскому консенсусу схемы эрадикационной терапии первой линии. По данным за 2007 г., в Санкт-Петербурге устойчивость этого микроба к кларитромицину даже у детей составляла не менее 28 % [6]. В связи с этим нами проведено расширенное эпидемиологическое исследование в целях оценки резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Санкт-Петербурге. Обследовано 150 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки из пяти гастроэнтерологических центров различных районов Санкт-Петербурга (Красногвардейского, Невского, Центрального, Адмиралтейского, Выборгского): по 30 больных из каждого. Для придания выборке клинической однородности она была рандомизирована по возрасту (в исследовании не включали лиц моложе 18 и старше 70 лет), язвенному анамнезу (включали пациентов с ранее подтвержденным хотя бы однократно диагнозом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, у которых в анамнезе не было указаний на проведение эрадикационной терапии с использованием кларитромицина по поводу язвенной болезни, а также по поводу других заболеваний за последние 2 года). Данный способ организации выборки позволил придать ей репрезентативный характер и возможность экстраполяции полученных результатов на всю генеральную совокупность больных язвенной болезнью в мегаполисе Санкт-Петербурга. Анализ биоптатов

слизистой оболочки антрального отдела желудка, в которых предварительно был обнаружен *H. pylori*, на наличие мутаций устойчивости к кларитромицину проводили в научно-исследовательской лаборатории «Диагностика» в Санкт-Петербурге с использованием «полунездовой» полимеразной цепной реакции. В результате статистической обработки данных установлено, что гены, кодирующие устойчивость *H. pylori* к кларитромицину, а как следствие — возможно, ко всем макролидам, выявляют у 40 % пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК).

Между тем, согласно III Маастрихтскому консенсусу, назначение в качестве терапии первой линии схем эрадикации, включающих кларитромицин, возможно в том случае, когда процент резистентности *H. pylori* к данному антибиотику в отдельном регионе не превышает 15–20 %. Следовательно, назначать их в России нужно осторожно, с учетом региональных показателей устойчивости микроорганизма. Оптимальным в этих условиях явилось бы определение устойчивости к кларитромицину до начала эрадикационной терапии, что, разумеется, абсолютно нереально в рутинной клинической практике для большинства регионов РФ, когда следует стремиться к достижению максимально предсказуемых положительных результатов.

Также следует заметить, что процент успешной эрадикации может снижаться в результате персистенции в организме человека высокопатогенных штаммов *H. pylori*: так, например, установлено, что наличие в геноме *H. pylori* гена *сagA* связано со снижением эффективности эрадикации [10]. По нашим данным, около 90 % штаммов *H. pylori*, персистирующих в Санкт-Петербурге, содержат ген *сagA*.

Традиционно к способам повышения эффективности эрадикационной терапии относят удлинение сроков лечения, увеличение дозы антибиотиков и использование новых антибиотиков. Однако эти методы имеют ряд недостатков. Удлинение сроков лечения и увеличение дозы антибиотиков приводят к снижению рентабельности терапии и повышению риска развития побочных эффектов, тогда как эффективность эрадикации возрастает всего лишь на 9–12 % по сравнению с семидневной схемой лечения [12, 20]. В качестве основных антибиотиков резерва, рекомендованных для альтернативного использования в схемах антихеликобактерной терапии, выступают препараты нитрофуранового ряда, фторхинолоны (левофлоксацин), макролиды (джозамицин). Однако и этот путь вряд ли оправдан со стратегических позиций: использова-

ние новых антибиотиков в схемах эрадикации является лишь временным решением проблемы, т. к. высока вероятность развития в течение нескольких лет устойчивости *H. pylori* и к этим препаратам. К тому же применение «терапии спасения», в частности с левофлоксацином, по ряду данных отнюдь не приводит к значительному увеличению показателей эрадикации [11, 16]. Еще одно широко обсуждаемое положение касается связи эффективности эрадикации с видом ингибитора протонной помпы, используемого в данной схеме лечения. Однако данные метаанализа не показали сколько-нибудь значимых различий между эффективностью схем эрадикации на основе омепразола и другими ингибиторами протонного насоса (лансопразолом, рабепразолом, эзомепразолом) при условии идентичности других компонентов эрадикационной терапии [25]. Представляется, что в сложившихся условиях одним из оптимальных способов совершенствования лечения данной категории больных является разработка схем терапии, включающих препараты, к которым не существует первичная и не развивается приобретенная устойчивость микроорганизма.

В связи с вышеперечисленным в схемы терапии первой линии, согласно с рекомендациями III Маастрихтского консенсуса, целесообразно включать препараты на основе висмута, прежде всего «Де-Нол», первичная и вторичная резистентность *H. pylori* к которым отсутствует и при использовании которых не проявляются такие побочные эффекты, как антибиотикассоциированная диарея и дисбиоз кишечника [11]. Более того, получены данные о том, что «Де-Нол» обладает свойствами кишечного антисептика и благоприятно влияет на состояние кишечной эндоэкологии [9]. При использовании этого препарата в схемах эрадикационной терапии не наблюдается клинически значимого прогрессирования изменений микрофлоры кишечника, тогда как при использовании стандартных схем эрадикационной терапии, включающей два антибиотика, достоверно ухудшается кишечный микробиоценоз [1, 2, 9].

Отличительными чертами висмутсодержащих препаратов, определяющими их уникальность, являются собственная противомикробная активность в отношении *H. pylori* с эффективностью в отношении как вегетативных, так и кокковых форм микроорганизма; гастропротекторное действие; усиление синтеза эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка; стимуляция секреции гидрокарбонатов и слизи эпителием желудка; обеспечение накопления эпидермального фактора роста в

зоне поражения слизистой оболочки пищеварительного канала; отсутствие антисекреторных и антикислотных свойств, а следовательно, влияния на рН в желудке, что обеспечивает сохранение бактерицидной функции желудочного сока и предупреждает развитие феномена «рикошета»; замедление процессов всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклин, амоксициллин), что способствует повышению их концентрации в желудочном содержимом; отсутствие абсорбции из пищеварительного канала; устранение клинических признаков кишечной диспепсии (урчание, вздутие живота, боль в животе, нарушение стула); предупреждение прогрессирования дисбиоза кишечника и восстановление оптимального качественного и количественного состава кишечной микрофлоры за счет свойств кишечного антисептика; крайне редкое развитие побочных эффектов.

Существует несколько вариантов схем антихеликобактерной терапии с включением висмутсодержащих препаратов, разработанных как за рубежом, так и в России.

1. Квадротерапия второй линии: один из ингибиторов протонной помпы по 20 мг 2 раза в 1 сут, висмута трикалия дицитрат («Де-Нол») по 120 мг 4 раза в 1 сут, метронидазол по 500 мг 3 раза в 1 сут, тетрациклин по 500 мг 3 раза в 1 сут в течение 7 сут (в соответствии с рекомендациями Маастрихтского соглашения).

2. Тройная схема первой линии: висмута трикалия дицитрат («Де-Нол») по 240 мг в комбинации с кларитромицином по 250 мг и амоксициллином по 1000 мг 2 раза в 1 сут в течение 10 сут (согласно с Российскими рекомендациями, разработанными на основе рекомендаций Маастрихтского консенсуса; московское соглашение Научного общества гастроэнтерологов России).

3. Тройная схема первой линии: один из ингибиторов протонной помпы по 20 мг в комбинации с амоксициллином по 1000 мг и висмута трикалия дицитратом («Де-Нол») по 240 мг 2 раза в 1 сут в течение 10 сут (согласно Российским рекомендациям, разработанным на основе рекомендаций Маастрихтского консенсуса; московское соглашение Научного общества гастроэнтерологов России).

Во всех вышеперечисленных схемах лечения длительность назначения «Де-Нола» может варьировать от 7 до 28 сут. При язвенной болезни наиболее терапевтически обоснованным считается продолжение использования «Де-Нола» до 28 сут после окончания курса приема остальных компонентов эрадикационной терапии, что объясняется гастропротективным действием данного препарата и его положительным влия-

нием на послеязвенный рубец, способствующим поддержанию индуцированной ремиссии.

На сегодняшний день опубликовано значительное количество работ, свидетельствующих о том, что эффективность схем лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний на основе висмутсодержащих препаратов сравнима с эффективностью стандартных схем эрадикации на основе ингибиторов протонной помпы [22, 23, 26]. По данным российских исследователей [5], «Де-Нол» признан наиболее эффективным и безопасным из висмутсодержащих препаратов.

В настоящее время целесообразно осуществлять подбор схемы лечения в зависимости от региональных показателей резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам [4, 8, 13, 21]. В свете вышесказанного имеются объективные предпосылки к назначению широкому кругу пациентов схем эрадикационной терапии на основе висмутсодержащих препаратов.

При обращении к литературным источникам нами выявлен ряд интересных фактов. Так, у детей при сравнительном исследовании эффективности различных схем эрадикации («Де-Нол» + фуразолидон + амоксициллин; «Де-Нол» + фуразолидон + кларитромицин; «Де-Нол» + фуразолидон + рокситромицин в течение 7 сут с продолжением приема «Де-Нола» до 14 сут) установлено, что наиболее эффективной оказалась схема «Де-Нол» + фуразолидон + амоксициллин. Эрадикация НР в этой группе составила 81,5 % по сравнению с 75 и 77 % в других группах соответственно [13]. Обращало на себя внимание, что до лечения нарушения микробиоценоза толстой кишки были выражены примерно одинаково у всех детей, тогда как после терапии ухудшение состояния кишечной микрофлоры было максимально выражено в группе пациентов, которым назначали схему терапии «Де-Нол» + фуразолидон + кларитромицин (ухудшение у 68,8 % детей), что свидетельствует о высокой агрессивности кларитромицина, наиболее широко используемого при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях [13].

Следует отметить и тот факт, что, по данным ряда зарубежных исследований, препараты висмута в большинстве случаев используют в качестве компонента квадротерапии второй линии при неэффективности лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний с применением схем первой линии. При этом эффективность эрадикации *H. pylori* варьирует от 79 до 99 % [15, 17, 18]. Для снижения риска развития побочных эффектов лечения, что особенно актуально у пожилых людей со сниженными функциями печени и почек, за рубежом предпринимают попытки использо-

вать короткие схемы эрадикации *H. pylori* на основе препаратов висмута. Так, например, использование тройной схемы, включающей тетрациклин (по 500 мг 4 раза в 1 сут), фуразолидон (по 100 мг 4 раза в 1 сут) и «Де-Нол» (по 120 мг 4 раза в 1 сут), в течение 4 сут обеспечивает эффективность эрадикации 88,2 % [14]. Рассматривают даже возможность использования однодневных схем эрадикации, однако без особого успеха. Так, однодневная схема, содержащая омепразол (по 20 мг 2 раза в 1 сут), амоксициллин (по 1000 мг 4 раза в 1 сут), фуразолидон (по 200 мг 4 раза в 1 сут), «Де-Нол» (по 120 мг 4 раза в 1 сут), обеспечивает достижение успешной эрадикации *H. pylori* в 36,67 % случаев против 66,67 % случаев при использовании семидневной схемы, включающей омепразол (по 40 мг 2 раза в 1 сут), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в 1 сут), фуразолидон (по 100 мг 2 раза в 1 сут) [19].

Целью исследования, проведенного в клинике пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии СПб ГМА им. И.И. Мечникова, явилась оценка эффективности схемы терапии с использованием висмут-содержащего препарата «Де-Нол» по сравнению со стандартной тройной схемой эрадикации первой линии при *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Было обследовано 52 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с *H. pylori*, в фазу обострения процесса, которые были разделены на две группы. Первая (группа исследования) состояла из 32 больных. Пациентам назначали эрадикационную терапию (омепразол по 40 мг/сут, амоксициллин по 2000 мг/сут в течение 7 сут, «Де-Нол» по 480 мг/сут в течение 28 сут). Вторая (группа сравнения) состояла из 20 больных. Им назначали стандартную эрадикационную терапию (омепразол по 40 мг/сут, амоксициллин по 2000 мг/сут, кларитромицин по 1000 мг/сут в течение 7 сут). Всем пациентам до и после лече-

ния проводили стандартизированный опрос, фиброгастроудоденоскопию, определяли наличие инфекции *H. pylori* биохимическим, гистологическим методами и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Назначали гистологическое исследование биоптатов по визуально-аналоговой шкале (модификация шкалы Л.И. Аруина). Исследование методом ПЦР выполняли на базе научно-исследовательской лаборатории «Диагностика».

При оценке результатов терапии эффективность купирования жалоб оценивали на 7, 15 и 30-е сутки от начала лечения. Через 2 мес после окончания терапии повторно осуществляли контрольные эндоскопическое, гистологическое и генетическое исследования. Эрадикация *H. pylori* считалась достигнутой при получении отрицательного результата по данным всех методов определения этого микроорганизма (быстрого уреазного теста, гистологического метода и ПЦР).

На фоне лечения уже к 7-м суткам терапии в обеих группах отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома, вплоть до полного его купирования, а также уменьшение явлений диспепсии (рис. 1, 2).

При контрольном эндоскопическом исследовании в обеих группах через 4 нед определялось рубцевание язв у всех пациентов, однако в группе исследования было выявлено более значимое уменьшение выраженности эндоскопических признаков сопутствующего хронического гастродуоденита, что можно объяснить цитопротективным действием «Де-Нола».

Эрадикация *H. pylori* была эффективной у 83 % пациентов из группы исследования и 61 % группы сравнения ($p < 0,05$).

При оценке побочных эффектов установлено, что использование «Де-Нола» в схемах эрадикационной терапии способствует лучшей переносимости лечения, не вызывает антибиотикоассоциированной диареи, тогда как в группе сравне-

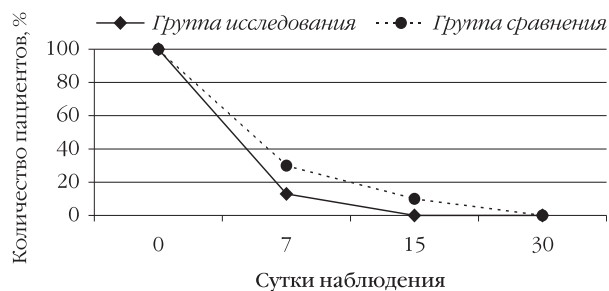


Рис. 1. Сравнительная динамика купирования болевого абдоминального синдрома у больных ЯБДК

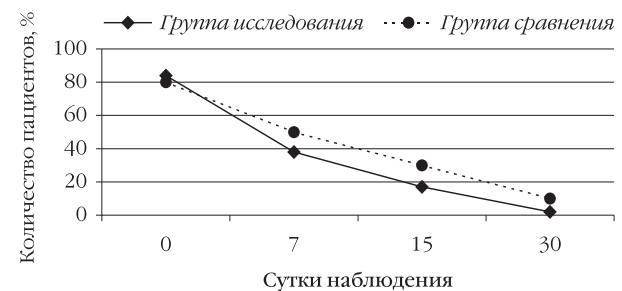


Рис. 2. Сравнительная динамика купирования метеоризма у больных ЯБДК

ния у 4 пациентов наблюдались послабление стула и развитие метеоризма. Это может объясняться дополнительным действием «Де-Нола» как кишечного антисептика и предупреждением роста условно-патогенной микрофлоры.

Таким образом, у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, назначение «Де-Нола» в схемах эрадикационной терапии повышает эффективность лечения за счет:

- отсутствия первичной и приобретенной устойчивости *H. pylori* к висмутсодержащим препаратам;
- высокой клинической эффективности лечения;

- эффективного уменьшения эндоскопических признаков обострения заболевания за счет гастропротективного действия;
- увеличения процента успешной эрадикации *H. pylori*;
- профилактики развития дисбиоза кишечника;
- хорошей переносимости терапии.

Достоинства препаратов на основе висмута при лечении заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, определяют их непреходящую клиническую востребованность, конкурентоспособность и рациональность применения в клинической практике.

Список литературы

1. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. Эрозивные состояния гастродуоденальной области // Рус. мед. журн.— 1998.— № 3.— С. 149—153.
2. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Шабанова Г.Ж., Щербина Н.Н. Особенности язвенной болезни, не связанной с *Helicobacter pylori* // Тер. арх.— 2002.— № 2.— С. 24—27.
3. Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.Б., Ткаченко Е.И. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией.— Санкт-Петербург, 2002.— 44 с.
4. Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Ферман Р.С. Исследование антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современный период // Клини. микробиол. и антимикробная химиотер.— 2008.— Т. 10, № 2.— Прил. 1.— С. 18—19.
5. Калинин А.В. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и пути её преодоления. Место Де-Нола в современных схемах эрадикационной терапии // Тер. арх.— 2001.— № 8.— С. 73—75.
6. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии (2007 г.) // <http://www.amamed.ru/articles/article.php?action=49>.
7. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* // Альманах клин. мед.— 2006.— Т. 14.— С. 39—46.
8. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— N 3.— С. 7—8.
9. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Синдром раздраженного кишечника (рекомендации для практических врачей).— М., 2008.— 34 с.
10. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Боваева Д.И. и др. Саг-статус *Helicobacter pylori* и эффективность эрадикационной терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2004.— № 1.— С. 11—12.
11. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П. и др. Эрадикационная терапия, включающая пробиотики: консенсус эффективности и безопасности // Клиническое питание.— 2005.— № 1.— С. 14—20.
12. Шептулин А.А., Киприанис В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» (По материалам Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Монреале и Европейской недели гастроэнтерологов в Копенгагене) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол.— 2006.— № 2.— С. 88—91.
13. Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Салмова В.С. и др. Безопасность применения препаратов висмута // <http://www.nczd.ru/art20.htm>.
14. Araujo Castillo R., Pinto Valdivia J.L., Ramirez D. et al. New ultrashort scheme for *Helicobacter pylori* infection eradication using tetracycline, furazolidone and colloidal bismuth subcitrate in dyspeptic patients with or without peptic ulceration in the National Hospital Cayetano Heredia // Rev. Gastroenterol. Peru.— 2005.— Vol. 25 (1).— P. 23—41.
15. Chung S.J., Lee D.H., Kim N. et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with second-line treatment: non-ulcer dyspepsia compared to peptic ulcer disease // Hepato-gastroenterology.— 2007.— Vol. 54 (76).— P. 1293—1296.
16. Gisbert J.P. et al. Third-line rescue therapy with levo oxacin after two *H. pylori* treatment failures // Am. J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 101.— P. 243—247.
17. Gisbert J.P., Gisbert J.L., Marcos S. et al. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2008.— Vol. 27 (4).— P. 346—354.
18. Hsu P.I., Wu D.C., Chen A. et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures // Eur. J. Clin. Invest.— 2008.— Vol. 38 (6).— P. 404—409.
19. Huo X.H., Chu J.K., Yang X.F. et al. Efficacy of one-day quadruple therapy for *H. pylori* infection in Chinese patients // World J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 12 (19).— P. 3105—3107.
20. Maastricht-3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection // 13 United European Gastroenterology Week.— Copenhagen, 2005.
21. Tytgat G.N.J. Treatment of Peptic Ulcer // Digestion.— 1998.— Vol. 59.— P. 446—452.
22. Unge P. Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens // Scand. J. Gastroenterol.— 1996.— Vol. 215 (suppl. 215).— P. 74—81.
23. Van der Hulst R.W., Keller J.J., Rauws E.A. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature // *Helicobacter*.— 1996.— Vol. 1.— P. 6—19.
24. Vdovychenko V., Demydova A. Dynamics of *Helicobacter pylori* strains resistance to antibiotics and prognosis of the effectiveness of peptic ulcer treatment of IVIV province residents // Abstracts of 15-th European Gastroenterology week.— 27—31 October 2007.— OP-G-152.
25. Vergara M. et al. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 18.— P. 647—654.
26. Wang W.H., Wong B.C., Lam S.K. Pooled analysis of *Helicobacter pylori* eradication regimens in Asia // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2000.— Vol. 15.— P. 1007—1017.

Н.В. Барішнікова, Ю.П. Успенський, Є.І. Ткаченко

Оптимізація лікування хворих із захворюваннями, асоційованими з інфекцією *Helicobacter pylori*: обґрунтування необхідності використання препаратів вісмуту

Представлено дані з оптимізації лікування захворювань, асоційованих з інфекцією *Helicobacter pylori*, шляхом включення до схеми ерадикаційної терапії препарату, що містить вісмут («Де-Нол»). Це забезпечує швидке й повне настання клініко-ендоскопічної ремісії захворювання, а також підвищує відсоток ефективної ерадикації *Helicobacter pylori*.

N.V. Baryshnikova, Yu.P. Uspenskiy, E.I. Tkachenko

Optimization of the treatment of patients with *Helicobacter pylori*-associated disorders: the arguments to support the use of bismuth preparations

The article presents data on the optimization of the treatment of *Helicobacter pylori*-associated disorders by means of inclusion of bismuth-containing preparation (De-Nol) in the scheme of eradication therapy. This permits the gaining of the quick and total clinical and endoscopic remission of the disease and increasing the percentage of the effective *Helicobacter pylori* eradication.

Контактна інформація

Успенський Юрій Павлович, д. мед. н., проф., проф. кафедри
E-mail: uspenskiy65@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 12 січня 2010 р.