



И.В. Маев, А.А. Самсонов,
Т.И. Коровина, С.А. Караулов

Московский государственный
медико-стоматологический университет, Россия

Эффективность новой четырёхкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии первой линии с включением висмута трикалия дицитрата

Ключевые слова

Язвенная болезнь, *H. pylori*, антихеликобактерная терапия, Маастрихт IV, висмута трикалия дицитрат.

На сегодня доказана роль инфекции *Helicobacter pylori* в этиопатогенезе ряда распространенных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Эрадикация этого микроорганизма позволяет решить клинические проблемы, ранее считавшиеся труднопреодолимыми. Значительно снижается частота рецидивов и осложнений язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), купируются явления хронического воспаления при хроническом гастрите, регрессируют или замедляют развитие атрофия и кишечная метаплазия эпителия слизистой оболочки. У пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, снижается риск развития осложненных и неосложненных язв. У лиц, перенесших хирургическое (субтотальная гастрэктомия) или эндоскопическое лечение неоплазии желудка, уменьшается выростность метахронного рака данного органа [1].

Одновременно расширяются показания для проведения антихеликобактерной терапии. В IV Маастрихтском соглашении закреплены положения о необходимости диагностики и лечения инфекции *H. pylori* у пациентов с железодефицитной анемией неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B₁₂ [1–3].

На этом фоне главной проблемой является постепенное снижение эффективности антихеликобактерной терапии как при проведении исследований, так и в клинической практике. В первую очередь это относится к наиболее широко применяемой тройной схеме первой линии, включающей ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин. Уровень эрадикации при ее использовании уже не достигает минимально установленного стандарта в 80–90 %. По данным ряда клинических исследований, этот показатель составляет менее 70 % [4].

Существует ряд причин, снижающих эффективность стандартной трехкомпонентной схемы: низкая приверженность лечению со стороны пациентов, нежелательные реакции, связанные с лекарственной терапией, особенности фармакодинамики ИПП, высокая бактериальная нагрузка, инфицированность определенными штаммами *H. pylori*, курение. Наиболее важным фактором является неуклонный рост уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину [1, 5]. Этому способствуют назначение неадекватной антихеликобактерной терапии с недостаточной длительностью лечения, неправильной комбинацией и низкими дозами препаратов, бесконтрольное самостоятельное использование больными антибактериальных средств по другим показаниям [6].

В Європі загальний рівень резистентності до кларитромицину в 2009 р. становив 17,6 % [1]. В більшості країн Центральної, Західної та Південної Європи цей показник перевищує 20 %, і лише в Північній Європі він не перевищує порог 10 % [1, 7]. В Росії склалася така ж небагатоприятна ситуація. В 2006 р. в Москві та Санкт-Петербурзі резистентні штами *H. pylori* виявляли у 19,3 і 28 % обстежених відповідно [8, 9]. В 2008–2009 рр. в Санкт-Петербурзі їх частка зросла до 40–66 % [10, 11].

Відповідно до рекомендацій IV Маастрихтського угоди при виборі схеми ерадикаційної терапії першої лінії необхідно враховувати рівень резистентності *H. pylori* до кларитромицину. В регіонах, де цей показник становить менше 15 %, можна використовувати стандартну трьохкомпонентну терапію з кларитромицином. Можливою альтернативою є класична чотирикомпонентна терапія з препаратом висмуту. Якщо чутливість до антибактеріальних препаратів у пацієнта до призначення лікування не визначили, а резистентність до кларитромицину в даному регіоні перевищує 15 %, то трійну терапію призначати не слід. В цьому випадку має сенс віддати перевагу квадротерапії на основі висмуту трикалія дицитрату.

В регіонах з високим рівнем резистентності до кларитромицину рекомендованою емпіричною терапією першої лінії є чотирикомпонентна терапія з препаратами висмуту. Якщо препарати висмуту недоступні, то можна призначити модифікований варіант терапії першої лінії, так звану послідовну терапію. Данна схема включає призначення в перші 5 днів ІПП і амоксициліну, а в наступні 5 днів амоксицилін замінюють на кларитромицин і метронідазол/тинідазол [1].

Предложено способы увеличения эффективности стандартной тройной терапии [1, 3, 12, 13]:

- призначення високих (удвоєних) доз ІПП два рази в сутки (підвищує ефективність лікування на 6–10 %);
- збільшення тривалості трьохкомпонентної терапії з 7 до 10–14 днів (підвищує частоту ерадикації на 5 %);
- додавання до трійної терапії висмуту трикалія дицитрату (збільшує ефективність лікування на 15–20 %);
- включення в схеми пробіотику *Saccharomyces boulardii*;
- детальне роз'яснення пацієнту всіх особливостей антихелікобактерної терапії.

Найбільш перспективним способом підвищення ефективності антихелікобактерної тера-

пії першої лінії є додавання до стандартної комбінації ІПП, кларитромицину та амоксициліну висмуту трикалія дицитрату. В останнє час з'явилися надієвісні дані, що свідчать про подолання резистентності *H. pylori* до кларитромицину при застосуванні даної чотирикомпонентної схеми. Призначення такої схеми при 14-денній режимі лікування дозволяє досягти ерадикації *H. pylori* у 93,7 % пацієнтів, а при наявності резистентності до кларитромицину штамів даної бактерії лікування є успішним в 84,6 % випадків, що є цілком прийнятним результатом [14].

Висмут трикалія дицитрат має найбільш виражені антибактеріальні властивості в відношенні інфекції *H. pylori* серед усіх препаратів висмуту. Він добре розчиняється в водній середі шлункового соку і здатен зберігати високу активність при будь-якому рівні шлункової секреції. Препарат легко проникає в шлункові ямки і захоплюється епітеліоцитами. Це властивість дозволяє знищувати бактерії, що знаходяться всередині клітин. Важливим моментом є повне відсуття штамів *H. pylori*, резистентних до солей висмуту [15, 16].

Антихелікобактерний ефект висмуту трикалія дицитрату пов'язаний з цілим рядом механізмів: преципітація на мембрані вегетативних і коккових форм *H. pylori* з наступним порушенням її проникності та смертю мікроорганізму, зниження адгезії *H. pylori* до епітеліоцитів слизової оболонки, зменшення рухливості бактерії в шарі шлункової слизу [16–18].

Перевагою застосування висмуту трикалія дицитрату для лікування хелікобактерасоцірованої патології є також його цитопротективні та протизапальні властивості. Препарат створює на слизовій оболонці шлунка і ДПК плівку, що захищає епітеліоцити від впливу кислотно-пептичного фактора і потенціює процеси репарації в області ерозивно-язвенних дефектів. Показано, що іони висмуту мають здатність безпосередньо стимулювати проліферацію клітин епітелію [19, 20].

Продемонстровано виражений антиоксидантний ефект висмуту трикалія дицитрату, що знижує перекисне окислення ліпідів і захищає ДНК від впливу активних форм кисню. На цьому фоні може знизитися ризик виникнення мутацій в клітинах епітелію, що ініціюють опухольовий ріст [21].

Висмут трикалія дицитрат стимулює синтез простагландину E_2 , що потенціює сек-

рецію бикарбонатів, покращує мікроциркуляцію, стимулює ангиогенез, підтримує реконструкцію внеклеточного матрикса, надає протизапальний ефект. Препарат перешкоджає дегенерації слизового шару, захищає від руйнування і фіксує в області пошкоджень епідермальний фактор росту, необхідний для повноцінної фізіологічної і репаративної регенерації епітеліоцитів [17, 18, 22].

З урахуванням наведених даних нами проведено дослідження ефективності нової чотирикомпонентної схеми терапії першої лінії у пацієнтів з ЯБ і ерозивним гастритом, асоційованими з *H. pylori*.

Мета дослідження — уточнити ефективність нової чотирикомпонентної схеми першої лінії, включаючої ІППІ, висмута трикалія дицитрат, кларитромицин і амоксицилін, в лікуванні інфекції *H. pylori* у пацієнтів з ерозивно-язвенним ураженням шлунка і ДПК.

Матеріали і методи

В дослідження включено 74 пацієнта з ЯБ ДПК і ерозивним гастритом, асоційованими з *H. pylori*. Критеріями виключення служили вік менше 18 років, раніше проведена антихелікобактерна терапія, передшляхучий прийом антибіотиків, ІППІ і висмута в період чотирьох останніх тижнів, небажані реакції на прийом препаратів, входять до схем ерадикації, в анамнезі, вагітність, лактація, передшляхучі оперативні втручання на шлунку, важкі супутні захворювання.

В початку дослідження всі хворі проходили комплексне обстеження, включавше детальний збір скарг, анамнезу, об'єктивне дослідження, традиційні лабораторні тести. До початку лікування виконували езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) з біопсією і ¹³С-уреазний дихальний тест. Інфекція *H. pylori* верифікована за результатами уреазного дихального тесту і гистологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка з окраскою по Граму.

Пацієнти були розподілені на дві групи. В першу (основну) групу включено 42 осіб (20 чоловіків і 22 жінки, середній вік — 42,2 роки) з неосложненою ЯБ ДПК в фазі загострення і ерозивним гастритом, які отримували модифіковану схему ерадикаційної першої лінії: езомепразол по 20 мг 2 рази в день, висмута трикалія дицитрат («Де-Нол») по 240 мг 2 рази в день, амоксицилін («Флемоксин Солютаб») по 1000 мг 2 рази в день, кларитромицин по 500 мг 2 рази в день. Длитель-

ність терапії становила 10 днів. Во другу групу (сравнення) вошло 32 осіб (15 чоловіків і 17 жінок, середній вік — 39,7 роки) з неосложненою ЯБ ДПК в фазі загострення. Пацієнтам цієї групи на 7 днів була призначена класическа трійна терапія першої лінії: омепразол по 20 мг 2 рази в день, амоксицилін («Флемоксин Солютаб») по 1000 мг 2 рази в день, кларитромицин по 500 мг 2 рази в день. Далі до 21-х діб від початку лікування (контрольний термін для оцінки епітелізації ерозивно-язвенних дефектів) і в період наступного часу до контролю ерадикації хворі отримували тільки дієтотерапію.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою болюгого і диспепсического синдромів, епітелізації ерозивно-язвенних дефектів слизової оболонки і досягненню ерадикації інфекції *H. pylori*. Контрольну ЕГДС проводили на 21-й діб спостереження і через 28 днів після закінчення лікування. Критерієм ерадикації служили негативні результати уреазного дихального тесту і гистологічного дослідження біоптатів із антрального відділу і тіла шлунка, які виконували через 4 тижні після останнього дня прийому препаратів. Реєстрували небажані реакції, виникають на фоні антихелікобактерної терапії.

Статистический аналіз проводили з допомогою програми Statistica. Для оцінки якісних ознак використовували критерій χ^2 .

Результати

Аналіз початкових даних обстеження виявил, що ведучою скагою був помірний або виражений болюго абдоминальний синдром, який зареєстрували у 95,2 % пацієнтів в першій групі і у 96,8 % — во другій. У 73,8 і 78,1 % хворих першої і другої груп відповідно відзначено комплекс симптомів шлункової диспепсії.

Повний курс антихелікобактерної терапії пройшли всі пацієнти. Ні в одному випадку не зафіксовано небажані реакції, які могли б примусити припинити лікування. У 3 (7,1 %) обстежених в першій групі і у 2 (6,2 %) во другій зареєструвані помірний діарейний синдром, який купірувався самостійно в період тижня після закінчення ерадикації.

На фоні терапії болюгого синдрому в першій групі був купіруван у 83,3 % пацієнтів к 5-м дібам від початку лікування, а у 16,6 % — к 7-м. Во другій групі біль був купіруван в 75 % випадків к 5-м дібам лікування, а у решти хворих вона зберігалася до 8–10 діб від початку прийому препаратів. Явлення шлункової дис-

пепсии полностью перестали беспокоить пациентов первой и второй групп к 4–6-м и 7-м суткам лечения соответственно.

К 21-м суткам лечения полное рубцевание язв и эпителизация эрозий зарегистрированы у всех больных в обеих группах. В группе сравнения в 28,1 % случаев сохранялись эндоскопически выявляемые явления перифокальной гиперемии вокруг послеязвенного рубца, а у 2 (6,2 %) пациентов — также в антральном отделе желудка. Данные явления у этих двух больных сохранялись ко времени контроля эрадикации.

Эрадикация *H. pylori* в первой группе была достигнута у 95,2 % пациентов, тогда как во второй группе этот показатель был статистически значимо меньшим и составил 71,8 % ($p < 0,039$).

Обсуждение

В целом данные о частоте эрадикации *H. pylori* при применении новой 10-дневной четырехкомпонентной схемы согласуются с данными литературы. Так, в исследовании Q. Sun эффект от проведенной 14-дневной квадротерапии составил 93,7 %, а от 7-дневной — 80 % [14]. По мнению P. Malferttheiner, добавление висмута трикалия дицитрата к препаратам классической тройной схемы позволяет сохранить высокие показатели эффективности эрадикационной терапии первой линии, преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции нечувствительных к кларитромицину штаммов бактерии, компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с высокой антихеликобактерной активностью [12].

В России данная четырехкомпонентная схема в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, амоксициллина и кларитромицина рекомендована ведущими экспертами в качестве одного из вариантов терапии первой линии при лечении хеликобактериоза [2]. Благодаря выраженным цитопротективным и противовоспалительным

свойствам висмута она показана не только при эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК, но и при хроническом хеликобактерном гастрите для купирования явлений воспаления и предотвращения прогрессирования атрофии. Висмута трикалия дицитрат предотвращает повреждение эпителиоцитов, а стимуляция клеточного обновления потенциально способствует обратному развитию атрофии, что может служить важнейшей мерой профилактики такого широко распространенного онкологического заболевания, как рак желудка.

Выводы

Таким образом, включение висмута трикалия дицитрата в состав тройной схемы лечения инфекции *H. pylori* первой линии позволяет успешно купировать клинические проявления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны уже в первую неделю лечения. Использование изученной схемы эрадикационной терапии позволяет добиться полного заживления эрозивно-язвенных дефектов, а также уменьшить степень воспаления слизистой оболочки желудка и ДПК к 21-м суткам от начала лечения. Отмечена статистически значимо более высокая эффективность (95,2 % эрадикации) 10-дневной схемы антихеликобактерной терапии, включающей висмута трикалия дицитрат, эзомепразол, амоксициллин и кларитромицин, по сравнению с классической тройной терапией (71,8 % эрадикации) ($p < 0,039$). По-видимому, препарат висмута является ключевым компонентом, определяющим успех данной терапевтической схемы, достигаемый благодаря его синергизму с антибиотиками в условиях эффективной кислотной супрессии. Применение препарата висмута в комбинации с компонентами классической тройной терапии позволяет продолжить использование антибиотиков первой линии, несмотря на постоянный рост числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2006.— № 5.— С. 40—49.
2. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2009.— № 5.— С. 73—76.
3. Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Ферман Р.С. Исследование антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современный период // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.— 2008.— № 2 (прил. 1).— С. 18—19.
4. Захарова Н.В. Пути повышения эффективности и безопасности схем эрадикации *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 3.— С. 45—51.
5. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз.— М.: Медпрактика-М, 2003.— 412 с.
6. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 3.— С. 12—16.
7. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопр. совр. педиатрии.— 2006.— № 5.— С. 46—50.

8. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства Helicobacter pylori // Альманах клин. медицины.— 2006.— Т. 14.— С. 39—46.
9. Лазебник Л.Б. и др. Helicobacter pylori: распространенность, диагностика, лечение // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2010.— № 2.— С. 3—7.
10. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 5.— С. 75—80.
11. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2012.— № 1.— С. 87—89.
12. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (Четвертое московское соглашение) // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2010.— № 5.— С. 113—118.
13. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // DigDisSci.— 1999.— Vol. 44.— P. 2419—2428.
14. Bianchi R., Dajani E., Casler J. Gastric anti-ulcer and antisecretory effect of bismuth salts in the rat // Pharmacologist.— 1980.— Vol. 22.— P. 168A.
15. Gilster J., Bacon K., Marlink K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca²⁺, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // Dig. Dis. Sci.— 2004.— Vol. 49.— P. 370—378.
16. Graham D.Y., Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut.— 2010.— Vol. 59.— P. 1143—1153.
17. Malfertheiner P., Nilius M. Bismuth preparations // Helicobacter pylori. Biology and Clinical practice / Ed. by C. Goodwin B. Worsley.— Boca Raton: CRC Press, 1993.— P. 351—364.
18. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut.— 2012.— Vol. 61.— P. 646—664.
19. Malfertheiner P. Bismuth improves PPI-based triple therapy for H. pylori eradication // Nat Rev Gastroenterol Hepatol.— 2010.— Vol. 7.— P. 538—539.
20. Megraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // Gut.— 2004.— Vol. 53.— P. 1374—1384.
21. Megraud F. Helicobacter pylori and antibiotic resistance // Gut.— 2007.— Vol. 56.— P. 1502.
22. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication // Helicobacter.— 2010.— Vol. 15.— P. 233—238.

I.V. Маєв, О.А. Самсонов, Т.І. Коровіна, С.О. Караулов

Ефективність нової чотирьохкомпонентної схеми антигелікобактерної терапії першої лінії з включенням вісмуту трикалію дицитрату

Мета дослідження — уточнити ефективність чотирьохкомпонентної схеми першої лінії, що включає інгібітор протонної помпи, вісмуту трикалію дицитрат, кларитроміцин і амоксицилін, у лікуванні інфекції *H. pylori*. У дослідження включено 74 пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка і дванадцятипалої кишки, які асоціюються з *H. pylori*. Терапевтичний ефект оцінювали через 4 тиж після закінчення лікування за допомогою уреазного дихального тесту і гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка. Отримані дані свідчать про високу ефективність вивченої схеми, яку можна рекомендувати як терапію першої лінії, особливо в популяції осіб з високою резистентністю *H. pylori* до кларитроміцину.

I.V. Mayev, A.A. Samsonov, T.I. Korovina, S.A. Karaulov

Efficacy of new quadruple scheme of first line antihelicobacter therapy with inclusion of bismuth tripotassium dicitrate

The study has been held with the aim to clarify the efficacy of quadruple scheme of first line antihelicobacter therapy, including proton pump inhibitor, bismuth tripotassium dicitrate, clarithromycin and amoxicillin in the treatment of *H. pylori* infection. The investigation involved 74 patients with *H. pylori*-associated erosive and ulcerative gastroduodenal lesions. Therapeutic effect was assessed after 4 weeks after the treatment completion with the use of urease breath test and histological investigation of biopsies of gastric mucosa. The obtained data showed the high efficacy of the investigated scheme that can be recommended as the first line therapy particularly for the population of patients with the high clarithromycin *H. pylori* resistance. □

Контактна інформація

Маєв Ігор Веніамінович, чл.-кор. РАМН, д. мед. н., проф., проректор з навчальної роботи
127473, м. Москва, вул. Делегатська, 20, корп. 1, каб. 131
E-mail: gproped@mail.ru. Тел. +7 (495) 683-98-58

Стаття надійшла до редакції 11 червня 2012 р.