



Г. Д. Фадеевко, К. А. Сытник

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* в условиях растущей антибиотикорезистентности

Приведены данные относительно антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* к препаратам, входящим в схемы эрадикационной терапии, и роли препаратов висмута в терапии инфекции *H. pylori*.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, *H. pylori*, препараты висмута.

В настоящее время антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* рассматривают как ведущий фактор, определяющий эффективность схем эрадикационной терапии [2, 5, 8, 19]. Уровень резистентности к кларитромицину и метронидазолу в популяции, как к основным компонентам схем эрадикационной терапии первой линии, является определяющим для выбора терапевтической стратегии. Согласно результатам ряда исследований, большую клиническую значимость имеет формирование резистентности к кларитромицину по сравнению с устойчивостью к метронидазолу [8, 10]. С учетом этих данных в консенсусе Маастрихт-IV рекомендован дифференцированный подход к назначению схем антихеликобактерной терапии в зависимости от величины кларитромициновой резистентности в популяции [11]. Подтверждают эти рекомендации и результаты метаанализа L. Fischbach и E. L. Evans (2007), включавшего 93 исследования (таблица). Согласно полученным данным при резистентности *H. pylori* к кларитромицину эффективность тройной терапии (ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин) снижается на 66,2 % (95 % доверительный интервал (ДИ): 58,2–74,2) [6].

Необходимо отметить снижение эффективности на 35,4 % (95 % ДИ 25,4–45,4) тройной терапии с метронидазолом (ИПП + кларитромицин + метронидазол) при резистентности к кларитромицину и на 18,7 % (95 % ДИ 13,4–24,0) при

резистентности к метронидазолу. С другой стороны, в случае резистентности *H. pylori* к метронидазолу наблюдается снижение эффективности стандартной квадротерапии (ИПП + тетрацилин + метронидазол + препарат висмута) на 14 % (95 % ДИ 5,4–22,6) [6].

Актуальной проблемой является также появление и рост количества полирезистентных штаммов *H. pylori* [8, 12, 13]. Частота неудачной эрадикационной терапии в случае полирезистентности превышает 65 % [12].

### Распространенность антибиотикорезистентности *H. pylori*

Согласно данным литературы распространенность резистентных штаммов *H. pylori* увеличивается во всем мире [4, 8, 12, 13, 16]. Отмечено формирование устойчивости *H. pylori* практически ко всем антибактериальным препаратам, используемым в схемах эрадикационной терапии. Наиболее остро проблема антибиотикорезистентности стоит в отношении препаратов первой линии эрадикационной терапии — к метронидазолу и кларитромицину (рис. 1) [4].

За последние десятилетия общая резистентность *H. pylori* к кларитромицину в Европе возросла с 9,0 % (1998) до 17,6 % (2008–2009) [9, 14]. Наиболее высокие показатели зафиксированы в Испании — 49,2 % (95 % ДИ 38,7–58,2 %) и Японии — 40,7 % (95 % ДИ 28,5–53,3 %), низкие — в Нидерландах — 0,8 % (95 % ДИ 0,3–1,4 %), Швеции — 1,5 % (95 % ДИ 0,1–2,8 %) и Малайзии — 2,1 % (95 % ДИ 0,06–4,2 %) [4].

Таблица. Снижение эффективности стандартных схем эрадикационной терапии вследствие резистентности к кларитромицину и метронидазолу

Схема эрадикационной терапии	Количество исследований	Количество пациентов	Снижение эффективности
ИПП + кларитромицин + амоксициллин	24	2556	66,2 % (58,2–74,2 %)
ИПП + кларитромицин + метронидазол	34	3128	35,4 % (25,4–45,4 %)
ИПП + кларитромицин + метронидазол	34	3128	18,7 % (13,4–24,0 %)
ИПП + амоксициллин + метронидазол	24	1945	30 % (21,8–38,2 %)
ИПП + тетрациклин + метронидазол + препарат висмута	16	899	14 % (5,4–22,6 %)

Примечание. Курсивом выделен препарат, к которому имеется резистентность. В скобках приведен 95 % доверительный интервал.

Наиболее высокие показатели резистентности *H. pylori* к метронидазолу зарегистрированы в странах Африки – 92,4 % (95 % ДИ 88,4–96,3 %), далее в порядке убывания: в Америке – 44,1 % (95 % ДИ 39,2–49,0 %), Азии – 37,1 % (95 % ДИ 32,9–41,3 %) и Европе – 17,0 % (95 % ДИ 15,5–18,5 %) [4].

Резистентность *H. pylori* к другим антибактериальным препаратам, включенным в схемы эрадикационной терапии, является низкой без тенденции к ее увеличению. В частности, исследователями не отмечено роста резистентности *H. pylori* к амоксициллину [4, 10, 12, 15, 20] и тетрациклину: в Европе – 2,1 % (95 % ДИ 1,1–3,5 %), в Азии – 2,4 % (95 % ДИ 1,0–3,8 %), в Америке – 2,7 % (95 % ДИ 1,1–4,4 %). Резистентность *H. pylori* к антимикробным препаратам фторхинолонового ряда в Европе составляет 24,1 % (95 % ДИ 20,7–27,4 %), что выше по сравнению со странами Азии – 11,6 % (95 % ДИ 9,5–13,7 %).

### Значение препаратов висмута

В настоящее время единственными препаратами, используемыми в схемах эрадикации

*H. pylori*, к которым не отмечено развития резистентности, являются препараты висмута. Данный факт может объясняться разнонаправленностью механизма действия солей висмута на *H. pylori*, поэтому микроорганизм не может модифицировать все эффекторные цели висмута, а следовательно, сформировать устойчивость к его действию. Известно, что висмута трикалия дицитрат обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным действием на *H. pylori*, что позволяет использовать данный препарат в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* (рис. 2) [1, 3, 7, 17]. Важной особенностью солей висмута является оптимальный механизм взаимодействия препарата с эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние в том числе на бактерии, находящиеся внутри клеток.

Описан ряд эффектов солей висмута, в частности способность препарата образовывать хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий на слизистой оболочке желудка, тем самым ускоряя репаративные процессы в зоне повреж-

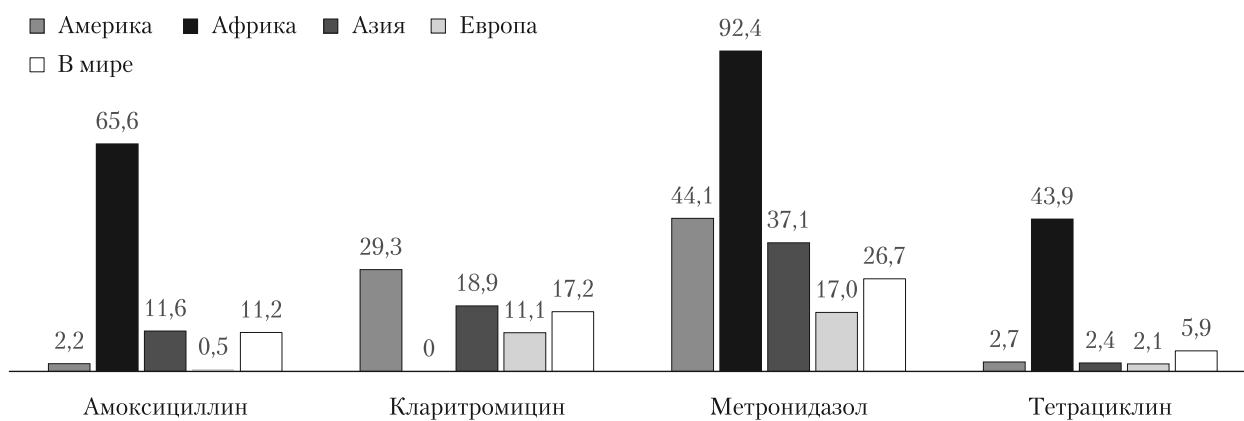


Рис. 1. Резистентность *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам первой линии эрадикационной терапии в мире

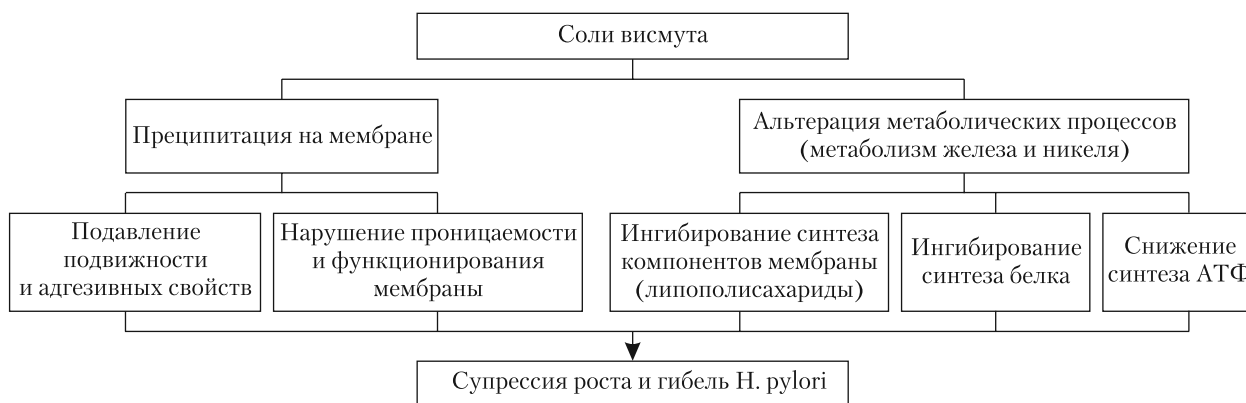


Рис. 2. Механизм антихеликобактерного действия препаратов висмута

дения [3, 17]. Известны цитопротективные свойства солей висмута, которые проявляются в результате стимуляции синтеза простагландинов группы E, повышения выделения HCO<sub>3</sub>-мукоцитом в желудочную слизь, а также связывания пепсина [1, 17].

Хорошо изучены антиоксидантные свойства препаратов висмута. Соли висмута обладают способностью подавлять процессы перекисного окисления липидов, оказывая протективное действие на молекулы ДНК. Эта особенность препарата имеет важное значение в канцеропревенции, так как альтерация молекул ДНК лежит в основе мутаций, ассоциированных с неопластическими трансформациями тканей [21].

Применение препаратов висмута в настоящее время актуально как в схемах классической квадротерапии, так и стандартной тройной терапии первой линии. Использование препаратов висмута в схемах эрадикационной терапии рекомендовано в клинических рекомендациях и унифицированных клинических протоколах оказания медицинской помощи МЗ Украины (2014). Данные рекомендации базируются на результатах исследований, продемонстрировавших увеличение эффективности эрадикации *H. pylori* при включении в схемы терапии препаратов висмута. В настоящее время в Украине рекомендовано использование квадротерапии с включением препаратов висмута как терапии 2-й линии (ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки + коллоидный субцитрат висмута в дозе 120 мг 4 раза в сутки + метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в сутки + тетрациклин в дозе 500 мг 4 раза в сутки) при неэффективности терапий первой линии или резистентности к кларитромицину. Эксперты акцентируют внимание на возможности продолжения терапии препаратами висмута пациентов с НПВС-ассоциированными язвами желудка после завершения эрадикационной тера-

пии в течение 14–28 нед в зависимости от локализации язвенного дефекта.

Результаты исследований, проведенных в 2010 г., продемонстрировали повышение эффективности эрадикации на 15,4 % и потенциальное преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину в случае увеличения длительности использования стандартной тройной терапии с включением препарата висмута до 14 дней [18]. Применение стандартной квадротерапии с препаратами висмута не привело к достоверному увеличению эффективности эрадикации при увеличении длительности терапии с 7 до 14 дней (83,5 % и 87,7 % соответственно (анализ в зависимости от назначенного лечения:  $p > 0,05$ )) [21]. Можно сделать вывод о том, что повышение эффективности лечения инфекции *H. pylori* при использовании препаратов висмута может быть обусловлено преодолением резистентности микроорганизма к кларитромицину, а включение препаратов висмута в схемы стандартной тройной терапии первой линии является обоснованным. В исследованиях, направленных на изучение свойств солей висмута и их эффективности в терапии инфекции *H. pylori*, был использован оригинальный препарат, зарегистрированный в Украине под торговым названием «Де-Нол».

Таким образом, непрерывный рост резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам является одной из важных проблем современной гастроэнтерологии. Существующие рекомендации предусматривают дифференцированный подход к выбору тактики лечения инфекции *H. pylori* с учетом уровня резистентности к кларитромицину. Доказанное повышение эффективности эрадикационной терапии при использовании солей висмута позволяет рекомендовать его включение в схемы эрадикационной терапии *H. pylori*, в том числе с целью преодоления антибиотикорезистентности.

## Список літератури

- Bland M.V., Ismail S., Heinemann J.A., Keenan J.I. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48 (6). — P. 1983–1988.
- Castro-Fernández M., Vargas-Romero J. Infection with *Helicobacter pylori*. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2009. — Vol. 101 (11). — P. 743–756.
- Cun S., Li H., Ge R. et al. A histidine-rich and cysteine-rich metal-binding domain at the C terminus of heat shock protein A from *Helicobacter pylori*: implication for nickel homeostasis and bismuth susceptibility // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283 (22). — P. 15142–15151.
- De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 19 (4). — P. 409–414.
- De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2012. — N 3 (4). — P. 68–73.
- Fischbach L., Evans E.L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26 (3). — P. 343–357.
- Ge R., Chen Z., Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update // *Metallomics.* — 2012. — N 4 (3). — P. 239–243.
- Georgopoulos S.D., Papastergiou V., Karatapanis S. *Helicobacter pylori* eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012. — N 2012. — P. 757–926.
- Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M. et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 20. — P. 820–823.
- Iwanczak F., Iwanczak B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the aspect of increasing antibiotic resistance // *Adv. Clin. Exp. Med.* — 2012. — Vol. 21 (5). — P. 671–680.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV. Florence Consensus Report // *Gut.* — 2012. — Vol. 61 (7). — P. 646–664.
- Megraud F. Antimicrobial Resistance and Approaches to Treatment // Sutton P., Mitchell H.M., eds. *Helicobacter pylori in the 21 st Century*. Wallingford, UK: CABI. — N 2010.
- Megraud F.H. *pylori* antibiotic resistance. — P. prevalence, importance, and advances in testing // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1374–1384.
- Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // *Gut.* — 2013. — Vol. 62 (1). — P. 34–42.
- Pajares Garcia J.M., Pajares-Villarroya R., Gisbert J.P. *Helicobacter pylori* infection: antibiotic resistance // *Rev Esp Enferm Dig.* — 2007. — Vol. 99 (2). — P. 63–70.
- Perez Aldana L., Kato M., Nakagawa S. et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance // *Helicobacter.* — 2002. — N 7. — P. 306–309.
- Peura D.A., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* // Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* — 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010. — Ch. 50.
- 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 (3). — P. 233–238.
- Tepeş B., O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012 // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17 (suppl. 1). — P. 36–42.
- Wu W., Yang Y., Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication // *Gastroenterol Res Pract.* — 2012. — N 2012. — P. 723183.
- Yoon J.H., Baik G.H., Kim Y.S. et al. Comparison of the Eradication Rate between 1st and 2nd Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication // *Gut Liver.* — 2012. — N 6 (4). — P. 434–439.

Г. Д. Фадеєнко, К. О. Ситник

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## Ерадикаційна терапія *Helicobacter pylori* в умовах зростаючої антибіотикорезистентності

Наведено дані щодо антибіотикорезистентності *Helicobacter pylori* до препаратів, які входять до схем ерадикаційної терапії, та ролі препаратів вісмуту в терапії інфекції *H. pylori*.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, *H. pylori*, препарати вісмуту.

G. D. Fadiieienko, K. O. Sytnyk

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Eradication therapy of *Helicobacter pylori* under conditions of growing antibiotic resistance

The article presents data on antibiotic resistance of *H. pylori*. The data reveal the role of bismuth preparations in the treatment of infections *H. pylori*.

**Key words:** antibiotic resistance, *H. pylori*, bismuth preparations. □

### Контактна інформація

Фадеєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України 61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а. Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 11 червня 2015 р.