

# ОПТИМИЗИРОВАННЫЕ ЭРАДИКАЦИОННЫЕ ПРОТОКОЛЫ:

## РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ, МААСТРИХТ V/ФЛОРЕНТИЙСКОГО И ТОРОНТСКОГО КОНСЕНСУСОВ

Цель работы – анализ согласительных документов, касающихся лечения инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) для формулировки наиболее существенных для практического врача положений. Выбор варианта эрадикационного лечения должен учитывать популяционную антибиотикорезистентность и индивидуальный анамнез применения антибиотиков. Если резистентность *H. pylori* к кларитромицину в популяции менее 15% или имеются данные об эффективности стандартной тройной терапии в регионе, в качестве первой линии эрадикационного лечения следует использовать оптимизированную тройную терапию. В случае резистентности *H. pylori* к кларитромицину в популяции более 15% или при использовании пациентом макролидов в анамнезе, а также если ситуация по антибиотикорезистентности в регионе неизвестна, в качестве первой линии эрадикационного лечения следует применить висмутовую квадротерапию. Если применялась тройная терапия с кларитромицином, наилучшим вариантом второй линии является квадротерапия с препаратами висмута. Оптимальным вариантом третьей линии терапии после тройной терапии, включающей кларитромицин, и последующего висмут-содержащего лечения является схема с левофлоксацином. Последней линией лечения, которая используется после безуспешности 3–4 схем эрадикации, является протокол с рифабутином.

**Ключевые слова:** инфекция *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, висмут-содержащая квадротерапия.

S.I. PIMANOV, MD, Prof., E.V. MAKARENKO, MD, Prof.  
Vitebsk State Medical University

OPTIMIZED ERADICATION PROTOCOLS: RECOMMENDATIONS OF THE AMERICAN GASTROENTEROLOGIST BOARD, MASSTRIKHT V/FLORENTINE AND TORONTO CONSENSUSES

The work objective is the analysis of approval documents concerning therapy of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection to formulate the most significant provisions for the practicing physician. The choice of the eradication therapy option must take into account the population antibiotic resistance and individual anamnesis of the antibiotics application. If resistance of *H. pylori* to clarithromycin in the population is lower than 15% or there are data of effectiveness of the standard triple therapy in the region, the optimized triple therapy must be used as first line therapy. If the resistance of *H. pylori* to clarithromycin in the population is higher than 15% or the anamnesis shows previous use by the patient of macrolides and if the situation by the antibiotic resistance in the region is unknown, bismuth quadrotherapy must be used as the first line eradication therapy. If triple therapy with clarithromycin was used the best second line treatment protocol is quadrotherapy with bismuth preparations. The optimum option of the third line therapy after the triple clarithromycin containing therapy and subsequent bismuth-containing therapy is the scheme with levofloxacin. The last line of therapy used after unsuccessfulness of 3-4 eradication schemes is protocol with rifabutin.

**Keywords:** *Helicobacter pylori* infection, proton pump inhibitors, clarithromycin, metronidazole, amoxicillin, bismuth-containing quadrotherapy.

### ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность совершенствования лечения хеликобактерной инфекции сохраняется**

Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) остается в фокусе внимания мировых экспертов, а также ежедневной потребностью практических гастроэнтерологов и терапевтов. Середина текущего десятилетия ознаменовалась выходом ряда международных согласительных документов, существенно уточнивших правила лечения инфекции *H. pylori* с позиций доказательной медицины [1–7]. Это касается, прежде всего, Маастрихт V/Флорентийского консенсуса, который традиционно собирает наибольшее количество специалистов, определяю-

щих мировую стратегию и тактику диагностики, лечения и профилактики патологии, ассоциированной с *H. pylori* [1]. Также весьма существенным оказался вклад в лечение инфекции *H. pylori* Торонтского консенсуса [2] и рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологов [4]. Кроме того, важное значение в констатации современных взглядов на проблему лечения *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита и функциональной диспепсии имели Киотский консенсус [5], а также 4-е Римские рекомендации (консенсус) [6]. Кроме того, Американской коллегией гастроэнтерологов и Канадской ассоциацией гастроэнтерологов в 2017 г. подготовлено руководство по диагностике и лечению диспепсии, где лечению хеликобактерной диспепсии уделено значительное внимание [7].

Целью анализа вышеприведенных согласительных документов была формулировка наиболее существенных для практического врача положений, касающихся лечения инфекции *H. pylori*. При этом следует учитывать, что в США и Западной Европе ситуация по инфицированию популяции микроорганизмом *H. pylori* и его антибиотико-резистентности значительно отличается от Восточно-Европейского региона, однако ряд закономерностей являются едиными, их необходимо соблюдать.

## КОГО ЛЕЧИТЬ?

Показания к эрадикационной терапии были сформулированы еще консенсусом «Маастрихт II» (2000) и включали следующие позиции: гастродуоденальную язву (уровень доказательности – 1a, степень рекомендаций – A); MALT-лимфому желудка (1c, A); атрофический гастрит (1c, A); после эндоскопической резекции по поводу рака желудка (3b, B); наличие ближайшего родственника, больного раком желудка (3b, B); по желанию пациента после консультации врача (5, A). Руководство Американской коллегии гастроэнтерологов 2007 г. по ведению инфекции *H. pylori* предлагало схожие показания, но с некоторой детализацией: гастродуоденальная язва в фазе ремиссии или обострения; MALT-лимфома желудка низкой степени злокачественности; необследованная диспепсия.

В последующих согласительных документах указывались некоторые дополнительные ситуации, когда требуется эрадикационная терапия – железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит витамина B<sub>12</sub> и *H. pylori*-позитивная функциональная диспепсия. Вместе с тем эксперты последних Маастрихтских консенсусов избегали формулировки полного перечня показаний к эрадикации *H. pylori*.

Последние годы формировалось понимание того, что при наличии экономических возможностей в популяции стратегически выгодно провести эрадикацию хеликобактерной инфекции среди *H. pylori*-позитивного контингента населения для существенного снижения заболеваемости раком желудка, а также уменьшения частоты рецидивов гастродуоденальных язв и их осложнений. Итогом такого подхода стала формулировка одного из важнейших положений Киотского консенсуса: «Должны ли *H. pylori*-позитивные лица подвергаться эрадикационной терапии? Положение 17, IV раздел. *H. pylori*-позитивным лицам должна быть предложена эрадикационная терапия, если нет препятствующих этому обстоятельств (в оригинале: «*H. pylori* infected individuals should be offered eradication therapy, unless there are competing considerations»). Степень рекомендаций: сильная. Уровень доказательности: высокий. Уровень консенсуса: 100%». В комментариях к данному положению эксперты Киотского консенсуса указали: «*H. pylori*-инфицированным пациентам должна быть предложена эрадикационная терапия, если ее проведение не затрудняют какие-либо другие факторы, например сопутствующие заболевания, высокая частота реинфекции в обществе, другие приоритеты здравоохранения в данном обществе либо финансовые

аспекты. Однако следует помнить, что существует и озабоченность в отношении негативного влияния эрадикационной терапии на здоровье человека, такого как увеличение частоты аллергии или ожирения, а также нарушение кишечной микрофлоры» [5]. Таким образом, тщательная оценка обсуждаемого положения Киотского консенсуса и комментарий позволяют понять, что императивный тон в этой фразе отсутствует и нет категорического требования осуществлять эрадикацию всем индивидуумам, имеющим инфекцию *H. pylori*. Иначе вместо фразы «должна быть предложена» в положении имелись бы слова «должна быть осуществлена».

В Маастрихт V/Флорентийском консенсусе при обсуждении лечения хеликобактерной инфекции впервые указывается на необходимость учета сердечно-сосудистых эффектов кларитромицина [1, 8]. Речь идет о том, что макролидные антибиотики повышают смертность от острой кардиологической патологии. Механизм кардиотоксического эффекта макролидов связан с блокированием специфических калиевых каналов (IKr) в сердце. Эти каналы кодируются геном человека hERG (human ether a-gogo related gene), что наблюдается при исходном синдроме удлинения интервала QT и увеличивает риск желудочковой тахикардии.

В разделе консенсуса, посвященном превенции и общественному здоровью, указывается также на развитие резистентности к макролидам после курса эрадикационного лечения. Это касается *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Поэтому при развитии инфекций нижних дыхательных путей это гипотетично может сыграть негативную роль, однако такие исследования не проводились. Аналогичные рассуждения логичны для фторхинолонов.

Из вышеприведенных рассуждений и замечаний по повышению сердечно-сосудистой смертности в результате применения кларитромицина и гипотетичному повышению смертности из-за развития резистентности к антибиотикам патогенной микрофлоры вытекает ряд важных положений, касающихся стратегических рекомендаций по применению эрадикационной терапии. Если ранее отношение к тотальной эрадикации в регионах с высокой инфицированностью *H. pylori* и высокой заболеваемостью/смертностью от рака желудка было оптимистичным и ограничивалось только экономическими возможностями страны, то в настоящее время эта проблема приобретает более сложную интерпретацию. В то же время имеющиеся на сегодняшний день доказательства свидетельствуют о бесспорном влиянии при оценке «вред – польза» эрадикации *H. pylori* на снижение случаев язвенных кровотечений, перфораций и возникновения рака желудка [8, 11].

В рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов 2017 г. в отношении показаний к эрадикации указывается, что проблеме «кого лечить?» предшествует вопрос «кого обследовать?», т.к. «всем пациентам с положительным тестом на активную инфекцию с *H. pylori* должно быть предложено лечение» [4]. В качестве показаний для диагностики микроорганизма *H. pylori* перечислены прежде всего классические: язвенная болезнь (как актив-

ная, так и в анамнезе, а также после эрадикации), MALT-лимфома желудка низкой степени злокачественности, эндоскопическая резекция по поводу раннего рака желудка в анамнезе. Больных с необследованной диспепсией и функциональной диспепсией также следует обследовать на наличие инфекции *H. pylori*. Если пациенту с диспепсией проводится верхняя эндоскопия, рекомендуется осуществить биопсию и определить наличие *H. pylori*. Больные функциональной диспепсией также должны обследоваться на эту инфекцию. Если пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) не имеет язвенного анамнеза, необходимости в определении микроорганизма *H. pylori* нет. В то же время, если предполагается длительное лечение ГЭРБ ингибиторами протонной помпы (ИПП), обычно до начала многолетней кислотосупрессивной терапии рекомендуется провести эрадикацию микроорганизма *H. pylori* для профилактики прогрессирования атрофического гастрита, хотя в американских рекомендациях необходимость такого подхода названа неясной. Перед началом приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–325 мг/сут или других антиагрегантов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется осуществить тестирование на наличие *H. pylori* и при положительном результате предложить эрадикационную терапию. Аналогичный подход предлагается для больных, начинающих длительный прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Что касается пациентов, уже принимающих НПВС, следует учитывать, что *H. pylori* – независимый фактор риска язвенной болезни, но польза или вред диагностики и лечения хеликобактерной инфекции в этом случае остается неясным (условная рекомендация с низким качеством доказательности). Хотя аналогичный уровень доказательности имеется при железодефицитной анемии без выясненной этиологической причины, рекомендации по определению микроорганизма *H. pylori* и последующей эрадикации у таких больных считаются целесообразными. Необходимость обследования на *H. pylori* и последующего эрадикационного лечения взрослых больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой подтверждается как условная рекомендация с очень низким качеством доказательности. В отношении бессимптомных пациентов с семейным анамнезом по раку желудка, больных с лимфоцитарным гастритом, гиперпластическими полипами желудка и неукротимой рвотой беременных в американском документе отмечено, что недостаточно информации, чтобы рекомендовать в таких случаях повсеместную диагностику и последующую эрадикацию. В связи с очень низким уровнем заболеваемости раком желудка в США количество больных, которым нужно провести эрадикацию *H. pylori* для предупреждения одного случая заболеваемости этой злокачественной опухолью, составляет 95 для мужчин и 163 для женщин. В Китае аналогичный показатель среди мужчин составляет 15 [4]. Можно предполагать, что в России и Беларуси аналогичный показатель близок к приведенному китайскому. Считается, что скрининг на *H. pylori* и последующая эрадикация микроорганизма целесообразны в регионах с высокой заболеваемостью раком желудка. Американские экс-

перты указали, что в Северной Америке нет никаких оснований для всеобщего или популяционного скрининга.

Не следует забывать, что на фоне приема ИПП или антибиотиков (и в ближайшие 1–2 недели после отмены этих ЛС) все методы диагностики микроорганизма *H. pylori*, кроме серологического, могут дать ложноотрицательный результат. Для оценки эффективности эрадикации серологический метод диагностики неприемлем [1, 11].

Таким образом, в настоящее время считается, что при наличии инфекции *H. pylori* каждому пациенту следует предложить эрадикационную терапию, однако перед ее проведением врачу следует оценить ряд потенциальных негативных последствий. Логично считать, что, если предполагается использовать эрадикационный протокол с кларитромицином, следует исключить у пациента синдром удлинения QT по данным ЭКГ.

## КЛЮЧЕВАЯ ПРОБЛЕМА – ПОВЫШЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H. PYLORI* К АНТИБИОТИКАМ

В разделе «Лечение» Маастрихт V/Флорентийского консенсуса в положении №1 указывается, что «резистентность *H. pylori* к антибиотикам растет в большинстве регионов мира» [1]. Эффективность эрадикационной классической тройной терапии в целом в популяции составляла 20 лет назад более 90%, в настоящее время не всегда достигает 70% [1, 9]. Отсюда довольно жесткая формулировка в положении №2 того же согласительного документа: «следует отказаться от стандартной кларитромицин-содержащей тройной терапии без предварительного определения резистентности, если таковая к кларитромицину в регионе превышает 15%» [1].

В связи с повсеместным ростом антибиотикорезистентности *H. pylori* эксперты в обсуждаемых международных согласительных документах предложили ряд новых положений, которые определяют алгоритм выбора лечения, состав протоколов, дозировку лекарственных средств (ЛС) и действия практического врача.

Прежде всего, требуется принять к сведению, что среди ЛС с антибактериальной активностью, используемых при эрадикации *H. pylori*, есть таковые, к которым резистентность не формируется или наблюдается крайне редко: соли висмута, тетрациклин, амоксициллин. Проблемными антибиотиками для эрадикации, т.е. к которым часто наблюдается резистентность микроорганизма *H. pylori*, являются кларитромицин, фторхинолоны, а также нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол, орнидазол).

Эксперты обсуждаемых консенсусов сформулировали ряд новых и уточнили несколько известных положений, касающихся эрадикационной терапии.

■ Если в предыдущем Маастрихтском консенсусе граничное значение высокой популяционной антибиотикорезистентности определено как 15–20%, в настоящее время для кларитромицина, фторхинолонов и метронидазола этот предел составляет 15% в соответствии с указаниями всех обсуждаемых согласительных документов. Таким образом, тактика выбора режимов эрадикации *H. pylori* должна определяться региональной (популяцион-

ной) резистентностью микроорганизма к кларитромицину, метронидазолу и фторхинолонам. В то же время авторы рекомендаций указали, что даже в США такие данные недостаточные, и требуются дополнительные усилия для прояснения этой проблемы.

■ Следует учитывать индивидуальный анамнез применения антибактериальных препаратов, к которым могла появиться антибиотикорезистентность *H. pylori*. Если пациент по любым причинам (бронхолегочная, урогенитальная патология и проч.) принимал какой-либо из антибиотиков, к которым возникает резистентность *H. pylori*, следует избегать протокола эрадикации, включающего это ЛС. Принимая во внимание перекрестную резистентность среди макролидов, можно рекомендовать учет приема ЛС этой группы.

■ Почти все новые варианты стандартных эрадикационных протоколов, которые называют «оптимизированными», предполагают использование двойной дозы ИПП два раза в день, а длительность лечения увеличивается до 10 дней или двух недель.

■ Введен ряд новых эрадикационных протоколов, осуществлена их группировка и определено место в лечении с учетом популяционной и индивидуальной резистентности микроорганизма *H. pylori* к ключевым ЛС.

■ Разработан алгоритм применения эрадикационных протоколов с определенной последовательностью применения различных схем лечения.

К сожалению, современных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по эрадикационной терапии недостаточно, значительная часть их выполнена в Китае. В консенсусах большинство положений, касающихся антихеликобактерного лечения, имеют низкий или очень низкий уровень доказательности и слабую степень рекомендаций.

### ОПТИМИЗИРОВАННЫЕ И НОВЫЕ ЭРАДИКАЦИОННЫЕ ПРОТОКОЛЫ

В Маастрихт V/Флорентийском консенсусе, Торонтском консенсусе и рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов приведено большое количество из числа рекомендуемых в настоящее время эрадикационных протоколов (табл.).

Примечательно, что тройная терапия (ИПП-кларитромицин-амоксциллин) является единственным эрадикационным вариантом, утвержденным на сегодняшний день FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) [4]. Продолжительность классической тройной терапии с кларитромицином, по единодушному

заклучению всех экспертов различных консенсусов, должна составлять 2 недели. В американских рекомендациях используются преимущественно стандартные схемы лечения, однако их продолжительность обычно максимальная.

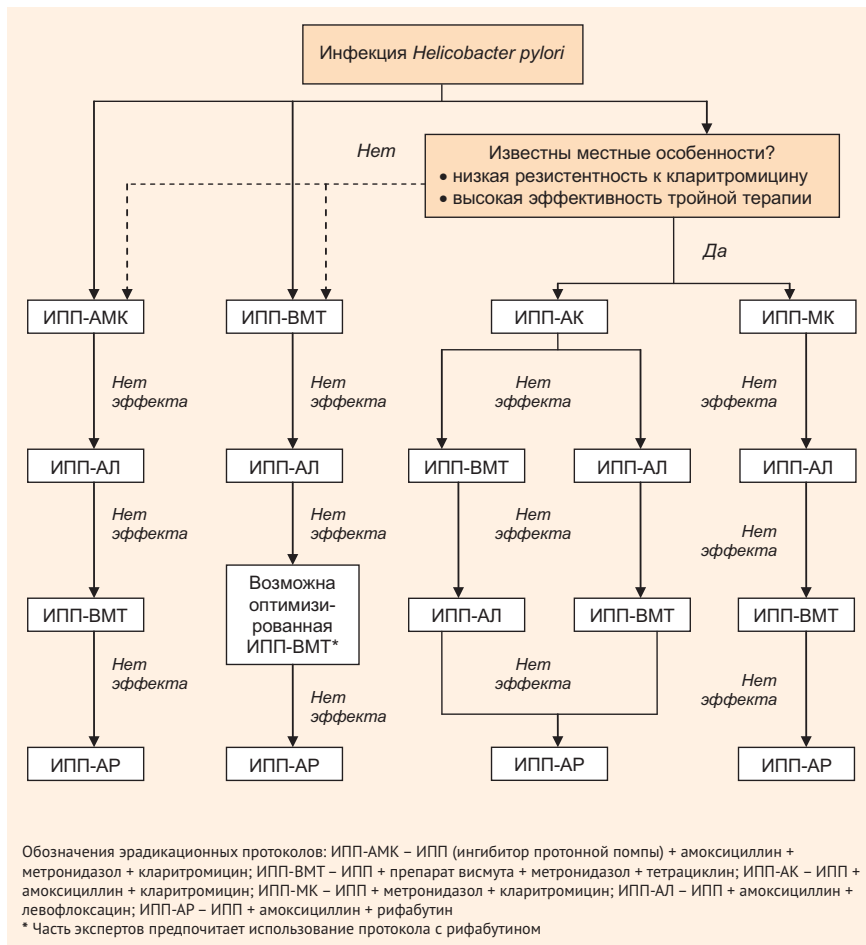
В американских рекомендациях в качестве первой линии в кватротерапии предлагается новый протокол лечения LOAD (левофлоксацин 250 мг один раз в день + омепразол 40 мг один раз в день + Alinia (нитазоксанид, антипротозойное ЛС) 500 мг 2 раза в день + доксициклин 100 мг). В проведенном в США рандомизированном исследовании этот вариант лечения показал преимущество в частоте эрадикации: 89 и 90% при 7- и 10-дневной продолжительности лечения соответственно, тогда как 10-дневный курс тройной терапии с кларитромицином дал эффект только в 73% случаев [4].

Таким образом, в настоящее время арсенал эрадикационных протоколов достаточно обширен. Проблема заключается в правильном выборе этих схем лечения и последовательности их применения.

### НОВЫЙ АЛГОРИТМ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Наиболее обоснованно и детально выбор эрадикационных протоколов приведен в Торонтском консенсусе (рис.).

**Рисунок.** Алгоритм выбора эрадикационной терапии в соответствии с Торонтским (2016) консенсусом



**Таблица. Основные эрадикационные протоколы, упоминаемые и рекомендованные для использования в положениях Маастрихт V/Флорентийского (2016) и/или Торонтского (2016) консенсусов и/или рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов**

№ п/п	Название протокола	Содержание (компоненты протокола)	Длительность лечения (дни)	Основные показания и характеристика
1	Оптимизированная тройная терапия	ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг (или метронидазол 500 мг) 2 раза в день <sup>1</sup>	14	Первая линия лечения в регионах с низкой (<15%) резистентностью <i>H. pylori</i> к кларитромицину
2	Стандартная висмут-содержащая квадротерапия	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день <sup>2</sup>	10 или 14 <sup>3</sup>	Вторая линия лечения в регионах с низкой (<15%) резистентностью <i>H. pylori</i> к кларитромицину или один из вариантов первой линии эрадикации в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину
3	Оптимизированная висмут-содержащая квадротерапия	ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 4 раза в день	14	Те же
4	Сопутствующая (concomitant) терапия – квадротерапия без препаратов висмута	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	10 <sup>4</sup>	Один из вариантов первой линии эрадикации или второй-третьей линии при неэффективности предшествующих схем. Не рекомендуется Торонтским консенсусом (2016) как терапия «спасения» в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину
5	Оптимизированная сопутствующая терапия	Эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	14	Те же
6	Последовательная (sequential) терапия – квадротерапия без препаратов висмута	1-й этап (5 дней): ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. 2-й этап (5 дней): ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	5 + 5 <sup>5</sup>	Может использоваться в качестве первой линии эрадикации при низкой резистентности к кларитромицину и метронидазолу. Не рекомендуется Торонтским консенсусом (2016) как первая линия лечения и как терапия «спасения»
7	Оптимизированная последовательная (sequential) терапия	1-й этап (7 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. 2-й этап (7 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	7 + 7	Те же
8	Новый вариант последовательной (sequential) терапии с левофлоксацином	1-й этап (5 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. 2-й этап (5 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 2 раза в день + тинидазол 500 мг 2 раза в день	5 + 5	Как вторая или третья линия эрадикации
9	Гибридная (hybrid) терапия	1-й этап (7 дней): ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день (7 дней). 2-й этап (7 дней): ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + нитроимидазол 500 мг 2 раза в день (7 дней)	7 + 7	Как вторая или третья линия эрадикации
10	Левофлоксацин-содержащая тройная терапия	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 1 или 2 раза в день <sup>6</sup> + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день	10–14	Как вторая или третья линия эрадикации. В США предлагается как вариант первой линии лечения

Таблица (окончание)

№ п/п	Название протокола	Содержание (компоненты протокола)	Длительность лечения (дни)	Основные показания и характеристика
11	Квадротерапия с левофлоксацином	эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг один раз в день (или 250 мг 2 раза в день) + висмута субцитрат 240 мг 2 раза в день	14	Показания соответствуют протоколу с левофлоксацином (вторая-третья линия эрадикации)
12	Последовательная квадротерапия с левофлоксацином <sup>7</sup>	1-й этап (5–7 дней): ИПП в стандартной дозе (например, омепразол 20 мг) или в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. 2-й этап (5–7 дней): ИПП + амоксициллин 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг один раз в день + нитроимидазол 500 мг 2 раза в день	5–7 + 5–7	Рассматривается американскими рекомендациями как альтернатива стандартной тройной терапии и возможный вариант первой линии лечения
13	Висмут-содержащая квадротерапия с фуразолидоном и амоксициллином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + коллоидный субцитрат висмута 240 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + фуразолидон 200 мг 2 раза в день или: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + висмута калия цитрат 220 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 3 раза в день + фуразолидон 100 мг 3 раза в день	14	Как первая, вторая или третья линия эрадикации
			14	
14	Висмут-содержащая квадротерапия с фуразолидоном и тетрациклином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + препарат висмута в стандартной дозе 2 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + фуразолидон 100 мг 4 раза в день	14	Использована в единичных исследованиях
15	Висмут-содержащая квадротерапия с амоксициллином и тетрациклином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + препарат висмута в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день	14	Использована в единичных исследованиях
16	Тройная терапия с рифабутином	ИПП в стандартной или удвоенной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + рифабутин 300 мг 1 раз в день (или рифабутин 150 мг 2 раза в день)	10	Финишный вариант при безуспешности предшествующих линий эрадикации (хотя бы трех)

Примечание. Прием всех препаратов, кроме метронидазола и фуразолидона, традиционно осуществляется за 30–60 мин до еды. Метронидазол и фуразолидон принимают во время или после еды. Рифабутин принимается независимо от приема пищи. Возможна замена метронидазола тинидазолом. Нитроимидазолы – общее название группы, куда входят метронидазол, тинидазол и орнидазол, т.е. можно использовать любой из этих препаратов.

<sup>1</sup> В американских рекомендациях метронидазол в указанной дозировке используется 3 раза в день. – <sup>2</sup> В американских рекомендациях для висмутовой квадротерапии предусмотрено назначение субцитрата висмута в дозе 120–300 мг 4 раза в день, метронидазола в дозе 250 мг 4 раза в день, а метронидазола в дозе 500 мг – 3 или 4 раза в день. – <sup>3</sup> В американских рекомендациях предусмотрена продолжительность висмутовой квадротерапии составляет 10–14 дней. – <sup>4</sup> В американских рекомендациях предусмотрена продолжительность сопутствующей терапии составляет 10–14 дней. – <sup>5</sup> В американских рекомендациях предусмотрена продолжительность каждого этапа последовательной терапии составляет 5–7 дней. – <sup>6</sup> В американских рекомендациях при тройной терапии с левофлоксацином предусмотрена дозировка левофлоксацина составляет 500 мг один раз в день. – <sup>7</sup> Приводится в американских рекомендациях.

Если резистентность *H. pylori* к кларитромицину в популяции менее 15% или имеются данные об эффективности стандартной тройной терапии в регионе, в качестве первой линии эрадикационного лечения следует использовать оптимизированную тройную терапию.

Если резистентность *H. pylori* к кларитромицину в популяции более 15%, или пациент использовал макролиды в анамнезе, или ситуация по антибиотикорезистентности в регионе неизвестна, то в качестве первой линии эрадикационного лечения следует применить висмутовую квадротерапию. Допускается также применение невисмутовой квадротерапии, однако это актуально прежде всего для стран, где не используются препараты висмута. В случае низкого уровня резистентности *H. pylori* к фторхинолонам, но высокой резистентности к макролидам имеются рекомендации американских экспертов по применению в качестве первой линии лечения схемы с левофлоксацином. Перед назначением этого препарата также нужно учесть соответствующий индивидуальный анамнез по антибиотикам.

В России ситуация по антибиотикорезистентности достаточно разнообразная, но в целом в крупных городах наблюдается высокая резистентность *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу [11]. В то же время можно предполагать, что в малых городах и в сельской местности резервы оптимизированной тройной терапии не исчерпаны [8, 11, 12]. Новые исследования позволят прояснить ситуацию по антибиотикорезистентности *H. pylori* и воспользоваться предложенными консенсусами алгоритмами в полном объеме. В США еще в 2009–2011 г. резистентность *H. pylori* к фторхинолонам превысила 30% [4].

В соответствии с Маастрихт V/Флорентийским консенсусом в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (15–40%), но низкой или промежуточной резистентностью к метронидазолу (<40%), т.е. при варианте, наиболее часто встречающемся в Центральной и Южной Европе и в США, невисмутовая «сопутствующая» (concomitant) квадротерапия в течение 14 дней может быть эффективной альтернативой, если распространен-

ность штаммов с двойной резистентностью <15%. В регионах с высокой (>15%) двойной резистентностью *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу висмут-содержащая квадротерапия является лечением выбора [1].

Вторая линия эрадикационной терапии используется при неэффективности первой попытки лечения *H. pylori*. Если применялась тройная терапия с кларитромицином, оптимальным вариантом второй линии будет квадротерапия с препаратами висмута. Также допустим любой протокол с левофлоксацином, но лучше его назначить, если лечение квадротерапией с препаратами висмута оказалось безуспешным.

Оптимальным вариантом третьей линии терапии после неудачи с тройной терапией, включающей кларитромицин, и последующего висмут-содержащего лечения является схема с левофлоксацином. Если она уже использовалась, а применение протокола с кларитромицином нецелесообразно по какой-либо из вышеописанных причин, желательно в качестве третьей линии использовать еще раз какой-либо прочий, не идентичный вариант оптимизированной терапии с висмутом. Возможны другие варианты третьей и даже четвертой линии лечения без рифабутина (табл.) при учете приведенного ранее факта, что к препаратам висмута резистентность микроорганизма *H. pylori* не формируется, а к тетрациклину, амоксициллину и фуразолидону наблюдается реже чем в 2% случаев. Таким образом, протоколы с этими антибактериальными препаратами можно повторять в более длительном или измененном вариантах, но в рамках стандартных протоколов. Обязательным правилом эрадикационной терапии остается строгое соблюдение стандартных, апробированных в РКИ протоколов эрадикации (табл.). В практической работе не допускается «рационализация» с составом компонентов схемы лечения, дозировкой ЛС и продолжительностью терапии. Разумеется, при проведении РКИ применяется новый вариант лечения, который сравнивается со стандартным.

Последней линией лечения, которая используется после безуспешности 3–4 схем эрадикации, является протокол с рифабутином. Резистентность *H. pylori* к рифабутину в настоящее время практически отсутствует. Рифабутин применяется внутрь независимо от приема пищи. Для лечения туберкулеза используется в комбинации с другими средствами. Хотя резистентность к *Mycobacterium tuberculosis* является актуальной проблемой, эпизодическое применение рифабутина не может существенно повлиять на развитие этой устойчивости. Следует учитывать возможный миелотоксический эффект рифабутина.

Оценивать результаты лечения следует не раньше чем через месяц после окончания эрадикационной терапии. С нашей точки зрения, лучше это сделать через два месяца. Это позволит уменьшить количество ложноотрицательных случаев диагностики микроорганизма *H. pylori*.

## КАК УЛУЧШИТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ?

Первый и самый простой, а также фармакоэкономически оправданный путь повышения эффективности лечения – увеличение дозы ИПП. На сегодняшний день убе-

дительно доказано, в том числе метаанализами, что снижение кислотопродукции желудка (подъем внутрижелудочной pH) повышает эффективность эрадикационной терапии, особенно при использовании амоксициллина и кларитромицина [1, 8, 12].

Таким образом, в состав эрадикационной терапии должен входить ИПП в двойной дозе, например омепразол 40 мг (2 капсулы по 20 мг) два раза в день. В соответствии с проведенными исследованиями надежным ИПП является препарат Омитокс (омепразол). Он показал высокую эффективность в лечении кислотозависимых заболеваний и эрадикации микроорганизма *H. pylori* [13, 14]. В эрадикационных протоколах Омитокс можно использовать в дозе 40 мг (2 капсулы по 20 мг) два раза в день. По данным О.Н. Минушкина и соавт., эффективность эрадикации при использовании последовательной терапии с Омитоксом (Омитокс 20 мг 2 раза в день + Азитрал 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней, затем Омитокс 20 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в течение последующих 5 дней) достигает 90% [15]. Отмечено также уменьшение активности воспаления слизистой оболочки желудка после проведения эрадикации с протоколом, включающей Омитокс.

Для улучшения результатов лечения хеликобактерной инфекции предпочтение следует отдавать оптимизированным вариантам. Такой выбор, кроме использования высокой дозы ИПП, предполагает максимальную длительность лечения. Последовательная и гибридная терапия, судя по ряду исследований, обладает более мощным эрадикационным потенциалом, чем простые тройные варианты лечения.

Что касается дополнительной терапии пробиотиками для снижения побочных эффектов эрадикации *H. pylori*, то эксперты Торонтского консенсуса высказались против ее рутинного применения, поскольку его эффективность не имеет убедительных доказательств. В американских рекомендациях указывается, что использование пробиотиков в качестве адьювантной терапии при эрадикации вызывает растущий интерес в США. Показано, что штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* оказывают угнетающий эффект на *H. pylori*. Хотя появился метаанализ, показывающий повышение частоты успешной эрадикации при использовании пробиотиков, снижение числа случаев побочных эффектов и повышение приверженности лечению [16], авторы рекомендаций отмечают, что многие вопросы в этой области (дозировка, время, длительность приема) остаются неясными и рекомендации по их использованию отсутствуют. Эксперты Маастрихт V/Флорентийского консенсуса отметили положительный эффект отдельных пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*) на снижение побочных эффектов во время проведения эрадикационного лечения, однако в заключении этого раздела указывается на необходимость дальнейших исследований для более определенного понимания проблемы. В то же время снижение частоты антибиотико-ассоциированной диареи предрасполагает к повышению приверженности лечению. Нередко при использовании макролидов наблюдается неопасная диарея, связанная с прокинетиическим эффектом этой группы антибиотиков.

Повышение приверженности эрадикационному лечению имеет ключевое значение в качестве резерва эффективности лечения. Терапия любых кислотозависимых заболеваний зависит от этого фактора [17]. С пациентом следует оговорить ряд позиций, включая экономические затраты на лечение. Если назначается схема, содержащая метронидазол или фуразолидон, следует получить согласие больного, что на время лечения он не будет употреблять алкоголь. Вместе с тем метронидазол можно заменить орнидазолом, который совместим с алкоголем [8]. Объяснение пациенту объективной пользы и возможных побочных

эффектов эрадикационной терапии – обязательное условие успешного лечения.






Таким образом, последние международные согласительные документы по эрадикации *H. pylori* предполагают учет региональной антибиотикорезистентности микроорганизма и индивидуального анамнеза по антибактериальной терапии. Разработан достаточно обоснованный алгоритм выбора протоколов эрадикации. Важное значение для успешного лечения имеет применение высоких доз ИПП. А в соответствии с исследованиями, проведенными в России, надежным ИПП является Омитокс, выпускаемый в дозировке по 20 мг (№30).



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus. *Report. Gut* 2017; 66(1): 6–30.
2. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151(1): 51–69.
3. Graham D, Laine L, Toronto H. pylori Consensus Recommendations in Context. *Gastroenterology* 2016; 151(1): 9–12.
4. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(2): 212–239.
5. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353–67.
6. Stanghellini V, Chan F, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380–1392.
7. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. American College of Gastroenterology and Canadian Association of Gastroenterology guidelines on the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 988–1013.
8. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori: положения Маастрихт V/Флорентийского консенсуса и комментарии: пособие для врачей. Минск: Четыре четверти, 2017, 90 с.
9. Cheng Y-J, Nie X-Y, Chen X-M. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2173–84.
10. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Функциональные желудочно-кишечные расстройства: Римский IV консенсус: пособие для врачей. Витебск: ВГМУ, 2016, 190 с.
11. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. *Consilium Medicum* 2017; 19–27 (8.1. Гастроэнтерология).
12. Makarenka AV, Pimanov SI. Eradication Rate After Randomized Treatment in a Population with High Prevalence of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter* 2005; 10: 535.
13. Топчий Н.В., Топорков А.С. Применение Омитокса в лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. *РМЖ* 2011; 12: 748–752.
14. Топчий Н.В., Девятаева Ю.М. Оптимизация приема Омитокса при диспепсии. *РМЖ* 2012; 11: 542–548.
15. Мишушкин О.Н., Зверков И.В., Баркалова Ю.Б. Опыт проведения эрадикации нного лечения (последовательная схема) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Медицинский алфавит* 2016; 34(297): 50–52.
16. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 25–32.
17. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Дикарева Е.А. Соблюдение схемы терапии ингибиторами протонного насоса при постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств. *Терапевт. арх.* 2015; 87(4): 58–61.

## ОМИТОКС ОМЕПРАЗОЛ капсулы 20 мг №30

-  Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
-  Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
-  НПВП-гастропатия
-  Синдром Золлингера-Эллисона
-  Эрадикация *H.pylori* (в составе комбинированной терапии)

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату\*  
Производство по GMP\*\*



## ОМИТОКС – ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР В ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

За дополнительной информацией обращаться в ООО «Шрея Лайф Саенсиз»: Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



\* Внутренние данные компании ООО «Шрея Лайф Саенсиз»

\*\* Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата. Информация предназначена для специалистов здравоохранения