

2. По отдельным нозологическим формам (язва желудка и ДПК, гастрит и дуоденит, болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей) отмечается снижение общей и первичной заболеваемости.

Это может быть связано с соблюдением стандартов в лечении заболеваний пищеварительного тракта и использованием современных высокоэффективных фармацевтических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Болезни органов пищеварения. Руководство по гастроэнтерологии для врачей. – СПб.: Издательство ДЕАН, 2006. – 656 с.
2. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 2001, 694 с.
3. Ткаченко Е.И., Лисовский В.А. Ошибки в гастроэнтерологии. СПб.: Невский Диалект, 2002, 397 с.

УДК: 616.33-002.44-07

РОЛЬ КЛАРИТРОМИЦИНА В ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ H. PYLORI-ИНФЕКЦИИ

Н.Н. Дехнич

ГОУ ВПО СГМА Росздрава, кафедра факультетской терапии

Резюме

Кларитромицин является основным компонентом тройной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Высокая клиническая эффективность эрадикационных схем, включающих кларитромицин, подтверждается результатами значительного числа контролируемых клинических исследований. Кларитромицин проявляет значительную активность в отношении *H. pylori*, в большей степени накапливается в желудочном секрете, а также проявляет синергизм с ИПП, что способствует более активному снижению синтеза соляной кислоты и достижению оптимального уровня pH для стабильности кларитромицина. Тройная семидневная терапия, включающая два антибиотика – кларитромицин и амоксициллин, а также ингибитор протонной помпы, может быть рекомендована как терапия выбора в лечении *H. pylori*-инфекции.

Ключевые слова: *H. pylori*, антибиотикорезистентность, кларитромицин, метронидазол.

Summary

Clarithromycin is one of the main components of the triple therapy of *H. pylori*-associated diseases. High clinical efficacy of triple regimens including clarithromycin is confirmed by the large number of controlled clinical trials. Clarithromycin is highly in-vitro active against *H. pylori*, achieving high concentrations in gastric mucosa, and also synergies with PPI, contributing to greater reduction of synthesis of hydrochloric acid and achieve optimum pH for the stability of clarithromycin. Triple therapy, including two antibiotics – clarithromycin and amoxicillin, and a proton pump inhibitor given for a week has been recommended as the treatment of choice of *H. pylori*-infection.

Keywords: *H. pylori*, antibiotic resistance, clarithromycin, metronidazole.

H. pylori является одним из наиболее распространенных возбудителей инфекций у человека. Наиболее часто инфицирование *H. pylori* встречается в развивающихся странах (80–90%), реже в развитых странах (30–40% в США), что связано с социально-экономическими факторами. Частота реинфекции после успешной антихеликобактерной терапии колеблется от 2 до 13%.

Впервые значение *H. pylori* в патологии человека было определено австралийскими патологами J. Warren и В. Marshall. Доказано, что *H. pylori* является причиной развития активного хронического антрального гастрита (тип В), атрофического гастрита, язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки и, кроме того, является основным фактором риска развития мальтомы и рака желудка [14].

Первый документ, регламентирующий терапию инфекции *H. pylori*, был принят в феврале 1994 года конференцией Национального института здоровья США. В последующем в ряде европейских стран были разработаны аналогичные документы, но необходимость единого подхода к диагностике и терапии *H. pylori* привела к созыву в Маастрихте в 1996 году специальной конференции. Последний пересмотр рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* состоялся в 2005 году.

Согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса III 2005 года, показаниями к проведению эрадикации *H. pylori* являются состояния при подтверждении наличия *H. pylori* [12]: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадию обо-

стрения или ремиссии, включая осложненную ЯБ, мальтома, атрофический гастрит, состояние после резекции желудка по поводу рака, пациенты первой степени родства больных раком желудка.

Кроме того, проведение эрадикации *H. pylori* считается целесообразным у пациентов, инфицированных *H. pylori* с неязвенной диспепсией, при длительной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при подтверждении наличия *H. pylori*, при длительной терапии нестероидными противо-

воспалительными препаратами с целью профилактики ульцерации и/или кровотечения, у пациентов с идиопатической тромбоцитопенией и необъяснимой железодефицитной анемией.

Проведение эрадикации *H. pylori* у указанных категорий пациентов является необходимым мероприятием, которое дает не только прогнозируемый клинический и профилактический результаты [2].

На рисунке 1 представлен алгоритм ведения пациентов с диспепсическими жалобами, составленный на основании II Маастрихтского соглашения.

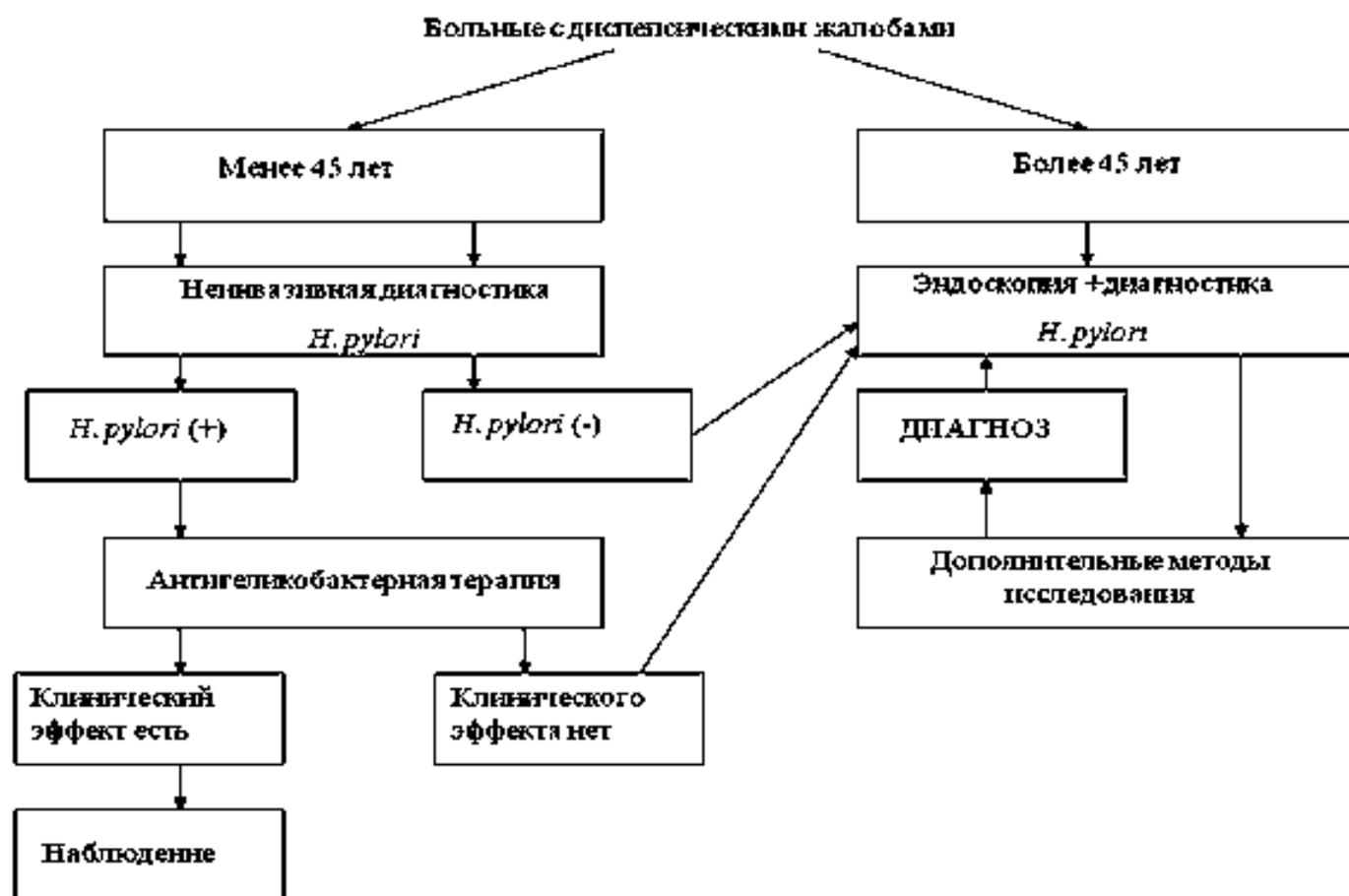


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с диспепсическими жалобами [12]

Согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса III 2005 года, эрадикационная терапия *H. pylori*-ассоциированных заболеваний должна базироваться на данных резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в данном регионе. При этом в качестве терапии первой линии рекомендованы схемы: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день/метронидазол 500 мг 2 раза в день.

Антихеликобактерная терапия с использованием кларитромицина является терапией выбора, если

первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину в регионе менее чем 15–20%.

Применение метронидазола представляется оправданным, если уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в данном регионе менее 40%.

Динамическое наблюдение за уровнями антибиотикорезистентности *H. pylori* в настоящее время является основой для создания рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, а также для выработки адекватных мер по предотвращению роста антибиотикорезистентности данного возбудителя.

Продолжительность антихеликобактерной терапии должна составлять как минимум 7 дней. При использовании схем первой линии в течение 7 дней показатель эрадикации *H. pylori* составляет 88–95%, а частота ежегодных рецидивов дуоденальных язв снижается в среднем до 3,5%, желудочных – до 5,7% [3]. 14-дневный режим лечения имеет незначительное превосходство в эффективности эрадикации *H. pylori*, чем 7-дневный, однако повышает число нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и стоимость терапии [12].

В случае отсутствия успеха от лечения препаратами первой линии, а также в качестве альтернативы первой линии терапии может быть использована терапия второй линии, в состав которой входят: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день.

Продолжительность терапии второй линии также составляет как минимум 7 дней. При использовании квадротерапии часто отмечаются НЛР, что снижает переносимость схемы и комплаентность.

Клиническая эффективность схем антихеликобактерной терапии на основе кларитромицина

Наиболее важными для формирования рекомендаций по выбору антихеликобактерной терапии

послужили многоцентровые исследования MACH1 и MACH2, которые показали роль кларитромицина в составе высокоэффективных схем эрадикации *H. pylori*.

В исследовании MACH1 сравнивали различные комбинации: кларитромицин и амоксициллин; кларитромицин и метронидазол; с комбинацией омепразола и плацебо. В группах, которые получали различные виды тройной терапии, частота эрадикации составила 79–95%, а в группе, получавшей омепразол и плацебо, всего 1%.

В исследовании MACH2 были включены 539 пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, в стадии ремиссии. Пациенты получали один из четырех видов терапии: омепразол 20 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг (ОКА); омепразол 20 мг, кларитромицин 500 мг, метронидазол 500 мг (ОКМ); кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг (КА); кларитромицин 500 мг, метронидазол 500 мг (КМ). Препараты назначались двукратно. Частота эрадикации *H. pylori* представлена на рисунке 2.

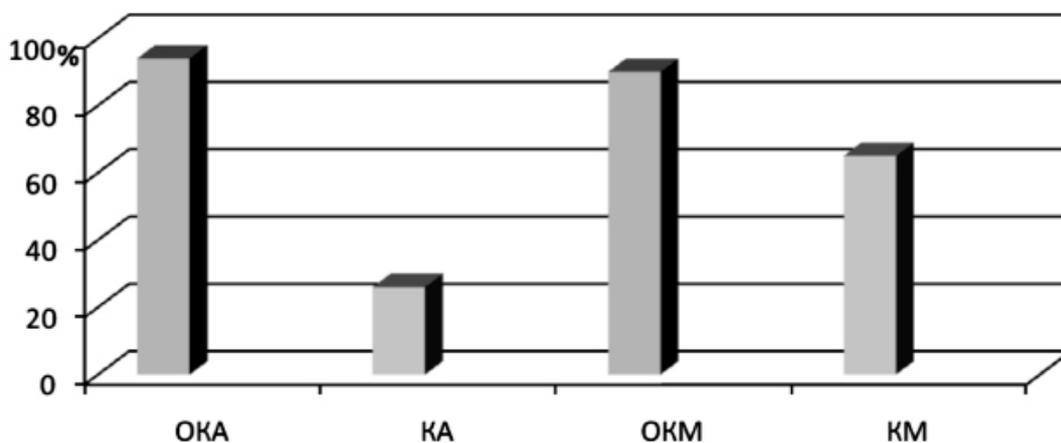


Рис. 2. Уровень эрадикации *H. pylori* при использовании различных режимов терапии на основе кларитромицина

Наибольший уровень эрадикации *H. pylori* был достигнут при комбинации: омепразол, кларитромицин, амоксициллин – 94%; а также омепразол, кларитромицин, метронидазол – 90%. Очевидно, что имеет значение не только сумма антибактериальных эффектов, но также и опосредованное влияние на эффективность благодаря выраженному антисекреторному эффекту омепразола. После добавления к схеме кларитромицин и амоксициллин омепразола, частота эрадикации увеличивается с 26 до 94% [4].

Кроме того, было показано, что комбинация омепразола с антимикробными препаратами способна частично преодолеть резистентность *H. pylori* к метронидазолу. Так, разделив больных на подгруппы в зависимости от наличия у них чувствительных или резистентных штаммов *H. pylori*, было выявлено повышение эффективности эрадикации при добавлении омепразола к сочетанию кларитромицина и метронидазола (с 43 до 76%) у больных со штаммами *H. pylori*, резистентными к метронидазолу. При этом у

тех пациентов, у которых не удалось достичь эрадикации, была выявлена резистентность *H. pylori* к метронидазолу или кларитромицину.

В России, по результатам исследования, проведенного в 2001 году в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане, уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в среднем составил 40–42%, а в отдельных регионах, где преимущественно использовались схемы с метронидазолом, – 80% [5]. Это потенциально ограничивает использование метронидазола в составе эрадикационной терапии первой линии.

По данным многоцентрового исследования, проведенного в Восточной Европе, при оценке резистентности 2340 штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам, используемым в терапии ЯБ, уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу составил 37,9%, одновременно к метронидазолу и тетрациклину – 6,1%. При этом предшествующий прием метронидазола приводил к формированию резистентных штаммов *H. pylori* в 66% случаев [11]. В связи с этим предпочтение в выборе схемы эрадикации *H. pylori* рекомендовано отдавать схеме: ИПП + кларитромицин + амоксициллин. В этом случае достигается наибольшая эффективность эрадикации *H. pylori* как при применении первой линии терапии, так и в случае необходимости применения второй линии терапии.

Так, канадские исследователи, изучая эффективность схемы омепразол, кларитромицин и амоксициллин в стандартных дозах 2 раза в день в течение 7 дней установили, что эрадикация *H. pylori* достигается у 96% пациентов. В Китае в 2005 году, при изучении эффективности тройной семидневной терапии было выявлено, что эрадикация *H. pylori* при применении комбинации омепразол, кларитромицин, амоксициллин достигается у 89,3% пациентов. В процессе изучения эффективности семидневных тройных схем терапии ЯБ в Финляндии в 2005 году выявлено, что эрадикация *H. pylori* при применении схемы ИПП, кларитромицин, амоксициллин достигает 84–95% [10].

Таким образом, высокая клиническая эффективность эрадикационных схем, включающих кларитромицин, подтверждается результатами значительного числа контролируемых клинических исследований.

Особенности кларитромицина

Кларитромицин относится к группе макролидов, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (кларитромицин, рокситромицин, эритромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, мидекамицин, спирамицин). Все макролиды обладают общим механизмом действия: ингибируют биосинтез белка, связываясь с большой (50 S) субъединицей бактериальной рибосомы.

Однако, несмотря на одинаковый механизм действия, макролидные антибиотики значительно разли-

чаются по уровню активности в отношении *H. pylori*. Так, минимальная подавляющая концентрация (МПК) кларитромицина составляет 0,03 мкг/мл, в то время как других препаратов – эритромицина, рокситромицина и азитромицина – 0,25 мкг/мл. С клинической точки зрения не менее важным представляются различия кислотоустойчивости различных макролидных антибиотиков. В наибольшей степени в кислой среде желудка снижается активность эритромицина [1]. По данным исследования В. Sullivan 2002 года, азитромицин не накапливается в желудочном секрете, поэтому эффективность эрадикации при использовании схемы азитромицин + амоксициллин + лансопразол составляет лишь 55,5%. В том же исследовании замена азитромицина на кларитромицин привела к повышению уровня эрадикации *H. pylori* до 84,6%. Это объясняется тем, что кларитромицин, с одной стороны, в большей степени накапливается в желудочном секрете, а с другой – проявляет синергизм с ИПП (91%) [4].

Важно отметить, что микробиологическая активность макролидов зависит от pH-среды. Поскольку макролиды являются слабыми основаниями, их активность возрастает в щелочной среде при pH 5,5–8,5. При таких значениях они меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки. При изучении стабильности кларитромицина было выявлено, что при pH = 2 он быстро разрушается, а при pH > 7 его стабильность увеличивается в 200 раз. То есть для эффективного действия кларитромицина необходимо выраженное подавление желудочной секреции, что достигается назначением ИПП [13].

Кроме того, кларитромицин имеет умеренную степень сродства к цитохрому P450 в печени, что приводит к ингибированию метаболизма, повышению максимальной концентрации в крови и периода полувыведения ИПП, что способствует более активному снижению синтеза соляной кислоты париетальными клетками и достижению оптимального pH для стабильности кларитромицина. В то же время в присутствии омепразола аналогично изменяется фармакокинетика как самого кларитромицина, так и его активного метаболита – 14-гидроксикларитромицина путем повышения его концентрации в плазме крови, в слизистой оболочке желудка и желудочной слизи [9]. Это в определенной мере объясняет повышение уровня эрадикации *H. pylori* при добавлении омепразола к комбинации кларитромицин и амоксициллин в исследовании MACH2.

Биодоступность кларитромицина составляет 52–55% и не зависит от приема пищи, что существенно повышает комплаентность. С увеличением дозы биодоступность возрастает. Препарат достигает максимальной концентрации за 2–3 часа. Период полувыведения составляет 3–4 часа. Макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных

препаратов. Кларитромицин хорошо переносится, относительно редко наблюдаются НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, центральной нервной системы [7].

Антибиотикорезистентность *H. pylori*

Как и многие другие микроорганизмы, *H. pylori* способны формировать устойчивость к макролидным антибиотикам. Механизм устойчивости заключается в нуклеотидных заменах в участках связывания антибиотиков с большой субъединицей бактериальной рибосомы (структурные изменения в 23S-рибосомальной РНК под воздействием фермента метилазы эритромицинрезистентности в положениях 2142, 2143 и 2717 – IV, V домены). При этом наблюдается практически полная перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем макролидным антибиотикам. Устойчивость *H. pylori* к макролидам ведет к резкому снижению эффективности эрадикационных схем, включающих кларитромицин. Так, если при лечении ЯБ, вызванной чувствительными к кларитромицину штаммами *H. pylori*, эрадикацию наблюдали у 80–90% пациентов и более, то при лечении инфекций, вызванных устойчивыми штаммами, частота эрадикации снижалась до 20–30%.

Частота распространения среди населения устойчивых к макролидам штаммов *H. pylori* варьирует в различных регионах в достаточно широких пределах. Наибольшую частоту наблюдают в развивающихся странах – 20–40%, в странах Европы этот показатель колеблется от 0 до 17%. По данным мониторинга антибиотикорезистентности в США за 5 лет (с 1998 по 2002 год), отмечается рост резистентности *H. pylori* к кларитромицину до 10–14%. Кроме того, исследования Центра по контролю и профилактике заболеваний США показали, что предшествующий прием пациентами любого из макролидных антибиотиков ведет к

появлению резистентных штаммов *H. pylori*. Оказалось, что 30% пациентов были инфицированы резистентными к кларитромицину штаммами *H. pylori*. При этом число резистентных штаммов достоверно увеличивалось соответственно числу проведенных курсов лечения макролидами [11]. В качестве альтернативных антигеликобактерных схем при высоком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину были использованы комбинации: ИПП + левофлоксацин/рифабутин + амоксициллин, назначение которых сопровождалось возникновением частых НЛР, а использование рифабутина, возможно, в будущем приведет к росту резистентных штаммов микобактерий туберкулеза [8].

По данным многоцентрового исследования, проведенного в Европе, уровень первичной резистентности к кларитромицину составил 6,5%. При этом самый низкий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину отмечен в Великобритании (1,3%), а самый высокий – в Италии (27,2%).

В России многоцентровые исследования антибиотикорезистентности *H. pylori* не проводились, что связано с трудностями выделения возбудителя и их транспортировки (микроаэрофильные условия, температура +4°C, срок транспортировки – не более 48 часов с последующим посевом на питательные среды).

Динамическое наблюдение за уровнями антибиотикорезистентности *H. pylori* позволяют не только определять средние показатели эрадикации *H. pylori*, но и создавать основу для создания и изменения рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, а также дают возможность предпринять адекватные меры для предотвращения роста уровней антибиотикорезистентности.

Динамика резистентности *H. pylori* в Москве в 1996–2001 годах представлена на рисунке 3 [6].

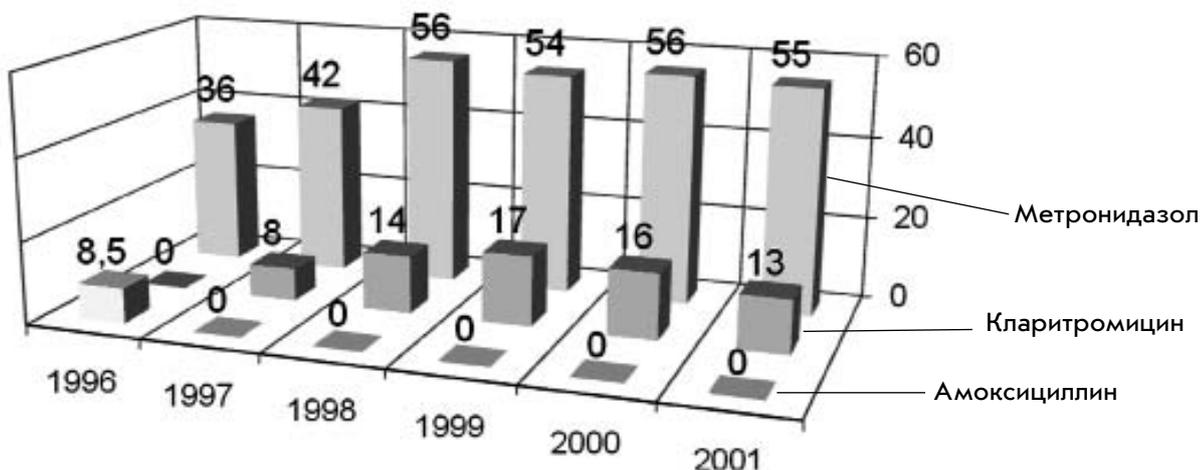


Рис. 3. Динамика резистентности *H. pylori* в Москве в 1996–2001 гг. [6]

В данном исследовании было изучено 270 штаммов *H. pylori*, выделенных у взрослых пациентов с впервые диагностированным гастритом, ЯБ желудка и 12-перстной кишки. Определение антибиотикорезистентности *H. pylori* производилось методом серийных разведений.

Были получены следующие результаты. В 1996 году в Москве резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину не было выявлено. Относительный прирост штаммов, резистентных к кларитромицину, за первый год наблюдения составил 8%, за второй – 6,4%, за третий – 2,7%. В 2000 году уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину несколько снизился. Если в 1999 году он составлял 17,1%, то в 2000-м – 16,6%. В 2001 году наметилась тенденция к снижению уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину, который составил 13,8%. Однако небольшое количество протестированных штаммов *H. pylori* и ограниченная география исследования не позволяют сделать однозначных выводов о динамике резистентности *H. pylori* в России.

Кроме того, в Москве на протяжении 1996–1998 годов отмечалось увеличение числа штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу (относительный прирост за период с 1996 по 1997 год наблюдения составил 5,9%, с 1997 по 1998 год – 14,6%). В 2001 году

число штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу, составило 55,5%.

Проведенное исследование показало, что использование кларитромицина в схемах эрадикации *H. pylori* обоснованно, так как уровень резистентности возбудителя к кларитромицину ниже 15–20%, что подчеркивается в Маастрихтском соглашении 2005 года. Использование метронидазола не рекомендовано, так как уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу более 40%.

Таким образом, приведенные данные позволяют утверждать, что одной из наиболее эффективных эрадикационных схем является антихеликобактерная терапия, включающая кларитромицин как основной компонент схемы, в комбинации с амоксициллином и ИПП. В то же время остается актуальным поиск новых стратегий воздействия на *H. pylori* с целью дальнейшего лечения и профилактики *H. pylori*-инфекции.

С целью создания и изменения рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, основанных на современных данных резистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам, возникает необходимость проведения многоцентровых исследований антибиотикорезистентности *H. pylori* в различных регионах России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова Н.В. Почему и какие антибиотики должны использоваться в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* первой линии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005;5:29-33.
2. Ивашкин В.Т., Исаков В.А. Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. Т. 16. № 2. С. 167-80.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей. М., 2003. 1046 с.
4. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М., 2003. 412 с.
5. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иванников И.О. и др. Резистентность *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 году // Педиатрия. 2002. № 2. С. 61-63.
6. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *H. pylori* в России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 3. С. 4-5.
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск, 2007. 464 с.
8. Gisbert GP. et al. Levofloxacin- vs. ranitidine bismuth citrate-containing therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Helicobacter* 2007;12(1):68-73.
9. Gustavson L. et al. Edmonds effect of omeprazol on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;2078-83.
10. Koivisto TT, Rautelin HJ, Voutilainen ME. First-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in primary health care based on antibiotic resistance: results of three eradication regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(6):773-82.
11. MacMahon BJ, Hennessy TN, Bensler JM. et al. The Relationship among Previous Antimicrobial Use, Antimicrobial Resistance, and Treatment Outcomes for *Helicobacter pylori* Infections. *Ann Intern Med* 2003;139(6):463-69.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection. *European gastroenterology review* 2005;59-62.
13. Schmid CH. et al. Omeprazol plus antibiotics in the eradication of *Helicobacter pylori* infections: meta-regression analysis of randomized, controlled trials. *Am J Ther* 1999;6(1):25-36.
14. Versolavic J, Lewandrowski K. *Helicobacter pylori* Update. *Clin Microbiol News* 2000;20(13):107-13.