

ПРАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ *HELICOBACTER PYLORI*-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.В. Чернявский

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антихеликобактерная терапия, ингибиторы протонной помпы, «Орнистат».

Нобелевская премия, присужденная в 2005 г. Р. Уоррену и Б. Маршаллу, открывшим инфекцию *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), наилучшим образом подтверждает факт всемирного признания того, что это открытие является поистине эпохальным. Именно эрадикация (уничтожение) этой бактерии является залогом успешного излечения больных с пептическими язвами желудка и/или двенадцатиперстной кишки, хроническим антральным гастритом типа В, MALT-лимфомой, а также позволяет замедлить прогрессирование атрофии, метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка и таким образом предупредить развитие рака желудка. После открытия и изучения этой инфекции революционным образом изменились схемы лечения язвенной болезни и других заболеваний: в настоящее время именно антихеликобактерная терапия является краеугольным камнем лечения пациентов с хроническим гастритом В, пептическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, разработка и усовершенствование схем антихеликобактерной терапии позволили реально говорить о возможности предупреждения рака желудка. Разработка стратегии test-and-treat в отношении пациентов с неисследованной диспепсией позволила значительно снизить расходы на обследование пациентов, показав, что не всем пациентам с верхнеабдоминальными симптомами показана эндоскопия [8]. Подходы к лечению *H. pylori*-зависимых заболеваний отражены в первом (1996), втором (2000) и третьем (2005) Европейских консенсусах по диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [9, 14]. В связи с возросшей частотой применения данного вида лечения актуальным остается тщательный анализ факторов, которые могут приводить к неудачному исходу эрадикации. Для отечественной клинической практики этот вопрос становится тем более актуальным, что возможность неудачного исхода лечения в сочетании с побочными эффектами препаратов до сих пор является фактором, который удерживает врачей от применения антихеликобактерного лечения. Кроме того, в терапевтической и гастроэнтерологической практике актуальным также остается вопрос выбора схемы эрадикации *H. pylori*, в том числе и с учетом возможных межлекарственных взаимодействий. Назначая антихеликобактерную терапию, врач должен выполнять требования, которые предъявляются к данным схемам [3, 6, 9, 11].

Основные требования к схемам антихеликобактерной терапии:

- уровень эрадикации должен быть не менее 80%;

- схема не должна вызывать вынужденную отмену терапии вследствие побочных эффектов (допустимо менее чем в 5%);

- схема должна быть эффективной при продолжительности курса не более 7—14 сут.

В то же время в итоговом документе Маастрихтской конференции 2000 г. впервые предложено планировать лечение инфекции *H. pylori*, не исключая возможности неудачи. Поэтому эрадикационную терапию предлагают рассматривать как единый блок, предусматривающий одновременно не только схему первой линии, но и в случае сохранения *H. pylori* — терапию второй линии [9].

Как рекомендуется в третьем Маастрихтском консенсусе, первая линия терапии в большинстве случаев должна оставаться прежней — ИПП + кларитромицин (500 мг) + амоксициллин (1000 мг) (в странах, где уровень метронидазолрезистентности превышает 40%) или метронидазол (500 мг) (в странах с низкой метронидазолрезистентностью).

Тройная терапия в течение 14 сут по сравнению с семидневной позволяет повысить уровень эрадикации примерно на 12%.

Исследования показали, что средний уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Европе находится на уровне 9,8% (на юге Европы — 18,8%, на севере — около 4%, в центре Европы — около 9%). В случае чувствительности к кларитромицину уровень эрадикации оказался равным 87,8%, а при кларитромицинрезистентности он не превышает 30% [14].

Эти данные позволили сделать вывод, что кларитромицин не нужно применять, если резистентность к нему превышает 15—20%.

Поэтому в странах с высокой кларитромицинрезистентностью и высокой метронидазолрезистентностью предпочтительнее сразу в качестве первой линии лечения назначать квадротерапию.

До настоящего времени ни один антимикробный режим в контролируемых исследованиях не обеспечил 100% уровня эрадикации. Даже в лучших случаях отмечается 8—10% неудачных результатов [7,13,15]. Для рекомендованных схем определены следующие возможные причины неудачной эрадикации *H. pylori*-инфекции [4]:

- неполное выполнение программы лечения (неудовлетворительный комплаенс вследствие побочных эффектов эрадикационной терапии или недисциплинированности больного);

- неправильное назначение лечения (низкие дозы, неоптимальное сочетание антибиотиков, например, амоксициллин + метронидазол);

- первичная или вторичная устойчивость *H. pylori* к антибактериальным препаратам;

- применение малоэффективных препаратов-генериков;

- недостаточный для эффективной эрадикации уровень pH.

Большого внимания заслуживает проблема взаимодействия лекарств разных групп с системой цитохрома P450. Лекарственный препарат, чтобы оказать действие на ту или иную клетку, должен пройти следующий путь: прием внутрь — попадание в кишечник — всасывание — метаболизм в печени — общий кровоток — клетка-мишень. При прохождении через печень действующее вещество, благодаря ферментным системам, трансформируется в водорастворимую форму, чтобы в конечном итоге быть выведенным из организма. Именно такой ферментной системой и является цитохром P450.

Идентифицировано по меньшей мере 50 изоферментов системы P450, и нет сомнений, что их еще больше. Каждый из этих ферментов кодируется отдельным геном. У человека метаболизм лекарств обеспечивают цитохромы, относящиеся к трем семействам: P450-I, P450-II и P450-III. На каждой молекуле цитохрома P450 имеется уникальный участок для субстрата, способный связывать лекарства (но не все). Каждый цитохром способен метаболизировать несколько лекарств. При этом генетические различия каталитической активности фермента могут служить причиной развития индивидуальной непереносимости того или иного лекарства, то есть идиосинкразии [10]. Наиболее известные препараты, взаимодействующие с этой системой:

- диазепам;
- варфарин;
- теофиллин;
- дигоксин;
- диклофенак;
- метопролол;
- нифедипин;
- контрацептивы;
- глибенкламид;
- антибиотики;
- аетоконазол.

Итак, оптимальная антихеликобактерная терапия подразумевает такое сочетание препаратов, взаимодействие которых с системой цитохрома минимальное, поскольку это способствует уменьшению вероятности побочных эффектов и повышению эффективности лечения.

Если говорить о применении стандартной схемы первой линии (ИПП + кларитромицин + амоксициллин), то в этом случае неудачной эрадикации могут способствовать резистентность *H. pylori* и отмена

терапии вследствие побочных эффектов. Как свидетельствуют данные литературы и наш собственный опыт, применение в целях эрадикационной терапии тройной схемы с двумя антибиотиками имеет некоторые недостатки, связанные прежде всего с тем, что такая схема далеко не всегда хорошо переносится пациентами и часто дает осложнения в виде аллергических реакций и нарушений микрофлоры кишечника [1, 5, 11]. В связи с этим на сегодняшний день предложены альтернативные эрадикационные схемы, которые по своей эффективности не уступают традиционной и в то же время имеют меньше недостатков [5]. Одним из путей, позволяющих улучшить переносимость эрадикационной терапии, является включение в схему первой линии производных 5-нитроимидазола, в частности орнидазола. Орнидазол, как и метронидазол, является антимикробным и антипротозойным препаратом, производным 5-нитроимидазола. Механизм действия связан с нарушением структуры ДНК чувствительных микроорганизмов [2]. Очень важной и представляющей большой интерес для клинициста особенностью препарата является то, что перекрестная резистентность *H. pylori* к метронидазолу и орнидазолу наблюдается отнюдь не всегда: примерно в 20% случаев назначение орнидазола может помочь в преодолении метронидазолрезистентности [2]. Возможно, это объясняется фармакокинетическими особенностями препарата (таблица), благодаря которым препарат более длительно и интенсивно действует на микроорганизм. Кроме того, не взаимодействуя с цитохромом P450, орнидазол не снижает активность других препаратов, в частности кларитромицина.

Кроме того, следует обратить внимание, что для эффективной эрадикации имеет значение скорость наступления антисекреторного эффекта — достижения оптимального pH для действия антибиотиков [9]. Наиболее быстрый и мощный ИПП — рабепразол, синтезированный в 1996 г. В лабораторных исследованиях было показано, что рабепразол быстрее блокирует функции протонной помпы по сравнению с другими ИПП. Активация рабепразола при pH желудка 1,2 происходит за 1,3 мин, в то время как лансопразола и омепразола — примерно за 2 мин, а пантопразола — за 4 мин. Даже при pH 5,1 время, необходимое для активации рабепразола, является наиболее коротким и составляет примерно 7,1 мин, в то время как омепразол и лансопразол при таком pH активируются через 1,4 и 1,5 ч, а пантопразол — через 4,7 ч. Благодаря быстрой активации принятый внутрь рабепразол обеспечивает самый быстрый антисекреторный эффект [1, 2]. Исследования показали, что ИПП 1-го поколения (омепразол) создают оптимальный для эрадикации уровень pH лишь к 4—

Таблица. Фармакокинетические особенности

Свойства	Орнидазол	Метронидазол
Проникновение через бактериальную стенку	+++	+
Взаимодействие с цитохромом P450	—	+
Период полувыведения, ч	13	8

5-м суткам терапії в зв'язі з медленим конвертируванням в активну форму, тоді як інгібітор 2-го покоління рабепразол конвертирується максимально швидко, і його антисекреторний ефект становить оптимальним для ерадикації уже в 1-е сутки лікування. Рабепразол має унікальними фармакологічними властивостями. Уже перша доза препарату забезпечує 88% від можливого подавлення кислотної секреції. Слід підкреслити, що швидкість і повнота інгібування секреції соляної кислоти ніяк не відображаються на безпеці рабепразолу, навпаки, той факт, що метаболізм його проходить в основному неферментним шляхом, призводить до того, що цей препарат безпечний в відношенні як побічних ефектів, так і в плані міжлекарствених взаємодій. В відмінність від омепразолу, рабепразол має більш низьку афінність до печеночної цитохром Р450-ферментної системи, не впливає на її активність і не дає клінічно значимих перекрестних реакцій з феназепамом, діазепамом, дигоксинном, теофіліном, карбамазепином, диклофенаком, фенітоїном, варфаріном, нифедипіном, метопрололом або етанолом, а також кларитроміцином, що значно розширює область його застосування. Крім того, в відмінність від омепразолу, він не знижує ефективність гормональних контрацептивних препаратів. Його фармакокінетика суттєво не змінюється при спільному прийомі антацидів, дигоксину або теофіліну [5, 10]. Омепразол, езомепразол, пантопразол метаболізуються цитохромами 2C19 і 2D6, лансопразол — цитохромами 2C19 і 3A4, тоді як рабепразол — в основному неферментними шляхами [5]. Варіабельність кислотосупресивного дії ІПП, за винятком рабепразолу, залежить від генотипу CYP2C19. Генетичний поліморфізм CYP2C19 обумовлений, як правило, мутаціями в одному або обох алелях, які зустрічаються у 30—60% людей в залежності від раси. Біодоступність всіх ІПП, крім рабепразолу, залежить від генетичного поліморфізму, що обумовлює значущі індивідуальні відмінності в досягненні антисекреторного ефекту. Середній 24-годинний інтрагастральний рН при застосуванні рабепразолу не залежить від генотипу CYP2C19, отже, ефект його більш передбачує [12].

Таким чином, можна передбачити, що схема: рабепразол + кларитроміцин + орнідазол є оптимальною в плані мінімізації міжлекарствених взаємодій всередині схеми, а також з препаратами, приймаєми паралельно по тем або іншим показанням.

На фармацевтичному ринку України така комбінація препаратів представлена в ерадикаційній системі «Орністат». Це зручна і високо адаптована форма випуску: в одній упаковці «Орністата» знаходяться 7 блистерів, кожен з яких містить окремо 20 мг рабепразолу, 500 мг кларитроміцину і 500 мг орнідазолу. Один блистер передзначений для одного дня лікування і містить по 2 таблетки кожного з препаратів (по одній для прийому вранці і по одній для вечірнього прийому). Всі препарати відрізняються по величині, формі і кольору, що також допомагає пацієнту дотримуватися режиму прийому препаратів.

Одним з основопологаючих елементів успішного лікування є задоволеність пацієнта. Дуже часто складність схеми лікування і кількість навіть незначительних побічних ефектів (умеренне послаблення стільця, аномалії смакового сприйняття і т. п.) можуть або просто привести до неадекватного прийому призначених доз, або побудити пацієнта перервати лікування.

На практиці клініцист часто стикається з проблемою того, необхідно чи переконувати пацієнтів, які відчувають неприємні побічні ефекти, продовжувати лікування. Ця проблема прив'язана, перш за все, до продовжителі курсу лікування. Більшість досліджень, направлених на скорочення тривалості лікування до 3—5 днів, не змогли довести їх рівноцінності з щоденними схемами, так як в цьому випадку зростає негативний вплив мікробної резистентності, зокрема до метронідазолу. Отже, для досягнення оптимального результату першочерговою задачею лікаря є ретельне пояснення пацієнту схеми лікування. Пацієнти ще до початку лікування повинні знати про можливі побічні ефекти, а також про те, які з них безпечні і не повинні викликати занепокоєння (смакові порушення, неоформлений стілець і т. д.), а які повинні стати приводом для консультації (наприклад, загальна слабкість, нездужання, діарея, судом).

Складні назви препаратів під час такої постановки проблеми також стають причиною того, що пацієнт може несвідомо допускати помилки в режимі їх прийому. Крім того, на комплаєнс впливає також вартість ліків: деякі компоненти схеми (в частині кларитроміцину або оригінальний ІПП) пацієнти можуть не приймати внаслідок їх високої ціни. В той же час призначення більш дешевих генеричних препаратів з недоведеною ефективністю може сприяти невдачливій ерадикації.

На кафедрі факультетської терапії № 1 НМУ ім. А.А. Богомольця проведено дослідження ефективності і безпеки ерадикаційної системи «Орністат». Схему призначали хворим з метою максимального зручності прийому для пацієнта, що дозволило покращити комплаєнс порівняно з таким в разі необхідності покупки і прийому трьох окремих компонентів ерадикаційної схеми. Було досліджено 68 пацієнтів з Н. pylori-позитивною дуоденальною язвою, наявність інфекції *Helicobacter pylori* у яких було встановлено за допомогою ¹³C-уреазного дихального тесту і швидкого уреазного CLO-тесту. Також всім пацієнтам проведено відеоезофагогастроуденоскопію, комп'ютерна рН-метрія, УЗД органів черевної порожнини, загальний і біохімічний аналіз крові. У всіх пацієнтів було документально підтверджено діагноз пептичної язви дванадцятипалої кишки, асоційованої з Н. pylori.

Всі пацієнти приймали препарати по трійній схемі: «Орністат» (рабепразол по 20 мг 2 рази в день, кларитроміцин по 500 мг 2 рази в день, орнідазол по 500 мг 2 рази в день) впродовж 7 днів.

Ефективність ерадикації *Helicobacter pylori* оцінювали за допомогою повторного ¹³C-уреазного дихального тесту через 28—30 днів після лікування.

Ерадикація була успішною у 59 пацієнтів, що склало (86,7 ± 4,1) %.

В разі застосування «Орнистата» побічні ефекти виникали достатньо рідко і були звичайно несуттєвими (чуття горіччя в роті, яке зникало після закінчення лікування, перехідна біль в правому підбер'язі). Тошноту відзначали 5 пацієнтів, але у всіх вона успішно купувалася застосуванням прокінетиків (домперидону). Більш серйозне ускладнення терапії — діарея — відзначена у 5 хворих, у 2 з них вона поєднувалася з кандидозним стоматитом. Цим пацієнтам знадобилося додаткове лікування. Шкірна сыпь за типом крапивниці спостерігалася у 1 пацієнта. Виникла вона на 2-й день терапії, що вимагало скасування препаратів.

Опитування пацієнтів, успішно завершивши курс лікування, показало, що препарати приймали регулярно, і впродовж 7 днів були виконані всі призначення, тобто комбінування в одній системі препаратів для ерадикації *H. pylori* забезпечило оптимальний

комплаєнс і сприяло успішному лікуванню. Режим прийому «Орнистата» був порушений тільки однією пацієнткою, яка побічних ефектів не відзначала.

Таким чином, успіх лікування *H. pylori*-асоційованих захворювань в значній мірі залежить від того, як лікар зможе налаштувати пацієнта на лікування і дисциплінованості останнього. Застосування так званих ерадикаційних систем забезпечує задовільний комплаєнс, який, однак, може бути порушений в зв'язі з побічними ефектами. Тому призначення схем, які краще переносяться пацієнтами, в значній мірі сприяє успіху лікування. Згідно з нашим досвідом, ефективність ерадикації схемою з орнідазолом і кларитромицином достатньо висока, причому схема добре переноситься. Це має свої переваги в плані досягнення задовільного комплаєнсу, так і в відношенні подальших матеріальних витрат, необхідних для усунення небажаних ефектів ерадикаційної терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л.І., Ільченко А.А., Городинська В.С. і др. Вплив тривалого впливу антибіотиків на слизову оболонку шлунка і *Helicobacter pylori* // Клініч. мед. — 1995. — № 5. — С. 78.
2. Бабак О.Я. Ефективність і безпека застосування метронидазолу при лямбліозі // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 3 (35). — С. 56—60.
3. Ван дер Холст Р.В.М., Келлер Дж.Дж., Раус Е.А.Дж., Титгат Г.Н.Дж. Лікування інфекції *Helicobacter pylori* // Рос. мед. журн. — 1997. — Т. 5. — С. 281—287.
4. Григоренко Г.О. Аналіз причин невдалого лікування дуоденальних виразок та можливих терапевтичних підходів: Автореф. ...дис. канд. наук. — Сімферополь: АДЕФ Україна, 2003. — 20 с.
5. Івашкин В.Т. *Helicobacter pylori*: біологічні характеристики, патогенез, перспективи ерадикації // Рос. журн. гастроентерології, гепатології, колопроктології. — 1997. — Т. 7, № 1. — С. 21—23.
6. Лаліна Т.Л. Російські рекомендації по діагностиці та лікуванню інфекції *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроентерології, гепатології, колопроктології. — 1999. — Т. 8, № 3. — С. 84—89.
7. Мєро Ф. Являється ли проблемою резистентність *Helicobacter pylori* до антибіотиків? // Рос. журн. гастроентерології, гепатології, колопроктології. — 1999. — Т. 8, № 3. — С. 74—78.
8. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н., Чернов А.Ю. Диспепсія як самостійний діагноз і неспецифічний синдром. — Луганськ: ОАО ЛОТ, 2006. — 340 с.
9. Передерий В.Г., Чернявський В.В. Як вилікувати хронічний гастрит, язвенну хворобу шлунка і 12-перстної кишки і запобігти раку шлунка. В питаннях і відповідях гастроентеролога лікарі загальної практики і пацієнту. — Луганськ: ОАО ЛОТ, 2005. — 315 с.
10. Симон В.А. Цитохром Р450 і взаємодія лікарських речовин // Рос. журн. гастроентерології, гепатології, колопроктології. — 2002. — № 6. — С. 25—30.
11. Фадеєнко Г.Д., Ткач С.М. Антихелікобактерна терапія: лікування за стандартом чи за шаблоном? // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. — 2000. — № 2. — С. 13—15.
12. Adachi K. et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14, N 10. — P. 1259—1266.
13. Goddard A.F., Lgan R.P.H. Antimicrobial resistance and *Helicobacter pylori* // J. Antimicrob. Chemother. — 1996. — Vol. 37. — P. 639—643.
14. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — 17. — P. 3—13.
15. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // Gut. — 2004. — 53. — P. 1374—1384.

ПРАКТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ HELICOBACTER PYLORI-ЗАЛЕЖНИХ ХВОРОБ

В.В. Чернявський

Проведено ретельний аналіз чинників, що можуть призвести до невдачі ерадикації *Helicobacter pylori*. Досліджено ефективність потрійної схеми лікування: рабепразол + кларитромицин + орнідазол. Повної ерадикації вдалося досягти у (86,7 ± 4,1) % пацієнтів.

PRACTICAL APPROACH TO THE CHOICE OF TREATMENT SCHEMES OF HELICOBACTER PYLORI-DEPENDENT DISEASES

V.V. Chernyavsky

The thorough analysis has been held for the reasons that can result in the unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication. The efficacy of the triple scheme rabeprazole + clarithromycin + ornidazole has been studied. The total eradication was gained in (86.7 ± 4.1) % of patients.