



В.І. Вдовиченко,
А.Л. Демидова, Й.М. Федечко

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Макроліди у схемах антигелікобактерної терапії

Ключові слова

Антигелікобактерна терапія, пептична виразка дванадцятипалої кишки, резистентність до антибіотиків, культура *Helicobacter pylori*, макроліди.

Застосування макролідів у клінічній практиці розпочалося у 1952 році, коли синтезували перший препарат цієї групи — еритроміцин [6]. Наступні генерації антибіотиків почали активно застосовувати на Україні на початку 1990-х [4]. На сьогодні відомо понад 30 препаратів групи макролідів (рисунок).

Із представлених на схемі макролідів для лікування гелікобактерної інфекції (*H. pylori*-інфекції) використовують напівсинтетичні 14-членні (кларитроміцин та рокситроміцин) і 15-членні (азитроміцин). Природні 14-членні — еритроміцин і олеандоміцин — сьогодні використовують у терапії дуже рідко, і ніколи їх не застосовували при гелікобактеріозі.

Особливо великий досвід використання кларитроміцину для лікування *H. pylori*-інфекції. У комбінації з амоксициліном і блокатором водневої помпи (БВП) його призначають з 1990-х, і цю комбінацію було рекомендовано для лікування *H. pylori*-асоційованих захворювань усіма Маастрихтськими консенсусами (1996, 2000, 2005). Однак вже у 1998 році з'явилося чимало публікацій, в яких повідомлялося про випадки резистентних до кларитроміцину штамів *H. pylori*. Кількість таких публікацій збільшилася в наступних 5–7 років, що змусило передбачити в Маастрихтському консенсусі 2005 р. терапію «порятунку» у разі резистентності до кларитроміцину [1].

На сьогодні резистентність до кларитроміцину спостерігається в усіх країнах і континентах, зокрема в Україні.

Рівень резистентності штамів *H. pylori* до кларитроміцину в світі станом на 2006 р. [2, 8]

Країни з низьким рівнем резистентності

Північна Європа	1,7–3,0 %
Канада	4,0 %
Країни Азії	4,5–5,5 %
Австралія	6,8 %
Південна Америка	10,0 %
Україна	10,5 %
США	12,0 %

Країни з високим рівнем резистентності

Мексика	25,0 %
Південна Європа	23,0 %
Північна Африка	8,0–17,0 %
Японія	13,0 %

Резистентність до антибіотиків штамів *H. pylori* у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки (ПВДПК) вивчають у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького з 1995 року. Оскільки ці дані не відомі широкому колу лікарів, нашою метою було опублікувати власні матеріали про чутливість штамів *H. pylori* у мешканців Львівської області до антибіотиків-макролідів у культурі, а також вивчити їхню ефективність порівняно з іншими макролідами, використовуваними у потрійних схемах антигелікобактерної терапії (АГБТ) при ПВДПК.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 140 хворих з ПВДПК: чоловіків — 89 (63,6 %), жінок — 51 (36,4 %). Вік — від 17 до

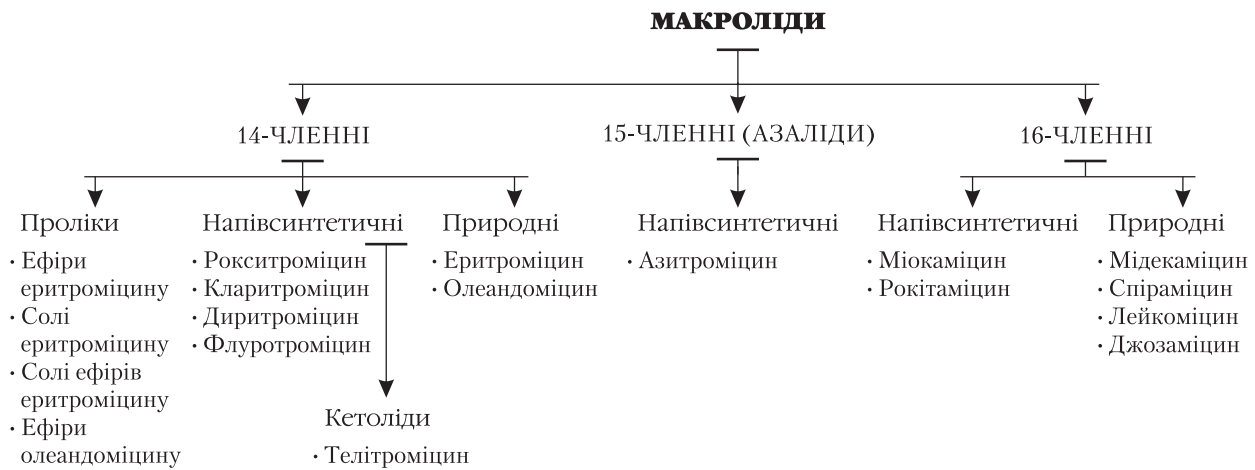


Рисунок. Класифікація макролідів [6]

77 років, середній ($45,6 \pm 1,3$) року. У цій групі 106 (76,1 %) пацієнтів були працездатного віку. У віці понад 60 років було 28 (19,7 %) хворих. Найбільша кількість пацієнтів — 38 (27,3 %) — мала вік 40–49 років. У 43 (30,77 %) хворих ПВДПК виявлено вперше. Пацієнтів з давністю захворювання до 5 років та 6–10 років було 30 (21,37 %). У 25 (17,95 %) недуга тривала 11–20 років (24 пацієнти, або 17,1 %). Найменше хворих зафіксовано з тривалістю виразкового анамнезу понад 20 років — 18 (12,82 %) осіб. Перебіг ПВДПК у хворих визначали за критеріями П.Я. Григор'єва (1986). У 59 (41,88 %) пацієнтів була середня тяжкість хвороби; легкий перебіг недуги — у 32 (23,08 %) хворих, тяжка форма ПВДПК — у 6 (4,27 %). У 43 (30,77 %) пацієнтів хворобу виявлено вперше, тому визначити ступінь тяжкості у них було неможливо. У 20 (14,53 %) хворих у анамнезі вказували на ускладнення: шлунково-кишкові кровотечі — у 7 (5,13 %) (лікування консервативне), перфорація — 13 (9,4 %) пацієнтів. 37 (26,5 %) хворих курили, 4 (2,56 %) зловживали алкоголем.

Для верифікації діагнозу всім пацієнтам перед лікуванням проводили фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) фіброезофагогастродуоденоскопом «Olimpus» GIF-XQ-30 у Львівському обласному клінічному діагностичному центрі за загальноприйнятою методикою (лікар-ендоскопіст Я.Б. Швидкий). Біоптати слизової оболонки (СО) антрального і фундального відділів шлунка доставляли в спеціальному транспортному середовищі (рідина Скірроу) протягом 20 хв на кафедру мікробіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, де бактеріологічними методами визначали резистентність штамів *H. pylori* до антибіотиків.

Залежно від лікування хворих розподілено на 3 групи. Хворі I групи (91 особа) приймали комбінацію омепразолу (20 мг), амоксициліну

(1000 мг) та кларитроміцину (500 мг) двічі на добу протягом 7 діб; II (26 осіб) — омепразол (20 мг), амоксицилін (1000 мг) двічі на добу протягом 7 діб та азитроміцин (500 мг) у перші 3 доби; III групи (23 особи) — комбінацію омепразолу (20 мг), амоксициліну (1000 мг) двічі на добу протягом 10 діб та рокситроміцин (150 мг) двічі на добу в перші 5 діб. Групи були порівнянні за віком, статтю, перебігом та тяжкістю хвороби. Використовували оригінальні препарати макролідів чи їхні генерики з доведеною еквівалентністю.

Процес гоєння дуоденальних виразок вивчали методом ендоскопії через 4 тиж після лікування. *H. pylori*-статус після терапії визначали швидкою уреазною реакцією + метод культури *H. pylori* за допомогою дихального тесту або виявленням антитігену *H. pylori* у калі (АК-тест).

Результати та їхнє обговорення

У всіх хворих перед початком лікування був больовий синдром: у 120 (85,47 %) він мав «голодний, сезонний» характер, у 20 (14,53 %) — постійний. Біль тамували прийомом їжі і/або антацидних препаратів у 118 (84,62 %) хворих, у 11 (7,69 %) — спазмолітиками, а ще у 10 (6,84 %) він не знімався зовсім. У 103 (73,57 %) пацієнтів поряд із больовим синдромом була печія, у 90 (64,29 %) — відрижка повітрям, їжею та кислим, у 49 (35,0 %) — нудота, у 18 хворих (12,82 %) — блювання. З виявів порушення моторики кишечника звертають увагу метеоризм — у 32 (22,86 %) хворих — та помірний закреп — у 13 (9,40 %) осіб. На діарею скаржилися 7 (5,13 %) пацієнтів.

Під час ФЕГДС у 49 (35,0 %) хворих виявлено патологічні зміни нижньої третини стравоходу у вигляді езофагіту та недостатності кардіальної частини, у 5 (3,42 %) діагностовано дуоденогастророезофагіальний рефлюкс. У 115 (82,05 %) хворих діагностовано антральний гастрит, у 35 (24,79 %) — ерозивний гастрит (поверхневі

ерозії). У 8 (5,98 %) пацієнтів поряд із ПВДПК виявлено виразку шлунка. Під час аналізу патологічних змін СО ДПК у 67 (47,86 %) хворих на момент обстеження не діагностовано активної виразки ДПК, проте у них були інші ознаки ПВДПК: у 37 (26,5 %) хворих — рубцева деформація цибулини ДПК, у 30 (21,43 %) — множинні ерозії стінок цибулини ДПК. У 122 (87,18 %) осіб був бульбіт у вигляді гіперемії та набряку СО ДПК. У 66 (47,01 %) хворих виявлено виразку цибулини ДПК розмірами від 0,4 до 1,0 см, з них у 9 — з локалізацією по нижньому контуру, у 21 — на задній стінці, у 25 — на передній стінці, у 11 хворих — по верхньому контуру. У 7 (5,13 %) хворих виявлено дві виразки цибулини ДПК. У 13 (9,40 %) хворих виразка ДПК поєднувалася з ерозіями СОШ (табл. 1).

Процес гоєння дуоденальних виразок вивчали методом ендоскопії через 4 тиж після лікування. *H. pylori*-статус після лікування визначали за швидкою уреазною реакцією + метод культури *H. pylori*,

за допомогою дихального тесту або шляхом визначенням антигену *H. pylori* у калі (АК-тест).

Завершили терапію 138 (98,6 %) хворих. У одного розвинулася алергійна реакція. Ще одного вивели з дослідження за недотримання комплаєнсу. У 5 (3,57 %) пацієнтів під час лікування зберігалися печія, відрижка, 4 пацієнти скаржилися на послаблення випорожнень, 2 — на нудоту та сухість у роті.

Під час бактеріологічного дослідження перед лікуванням вивчали резистентність штамів *H. pylori*, виділених у хворих, до антибіотиків макролідного ряду, а також до амоксициліну (табл. 2).

Найчастіше виявляли резистентність до еритроміцину — першого препарату з групи макролідів (чутливих штамів було 65,8 %). Кількість штамів, резистентних до кларитроміцину та азитроміцину, була однаковою (11,4 %). Однак за рахунок розвитку низької чутливості до кларитроміцину (15,7 %) чутливі до азитроміцину шта-

Таблиця 1. Ендоскопічна картина СО гастродуоденальної зони до та після лікування

Ендоскопічні зміни	І група (n = 91)		ІІ група (n = 26)		ІІІ група (n = 23)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Езофагіт та недостатність кардіальної частини	26 (28,6)	19 (21,3)	15 (57,7)	6 (23,8)*	8 (34,8)	3 (13,04)
Антральний гастрит	78 (85,7)	15 (16,8)**	18 (69,2)	6 (23,1)*	19 (82,6)	5 (23,7)*
Виразки шлунка	5 (5,49)	2 (2,25)	2 (7,7)	0	1 (4,3)	0
Ерозії шлунка	23 (25,3)	2 (2,25)**	6 (23,1)	1 (3,85)*	6 (26,1)	0*
Виразки ДПК	49 (53,8)	19 (21,3)**	12 (46,1)	2 (7,69)*	12 (52,2)	1 (4,3)*
Ерозії ДПК	49 (53,8)	6 (6,74)**	13 (50,0)	0*	12 (52,2)	1 (4,3)*
Бульбіт	78 (85,7)	83 (93,3)	24 (92,3)	19 (73,08)	20 (86,96)	13 (56,52)*
Рубцева деформація	24 (26,4)	68 (76,4)	7 (26,9)	15 (57,7)	6 (26,1)	15 (65,2)

Примітка. * p < 0,05; ** p < 0,01. У дужках наведено кількість хворих у відсотках.

Таблиця 2. Чутливість штамів *H. pylori* до групи макролідів та амоксициліну

Антибіотик	Резистентні штами					Чутливі штами				
	Повна резистентність		Низька резистентність		Разом	Помірна чутливість		Висока чутливість		Разом
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Еритроміцин	32	22,8	16	11,4	34,2	92	65,8	0	0,0	65,8
Кларитроміцин	16	11,4	22	15,7	27,1	70	50,0	32	22,8	72,9
Азитроміцин	16	11,4	0	0,0	11,4*	108	77,1	16	11,4	88,6*
Рокситроміцин	0	0,0	1	0,7	0,7	80	57,2	59	42,1	99,3
Амоксицилін	22	15,7	22	15,7	31,4	80	57,2	16	11,4	68,6

Примітка: * p < 0,05.

Таблиця 3. Ефективність лікування хворих на ПВДПК потрійними схемами із застосуванням різних антибіотиків макролідного ряду

Група	Схема лікування	Кількість хворих	Ефективність ерадикації <i>H. pylori</i>	Загоєння виразково-ерозивних дефектів
I	Омепразол + амоксицилін + кларитроміцин	91	75,82	72,52
II	Омепразол + амоксицилін + азитроміцин	26	76,92	92,31*
III	Омепразол + амоксицилін + рокситроміцин	23	95,65*	91,30*

Примітка. * $p < 0,05$.

ми *H. pylori* виявляли частіше — 88,6 та 72,9 % відповідно. Резистентності до рокситроміцину не помічено — 99,3 % штамів чутливі до препарату, з них 42,1 % — високочутливі. Виявлено лише один випадок низької чутливості *H. pylori* до рокситроміцину. Резистентність та низька чутливість до амоксициліну сягали по 15,7 %, відповідно, а частка чутливих штамів складала 68,6 %.

Належить зауважити наявність резистентності одного і того ж штаму *H. pylori* одночасно до різних макролідів. Так, якщо штам *H. pylori* резистентний до останніх генерацій макролідів, то він обов'язково резистентний і до попередніх препаратів макролідного ряду (93,6 % випадків; $p < 0,01$). Тому лікування кларитроміцином після невдалої ерадикації із застосуванням макролідів останніх генерацій (азитроміцину, рокситроміцину) є недоцільним.

Ендоскопічні зміни СО гастродуоденальної зони перед і через 4–6 тиж після лікування представлені у табл. 1. Отож у всіх групах вірогідно зменшилася частота виявлення антрального гастриту, виразок та ерозій шлунка. Виразки ДПК загоїлися у 30 (61,2 %) хворих I групи, у 10 (83,3 %) — II та у 11 (91,6 %) — III групи. Ерозії ДПК не загоїлися у 6 (12,2 %) та 1 (8,3 %) хворого I і III груп та загоїлися у всіх хворих II групи. Вірогідно зменшилася частота виявлення бульбіту після лікування у хворих III групи — з 86,96 до 56,52 % відповідно.

Через 4–6 тиж після лікування (табл. 3) у хворих визначали *H. pylori*-статус. Ефективність лікування хворих I та II груп виявилася практично однаковою (ерадикація сягала 75,8 та 76,9 % відповідно; $p > 0,05$). Ефективність ерадикації у хворих III групи, які приймали у складі АГБТ рокситроміцин, виявилася значно вищою і сягала 95,6 % ($p < 0,05$).

На наш погляд, неефективність лікувального режиму з використанням азитроміцину або кларитроміцину можна пояснити резистентністю до кожного з антибіотиків, що входили до лікувальної схеми (амоксициліну та кларитроміцину/азитроміцину), що становила майже 20 %. Іншим

поясненням цього факту може бути незбіг наслідків гальмування росту бактерій у культурі та їхньої ефективності дії антибіотиків *in vivo* [7]. Потрібно враховувати часту перехресну резистентність між антибіотиками групи макролідів, що також могло негативно вплинути на ефективність ерадикаційної терапії з застосуванням азитроміцину [5].

Процес гоєння ерозивно-виразкових ефектів вірогідно відрізнявся у хворих усіх груп. Так, загоїлися вони тільки у 72,5 % хворих I групи та в 92,3 і 91,3 % хворих II та III груп відповідно. Можна припустити, що це пов'язано з деякими неантибактеріальними ефектами (протизапальна та імуностимулююча дія), притаманними макролідам нових генерацій [4,3].

Таким чином, зауважено істотно вищий рівень ерадикації *H. pylori* у разі застосування рокситроміцину в потрійному АГБТ-режимі порівняно з іншими антибіотиками макролідного ряду (95,6 %). Ефективність застосування кларитроміцину та азитроміцину у потрійних семиденних схемах виявилася незадовільною (75,8 та 76,9 % відповідно).

Висновки

Резистентність штамів *H. pylori* у культурі хворих на ПВДПК, мешканців Львівської області, сягає 22,8 % для еритроміцину, 11,4 % — для кларитроміцину та азитроміцину і не виявлена для рокситроміцину. Спостерігається перехресна резистентність штамів *H. pylori* до перших препаратів макролідного ряду за встановлення її до препаратів останніх генерацій.

Лікування семиденними АГБТ-режимами із застосуванням кларитроміцину або азитроміцину в 7-добових режимах є недоцільним через недостатній рівень ерадикації (75,8 та 76,9 % відповідно).

Можна рекомендувати для широкого застосування 10-добову потрійну терапію з використанням БВП, амоксициліну та рокситроміцину з огляду на їхню високу ефективність (ерадикація — у 95,6 % хворих і загоєння — у 91,3 %).

Список літератури

1. Вдовиченко В.І., Демидова А.Л. «Терапія порятунку» в лікуванні виразкової хвороби в зв'язку із зростанням резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків // Гастроентерол.— 2007.— Вип. 39.— С. 322—330.
2. Вдовиченко В.І., Демидова А.Л., Бодревич Б.Б., Федечко Й.М. Динаміка резистентності штамів *Helicobacter pylori* до антибіотиків у мешканців Львівської області, хворих на виразкову хворобу // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 5 (37).— С. 18—20.
3. Гучев І.А., Пришина Н.А. Место макролідів в сучасній практиці // Consilium Medicum Ukraina.— Т. 2, № 1.— С. 15—20.
4. Мостовой Ю.М., Демчук А.В. Макроліди: відоме і малоіznане // Medicus Amicus.— 2007.— № 8.— С. 29—31.
5. Рудакова А.В. Еще раз об эрадикации *Helicobacter pylori* (Взгляд с позиций доказательной медицины) // ФАРМиндекс-Практик.— 2005.— № 9.— С. 38—43.
6. Самарін Д.В. Клінічна фармакологія антибіотиків групи макролідів // Therapia.— 2008.— № 1.— С. 50—56.
7. Megraud F. Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* infection // Drugs.— 2004.— Vol. 64.— P. 1893—1904.
8. Scarpignato C., Di Mario F. Recent Advances in Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics.— 2006.— P. 356.

В.І. Вдовиченко, А.Л. Демидова, Й.М. Федечко

Макроліди в схемах антихеликобактерної терапії

В статті розглянуті питання ефективності антихеликобактерної терапії язвенної хвороби дванадцятипалої кишки з використанням комбінації омепразола, амоксициліну та одного з макролідів: кларитромицину, азитромицину та рокситромицину. Вивчено порівняльну резистентність штамів *Helicobacter pylori* до макролідних антибіотиків. Рівень резистентності до кларитромицину та азитромицину становив 11,4 %, до рокситромицину резистентності не виявлено. Семиденні трьохкомпонентні схеми з кларитромицином або азитромицином виявилися недостатньо ефективними (ерадикація 75,8 і 76,9 % відповідно). Високоефективною була комбінація омепразола, амоксициліну та рокситромицину (ерадикація — у 95,6 % хворих та заживлення — у 91,3 %).

V.I. Vdovychenko, A.L. Demidova, J.M. Fedechko

Macrolides in the schemes of antihelicobacter therapy

The article reviews the issues of the efficacy of antihelicobacter therapy of peptic ulcer disease with the use of combination of omeprazol, amoxicillin and one of macrolide antibiotics: clarithromycin, azithromycin and roxithromycin. Comparative resistance of *Helicobacter pylori* to the macrolide antibiotics has been assessed. The level of resistance to clarithromycin and azithromycin is 11.4 %, and resistance to roxithromycin was not exposed. The triple seven days regimens of antihelicobacter therapy with clarithromycin or azithromycin was ineffective (eradication 75.8 % and 76.9 % accordingly). The combination of omeprazol, amoxicillin and roxithromycin was highly effective (eradication in 95.6 % of patients and healing — in 91.3 %).

Контактна інформація

Вдовиченко Валерій Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри терапії
79014, м. Львів, вул. Чумацька, 2, кв. 1
Тел. (032) 59-75-07, 76-27-10

Стаття надійшла до редакції 10 квітня 2009 р.