

И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

# Настоящее и будущее кларитромицина в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*

В данном обзоре подробно рассмотрены роль и место макролидного антибиотика – оригинального кларитромицина в схемах антихеликобактерной терапии на основании данных доказательной медицины, положений Маастрихтских консенсусов и мнений ведущих гастроэнтерологов России и Украины.

## Проблема инфекции *Helicobacter pylori* в историческом аспекте и в современной клинической медицине

Открытие в 1982 г. Б. Маршаллом и Р. Уорреном ключевой этиопатогенетической роли инфекции *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки произвело настоящую революцию в гастроэнтерологии, на десятилетия определив пути оптимизации лечения и профилактики этого распространенного заболевания. В настоящее время не подлежит сомнению не только высокая степень ассоциации ЯБ с персистенцией *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, но и тот факт, что эрадикация данного патогена, то есть терапия, направленная на полное излечение от инфекции, сводит к минимуму вероятность рецидивирования язв. В развитых странах Западной Европы и Северной Америки, где с момента открытия этиологической роли *H. pylori* систематически разрабатывались и внедрялись в практику методы диагностики и лечения данной инфекции, отмечено значительное снижение заболеваемости ЯБ и хроническим гастритом. Кроме того, в этих странах впервые за десятилетия наметилась тенденция к снижению заболеваемости раком желудка, что также связывают с успехами эрадикационной терапии (И.В. Маев, 2009).

В последующие за открытием *H. pylori* годы появились сообщения о том, что этот микроорганизм является этиологическим фактором ряда других заболеваний: активного хронического антрального гастрита (тип В), атрофического гастрита (тип А), некардиального рака и MALT-лимфомы желудка, идиопатической железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и анемии, обусловленной дефицитом витамина В<sub>12</sub>. Продолжается изучение взаимосвязи *H. pylori* с аллергическими, респираторными и другими внежелудочными заболеваниями.

Положительный эффект эрадикации *H. pylori* на течение и прогноз ассоциированных с ним заболеваний, в первую очередь ЯБ, показан в многочисленных клинических исследованиях и их метаанализах, которые послужили основой для составления и регулярного обновления международного рекомендательного документа, хорошо известного практикующим гастроэнтерологам как Маастрихтский консенсус. Маастрихтские консенсусы представляют собой итоговые документы периодических собраний ведущих экспертов из стран Европы, Азии и Америки в области изучения инфекции *H. pylori*. Основная цель этих экспертных совещаний – оценка новых исследовательских данных и всестороннее освещение ключевых практических аспектов ведения пациентов с инфекцией *H. pylori*, в том числе дополнение и пересмотр положений согласительного документа.

Первый Маастрихтский консенсус, принятый в 1996 г., а также Маастрихтский консенсус II (2000) предписывали проводить эрадикацию инфекции *H. pylori* при ее выявлении у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при атрофическом гастрите и в целях профилактики рака желудка у лиц с высоким риском его развития. После опубликования в 2005 г. Маастрихтского консенсуса III показания к обследованию на наличие *H. pylori* и эрадикации инфекции значительно расширились с учетом новых научных данных. Впервые была дана рекомендация проводить антихеликобактерную терапию у больных с функциональной диспепсией. Согласно этому консенсусу диагностические тесты на *H. pylori* и эрадикационную терапию при его выявлении следует также проводить у лиц,

длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы (ИПП), а также у пациентов с железодефицитной анемией, не связанной с другими причинами, ишемической болезнью сердца и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (И.В. Маев, 2009; Н.В. Харченко, 2011).

В результате очередного заседания рабочей группы по изучению инфекции *H. pylori*, состоявшегося в ноябре 2010 г. во Флоренции (Италия), был принят к рассмотрению Маастрихтский консенсус IV. Перечень определенных показаний к эрадикационной терапии был дополнен В<sub>12</sub>-дефицитной анемией. Роль *H. pylori* в ее развитии теперь считается доказанной.

Следует отметить, что в последние годы *H. pylori* активно изучался как возможный этиологический фактор заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, в частности атеросклероза, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, мигрени, болезни Паркинсона. Однако, по мнению экспертов, накопленные данные пока не позволяют говорить о наличии достоверной связи между инфекцией *H. pylori* и перечисленными нозологиями (Н.В. Харченко, 2011).

Возвращаясь к практической гастроэнтерологии, необходимо отметить, что вопрос о том, необходимо ли устранять инфекцию при наличии у пациента *H. pylori*-ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны, следует считать решенным. Сегодня актуален другой вопрос: какие схемы лечения и лекарственные средства наиболее безопасны и эффективны (клинически и экономически) в эрадикации *H. pylori*?

Во-первых, следует отметить, что в дискуссиях об эффективности средств для эрадикации смещается акцент с антисекреторных препаратов, в первую очередь ИПП, к антибиотикам. Действительно, роль ИПП, которые составляют основу большинства схем эрадикационной терапии, уже практически не обсуждается, и практикующие врачи могут выбрать любой из представленных на рынке препаратов данного класса (омепразол или эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол), руководствуясь данными доказательной медицины и исходя из собственного клинического опыта. В отношении антибиотиков ситуация иная. Именно выбор антибиотика во многом определяет эффективность терапии, ее приемлемость для пациента, а также позволяет в определенной степени прогнозировать и предупреждать частоту и степень тяжести нарушений микробиоценоза кишечника и других осложнений, индуцированных антимикробными средствами.

## Выбор антибиотика для эрадикационной терапии

Существует достаточно много причин, которые ограничивают выбор антибактериальных препаратов для включения их в схемы эрадикации: способность антибиотика проникать под слой желудочной слизи без уменьшения его противомикробных свойств, сохранять стабильность и активность при изменениях интрагастральной кислотности, избирательность действия в отношении *H. pylori*; наконец, высокий уровень резистентности к отдельным антибиотикам в конкретных географических регионах или популяциях. В идеале антибактериальный препарат должен обеспечивать высокую эффективность эрадикации *H. pylori*, быть экономически доступным, не вызывать серьезных побочных эффектов, иметь простой способ и режим приема, что важно для поддержания высокой приверженности к лечению, которая является одним из определяющих факторов клинического успеха.

Основные группы антибактериальных препаратов, применяемых в схемах эрадикации *H. pylori* с 1990-х гг.:

- макролиды (кларитромицин);
- полусинтетические аминопенициллины (амоксциллин);
- тетрациклины (тетрациклин);
- нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол);
- препараты коллоидного висмута.

Согласно Маастрихтским консенсусам II–IV выделяют схемы эрадикационной терапии первой и второй линии. Впервые 7-дневная трехкомпонентная терапия, включающая один из препаратов ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол, была рекомендована Маастрихтским консенсусом II в 2000 г. Данная схема не претерпела изменений в консенсусе 2005 г. В настоящее время Маастрихтским консенсусом IV в качестве терапии первой линии по-прежнему рекомендуются традиционная тройная схема ИПП + амоксициллин + метронидазол или кларитромицин, а также не содержащая висмут квадротерапия (сочетанная терапия): ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол.

Сохранение уже на протяжении более 15 лет в основных схемах эрадикационной терапии кларитромицина не случайно. Это связано с особенностями антибактериальной активности и фармакокинетики данного препарата.

## Механизм действия, антихеликобактерная активность и фармакокинетика кларитромицина

Кларитромицин – полусинтетический антибиотик класса макролидов с высокой активностью в отношении *H. pylori*, по уровню которой он превосходит все другие препараты данного класса. Механизм действия кларитромицина заключается в блокировании белоксинтетической функции бактериальной клетки за счет обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом. Среди макролидов оригинальный кларитромицин характеризуется самой низкой (0,03 мкг/мл) минимальной подавляющей концентрацией (МПК) в отношении *H. pylori*. Кларитромицин является бактериостатическим антибиотиком, однако при достижении в очаге инфекции высоких концентраций препарата (в 2–4 раза выше МПК) он может оказывать и бактерицидное действие, чем можно объяснить его дозозависимый эффект при эрадикации хеликобактерной инфекции (J. Huang, R.H. Hunt, 1999; И.В. Маев, 2009).

Кларитромицин почти полностью всасывается в кишечнике при пероральном приеме. Биодоступность не зависит от приема пищи и составляет 52–55%, а достижение пиковой концентрации оригинального кларитромицина в плазме крови наблюдается через 1,8–2,8 ч после приема. Биотрансформация препарата осуществляется в печени с участием системы цитохрома P450. При первичном метаболизме образуется основной метаболит кларитромицина – 14-гидроксикларитромицин, противомикробная активность которого сопоставима с таковой основного вещества. Период полувыведения оригинального кларитромицина при приеме 500 мг 2 раза в сутки (в стандартных схемах антихеликобактерной терапии) составляет 7–8 ч. Липофильность молекулы позволяет препарату легко проникать в ткани и биологические жидкости организма, в том числе в слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, создавая там высокие и стабильные концентрации.

Важными свойствами кларитромицина при эрадикации *H. pylori* являются его относительная устойчивость к воздействию соляной кислоты и синергизм с ИПП. Микробиологическая активность макролидных антибиотиков зависит от pH среды. Поскольку макролиды являются



И.Н. Скрыпник

слабыми основаниями, их активность максимальна в щелочной среде, при pH 5,5–8,5. Это обуславливает целесообразность комбинации кларитромицина с антисекреторными препаратами в схемах эрадикации. Поддержание уровня pH в желудке >3,0 с помощью ИПП препятствует деградации кларитромицина, обеспечивая полноценную эрадикацию *H. pylori*.

В то же время отмечается положительное фармакокинетическое взаимодействие кларитромицина и ИПП на уровне изоферментов цитохрома P450. Еще в 1995 г. было показано, что кларитромицин способствует повышению концентрации омепразола в плазме крови и увеличивает период его полувыведения (L. Gustavson et al., 1995). Средние значения площади под кривой зависимости концентрации омепразола в плазме крови от времени (AUC) были на 89% больше, а средние значения максимальной концентрации – на 30% больше при сочетанном назначении кларитромицина и омепразола (по сравнению с приемом только омепразола). Для кларитромицина средние значения AUC были на 15% выше при одновременном использовании с омепразолом (по сравнению с применением кларитромицина и плацебо).

Впоследствии также было доказано наличие синергизма кларитромицина с пантопразолом, лансопразолом и эзомепразолом (M. Saito et al., 2005; D. Mainz, 2002). Следует отметить, что комбинации ИПП с другими антибактериальными препаратами синергизма не проявляют (И.В. Маев, 2009).

Установлена высокая эффективность оригинального кларитромицина в составе антихеликобактерной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori* (И.И. Дегтярева, И.Н. Скрыпник, 2000).

Как уже отмечалось, по противомикробной активности в отношении *H. pylori* кларитромицин превосходит остальных представителей своего класса. Это подтвердили специально спланированные сравнительные исследования, в которых частота достижения эрадикации при применении схем с кларитромицином была достоверно выше, чем при использовании азитромицина (J. Laurent et al., 2001; B. Sullivan et al., 2002).

Перечисленные свойства и результаты контролируемых клинических исследований являются вескими основаниями для включения кларитромицина в схемы антихеликобактерной инфекции, рекомендованные Маастрихтскими консенсусами.

## Качество антибиотиков и эффективность антихеликобактерной терапии

Известно, что низкое качество препаратов, входящих в схемы эрадикации, в частности недостаточная противомикробная активность антибиотика, может нивелировать все усилия врача и пациента, а кроме того, способствует росту распространенности резистентных штаммов бактерий. На украинском рынке кларитромицин представлен множеством фармацевтических компаний; оригинальным препаратом является Кладид (Abbott). В клинических исследованиях, которые продемонстрировали высокую эффективность схем эрадикационной терапии первой линии с кларитромицином, использовался именно Кладид.

В настоящее время большое внимание уделяется сравнению оригинальных препаратов и их генерических копий. В связи с этим заслуживают внимания результаты сравнительного исследования качества оригинального кларитромицина (Кладид, Abbott) и 65 его генериков из 18 стран Европы, Латинской Америки, Азии, Африки и Тихоокеанского региона (С.Н. Nightingale, 2005).

Первый параметр, который оценивался в этом исследовании, — содержание действующего вещества в препаратах различных производителей. В 9% исследованных генериков (n=45) содержание действующего вещества не соответствовало спецификации оригинального препарата. Два исследованных препарата (один произведен в Словении, другой — в Испании) содержали меньше действующего вещества, чем было заявлено. Точность дозировки особенно важна при проведении эрадикации *H. pylori*, поскольку антихеликобактерная активность кларитромицина дозозависима.

В 19% генериков (n=65) был превышен максимально допустимый уровень общих примесей оригинальной спецификации. 30% всех генериков содержали избыточное количество примеси 6,11-ди-О-метил-эритромицина А (относительно оригинальной спецификации), что косвенно свидетельствует о невысоком качестве производства. В двух препаратах, произведенных в Словении, содержание примеси 6,11-ди-О-метил-эритромицина А превышало требования оригинальной спецификации.

Таким образом, по результатам данного исследования следует заключить, что многие генерические препараты не могут быть признаны эквивалентными оригинальному кларитромицину (Кладид, Abbott).

Нами проведен сравнительный анализ частоты и характера возникновения побочных эффектов различных вариантов антихеликобактерной терапии при их назначении 90 больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*. Так, максимальная эффективность эрадикации *H. pylori* (93,3%) и минимальное количество побочных эффектов (симптомы желудочной диспепсии — 3,3%, метеоризм — 10%, диарея — 3,3%) установлено у пациентов, которые получали оригинальный кларитромицин, по сравнению с метронидазолом и тинидазолом на фоне омепразола и амоксициллина (I.M. Скрипник, 2002).

Только для оригинального препарата Кладид следует считать достоверными данные контролируемых клинических исследований об эффективности и безопасности, которые послужили основой для включения данного антибиотика в схемы эрадикации *H. pylori*.

Многолетний опыт применения Кладид в составе антихеликобактерной терапии врачами стран Европы и США подтверждает его высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость. Таким образом, выбор Кладид в лечении *H. pylori*-ассоциированной ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки хорошо обоснован с позиций доказательной медицины и клинического опыта.

#### Практические аспекты применения кларитромицина для эрадикации *H. pylori* в свете доказательной медицины и последних Маастрихтских консенсусов

##### Стандартная тройная терапия и проблема антибиотикорезистентности

Как уже было отмечено, кларитромицин входит в состав трехкомпонентной эрадикационной терапии первой линии, которая применяется с 2000 г. и не претерпела изменений в Маастрихтских консенсусах III и IV. Стандартные варианты тройной терапии: ИПП (лансопразол 30 мг 2 раза в сутки или омепразол 20 мг 2 раза в сутки, или пантопразол 40 мг 2 раза в сутки, или рабепразол 20 мг 2 раза в сутки) + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки или метронидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Однако, если согласно Маастрихтскому консенсусу II длительность эрадикационной терапии могла составлять 7 дней, то начиная с Маастрихта III (2005) рекомендуемая продолжительность лечения должна составлять не менее 10-14 дней.

Эффективность и безопасность тройной терапии с применением кларитромицина, ИПП и амоксициллина или метронидазола доказаны в многочисленных исследованиях и подтверждаются их метаанализами и систематическими обзорами, в том числе выполненными независимыми авторами в рамках Кокрановского сотрудничества. Тем не менее на практике широкое применение тройной схемы, особенно в развитых странах с большим опытом эрадикационной терапии, ограничено такой существенной проблемой, как растущая устойчивость штаммов *H. pylori* к антибиотикам первой линии, в первую очередь

к кларитромицину, амоксициллину и метронидазолу.

Резистентность *H. pylori* к антибиотикам подразделяется на первичную, возникающую вследствие предшествующего лечения по поводу других заболеваний, и вторичную, обусловленную приобретенной мутацией микроорганизма в процессе эрадикационной терапии. Наибольшее клиническое значение имеет резистентность данной бактерии к кларитромицину. Описан механизм формирования резистентности *H. pylori* к макролидам. Он заключается в нуклеотидных заменах в участках связывания антибиотиков с большой субъединицей бактериальной рибосомы (структурные изменения в 23S-рибосомальной РНК под действием фермента метилазы, который обуславливает эритромицинрезистентность, в положениях 2142 и 2143). При этом развивается перекрестная устойчивость ко всем макролидным антибиотикам.

*И.В. Маев (МГМСУ, г. Москва) выделяет основные клинические причины развития устойчивости *H. pylori* к кларитромицину в России,*

*главной из которых считает назначение врачами неадекватной антихеликобактерной терапии — не соответствующей схемам и дозам, рекомендованным Маастрихтским консенсусом. Это назначение низких (половинных) доз антибиотиков, сокращение курсов терапии, неправильная комбинация препаратов в схеме. Вторая основная причина роста резистентности — бесконтрольное самостоятельное использование больными антибактериальных препаратов, в том числе макролидов, по другим показаниям, что актуально для России, Украины и других стран СНГ.*

Вполне ожидаемым было то, что при работе над Маастрихтским консенсусом IV эксперты обратят внимание на возрастающую резистентность *H. pylori* к антибиотикам.

Результаты Европейского исследования по изучению антибиотикорезистентности *H. pylori* с участием более 1,8 тыс. пациентов (2008-2009 гг.) продемонстрировали значительный рост устойчивости бактерии к метронидазолу и кларитромицину,

а в последние годы и к левофлоксацину. В некоторых европейских странах (Австрия, Хорватия) уровень резистентности к кларитромицину достигает 30%; во Франции, Бельгии, Португалии устойчивость к левофлоксацину превышает 20%, что потребовало пересмотра стандартов антихеликобактерной терапии с учетом региональных особенностей (Н.В. Харченко, 2011).

Как же сегодня предлагает решать проблему антибиотикорезистентности *H. pylori* Маастрихтский консенсус IV?

Положение 7 рабочей версии нового консенсуса рекомендует отказаться от назначения тройной терапии с ИПП и кларитромицином без предварительного исследования на чувствительность к кларитромицину при уровне резистентности к этому антибиотику в регионе >15-20%. Однако, вероятно, сами авторы недостаточно уверены в данном положении,

Продолжение на стр. 24.

**оригинальный**  
**КЛАЦИД**<sup>®</sup>  
кларитромицин

**РАЗНООБРАЗИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**  
**ВОЗМОЖНОСТЬ СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ**

**Сильнее многих...  
... быстрее других**

**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ**  
КЛАЦИД®; КЛАЦИД СР; КЛАЦИД В.В.

**Регистрационные удостоверения:** Кладид таблетки: № UA/2920/03/01; Кладид СР: № UA/2920/01/01; Кладид В. В.: № UA/2920/02/01; Кладид гранулы № UA/2920/04/01, № UA/2920/04/02. **Состав.** 1 таблетка содержит кларитромицина 250 или 500 мг; 1 флакон содержит кларитромицина 500 мг; 5 мл готовой суспензии содержат кларитромицина 125 или 250 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия. Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий. Гранулы для приготовления суспензии. **Фармакотерапевтическая группа.** Противомикробные средства для системного применения. Макролиды. Код АТС J01E A03. **Показания.** Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции (кроме Кладид СР). Кладид гранулы применяется также для лечения острого среднего отита. Кладид, таблетки по 250 мг, может применяться для эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, лечения одонтогенных инфекций. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам и другим компонентам препарата. Совместное применение аземидола, цизаприда, пимозиды, терфенадина, эрготамина или дигидроэрготамина. Кладид СР противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. (так как эта форма препарата не позволяет снизить дозу ниже 500 мг в день). **Способ применения и дозы.** Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, за исключением лечения внебольничной пневмонии и синуситов, которые требуют 6 - 14 дневной терапии. **Кладид, таблетки по 250 мг:** рекомендованная доза для взрослых и детей от 12 лет составляет 250 мг 2 раза в день, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг 2 раза в день. Применяется независимо от приема пищи. **Кладид СР:** рекомендованная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг 1 раз в день во время еды. При более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 1000 мг 1 раз в день (2 таблетки по 500 мг). Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. **Кладид, гранулы:** для лечения немикобактериальных инфекций рекомендованная доза для детей составляет от 7,5 мг/кг 2 раза в сутки до максимальной - 500 мг 2 раза в сутки; для лечения микобактериальных инфекций рекомендованная доза для детей составляет от 15 до 30 мг/кг/сутки, распределенная на 2 приема. Суспензию применяют независимо от приема пищи (можно принимать с молоком). **Способ приготовления суспензии** - см. инструкцию по применению. **Кладид В.В.:** для взрослых средняя доза составляет 500 мг 2 раза в день с интервалом 12 часов в виде внутривенной длительной (в течение 60 минут) инфузии после разведения препарата в необходимом инфузионном растворе. **Кладид В.В. не применяется для болюсного или внутримышечного введения.** Лечение продолжают в течение 2-5 дней в зависимости от тяжести состояния больного, а затем по возможности переходят на прием препарата для перорального применения. Раствор для внутривенного введения готовят путем добавления 10 мл стерильной воды для инъекций во флакон с препаратом. Перед введением, приготовленный раствор препарата должен быть добавлен к 250 мл инфузионного раствора. **Побочные реакции.** Кларитромицин обычно хорошо переносится. Часто сообщалось о головной боли, изменении вкуса, диарее, тошноте, боли в животе, диспепсии, рвоте, повышении активности печеночных ферментов. При применении Кладид В.В. возможно появление воспаления в месте введения, боли при пальпации, флебит. При лечении кларитромицином, как и другими макролидами, крайне редко наблюдалось удлинение интервала QT. **Особенности применения.** Длительное или повторное применение антибиотиков может вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий и грибов. Следует помнить о возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Возможно развитие перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линколинном и клиндамицином. **Взаимодействие.** Как и другие макролиды, кларитромицин приводил к повышению концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, таких как ловастатин и симвастатин. Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении этих лекарственных средств. **Категория отпуска.** По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ**  
Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании "Абботт Лабораториз С.А." в Украине:  
01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110, 2 этаж  
тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

**Abbott**  
A Promise for Life

**И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава**

## Настоящее и будущее кларитромицина в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*

Продолжение. Начало на стр. 22.

поскольку ему присвоен низкий уровень доказательств (5) и степень рекомендации D. Действительно, положение 7 выглядит неубедительно на фоне результатов многоцентровых исследований последних лет, которые демонстрируют, что стандартная тройная терапия по-прежнему обеспечивает высокую частоту эрадикации (Т.Л. Лапина, 2011).

Для регионов с низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину в качестве первой линии все так же рекомендуется стандартная тройная терапия (положение 8). Висмутосодержащая терапия остается альтернативой (1а, А).

Вместе с тем документ дополнен новыми положениями, которые раскрывают потенциал улучшения результатов тройной терапии. Так, положение 9 гласит, что назначение двойной дозы ИПП (2 раза в сутки) повышает эффективность тройной терапии (уровень доказательств 1b, класс рекомендации А).

Положение 10: увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10-14 дней дополнительно повышает вероятность успешной эрадикации на 5% (1а, А).

Отдельно указывается на то (положение 11), что эффективность двух вариантов тройной схемы «ИПП + кларитромицин + метронидазол» и «ИПП + кларитромицин + амоксициллин» эквивалентна (1а, А).

Только после неудачной эрадикации при использовании тройной схемы с кларитромицином рекомендуется назначение квадротерапии с препаратом висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + коллоидный висмут) в течение 10 дней или тройной терапии с левофлоксацином в течение 10 дней (вторая линия терапии; 1а, А). При этом следует учитывать возрастающую резистентность к левофлоксацину (2b, В), несмотря на незначительную продолжительность применения (положение 14).

После неудачи терапии второй линии все последующие назначения (положение 15) необходимо делать исходя из результатов тестирования на чувствительность к антибиотикам (1с, А).

### Кларитромицин в альтернативных схемах антихеликобактерной терапии

Утверждение 16 нового консенсуса гласит, что если резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15-20%, а чувствительность к антибиотикам у конкретного пациента до лечения не определялась, то стандартную тройную терапию проводить не следует: в качестве первой линии должна быть назначена 10-дневная квадротерапия (ИПП + метронидазол + тетрациклин + коллоидный висмут). Если такая схема недоступна, необходимо назначить последовательную терапию или не содержащую препараты висмута квадротерапию (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол) в течение 10 дней (1а, А). Обращает на себя внимание то, что компонентом обеих альтернативных схем — последовательной терапии и квадротерапии без препаратов висмута — является кларитромицин.

В настоящее время последовательная терапия рассматривается как один из наиболее надежных альтернативных подходов к эрадикации в условиях возрастающей резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Курс лечения при назначении последовательной терапии включает два этапа. В первые 5 дней пациент получает ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), а следующие 5 дней — тройную терапию в составе ИПП, кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и тинидазола (500 мг 2 раза в сутки) или метронидазола.

В современных рекомендациях определена также тактика ведения пациентов с аллергической реакцией на пенициллин (положение 17). Так, кларитромицин входит в состав терапии первой линии (ИПП + кларитромицин +

метронидазол) в регионах с низкой резистентностью к нему, а в регионах с высокой кларитромицинрезистентностью показана висмутосодержащая терапия. В регионах с низкой резистентностью к левофлоксацину кларитромицин является альтернативным антибиотиком в качестве режима спасения второй линии (2b, В).

Многообещающие результаты применения последовательной терапии были получены в серии клинических исследований, которые проводились в регионах с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину (в Италии и Испании). Частота успешной эрадикации при хорошей переносимости лечения составила 91-95% (V. De Francesco et al., 2004; J. Delgado et al., 2007; L. Gatta et al., 2010).

### Применимость международных рекомендаций в Украине

По мнению профессоров В.Г. Передерия и С.М. Ткача (2011), несмотря на растущую актуальность проблемы антибиотикорезистентности *H. pylori* и доказательств эффективности альтернативных схем эрадикации, стандартная тройная схема на основе ИПП и кларитромицина в нашей стране на ближайшее время сохранит позиции эмпирической терапии первой линии. В Украине антибиотикорезистентность *H. pylori* не контролируется по причине отсутствия единого центра, который бы координировал подобные исследования. Если ориентироваться на данные России, где резистентность к кларитромицину находится на уровне 8-10%, то можно предположить, что и в Украине ситуация пока что выглядит достаточно благоприятно. Об этом косвенно свидетельствует сохраняющаяся высокая эффективность стандартных кларитромицинсодержащих схем тройной терапии. При условии использования качественных антибиотиков и ИПП, а также тщательного соблюдения пациентами врачебных назначений эффективность эрадикации достигает 90%.

С учетом этих данных В.Г. Передерий и С.М. Ткач (2011) не рекомендуют изменять подходы к назначению антихеликобактерной терапии первой линии в Украине за исключением, возможно, продления курса стандартной тройной терапии до 10-14 дней и ее сочетания с пробиотиками для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов. Также авторы отмечают, что в Украине проведение классической квадротерапии затруднено в связи с отсутствием на рынке эффективных дозровок тетрациклина. С учетом этого в качестве терапии второй линии рекомендуется тройная схема с левофлоксацином или последовательная кларитромицинсодержащая терапия, эффективность которых у украинских пациентов составляет 85-90 и >90% соответственно.

### Заключение

- Кларитромицин, обладая наиболее выраженной антихеликобактерной активностью среди макролидных антибиотиков, обеспечивает высокую эффективность лечения хеликобактерассоциированных заболеваний гастроинтестинальной зоны при назначении в стандартных схемах эрадикации — тройной (ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол) и квадротерапии без препаратов висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол), а также в составе последовательной терапии.

- Перечисленные схемы составляют основу эрадикационной терапии согласно Маастрихтским консенсусам III и IV.

- Данные по эффективности и безопасности оригинального препарата не всегда правомочно переносятся на его генерики. Только для оригинального препарата Кладид (Abbott) следует считать достоверными данные контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности кларитромицина, которые послужили основой для включения данного антибиотика в схемы эрадикации *H. pylori*.

37

**М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск**

## Современная тактика ведения пациентов с желчнокаменной болезнью: фокус на возможности консервативной терапии и малоинвазивных методов

**Рост заболеваемости, появление новых диагностических методов и накопление знаний о патогенезе желчнокаменной болезни (ЖКБ) обусловили существенные изменения подходов к ее лечению. В данном обзоре внимание акцентировано на основных направлениях консервативного и малоинвазивного лечения ЖКБ, в частности на возможностях профилактики камнеобразования и методах литолиза.**



М.Б. Щербинина

### Подходы к ведению пациентов с билиарным сладжем

Единая тактика ведения пациентов с билиарным сладжем и терапия начальной стадии ЖКБ не разработаны. Существует мнение, что пациенты, не имеющие каких-либо клинических проявлений, не требуют медикаментозного лечения и врачебного наблюдения. Однако подобный взгляд не поддерживается большинством гастроэнтерологов. В этом убеждают данные, свидетельствующие о естественном развитии заболевания.

В зависимости от особенностей клинического течения билиарного сладжа выделяют три группы пациентов с различной тактикой ведения:

I группа — пациенты, не требующие лечения, так как устранение этиологического фактора приводит к регрессу билиарного сладжа (спонтанное исчезновение билиарного сладжа в течение 3 мес);

II группа — пациенты, нуждающиеся в терапевтическом лечении, или без соответствующего лечения билиарный сладж трансформируется в желчные камни с вовлечением в патологический процесс других органов и систем (при сохранении билиарного сладжа свыше 3 мес);

III группа — пациенты, нуждающиеся в хирургическом лечении, без которого возможны осложнения, требующие неотложного хирургического вмешательства, с высоким риском гнойных осложнений и летальности.

Таким образом, при выявлении билиарного сладжа прежде всего необходимо выяснить и по возможности устранить причину его возникновения, а также провести модификацию управляемых факторов риска, прежде всего коррекцию ожирения. Факторы риска и причины, способствующие формированию ЖКБ, были рассмотрены выше.

По мнению ряда авторов, показанием для медикаментозной терапии является персистенция билиарного сладжа более 3 мес. Подходы к лечению основаны на представлениях о патогенезе ЖКБ, поэтому используются средства, направленные на снижение литогенности желчи, восстановление эвакуаторной функции желчного пузыря и моторики сфинктера Oddi, нормализацию состояния внутриполостного давления в двенадцатиперстной кишке (ДПК).

Оптимальным вариантом литолитической терапии считают применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Подробное описание урсотерапии и возможности применения других групп лекарственных препаратов приведено далее. Продолжительность курса лечения зависит от формы билиарного сладжа. Для билиарного сладжа в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно бывает достаточным месячного курса лечения. При других формах (эхогенная желчь со сгустками, замазкообразная желчь) — курс лечения более длительный, но, как правило, не превышающий 3 мес. Эффективность урсотерапии в течение 3 мес в зависимости от вида билиарного сладжа составляет 75-85%. При необходимости терапию продолжают до полной элиминации сладжа из желчного пузыря. УЗИ желчного пузыря проводят с периодичностью 1 раз в 3 мес.

В ряде случаев после успешной терапии билиарный сладж может возникнуть вновь. В этой ситуации действенны повторные курсы терапии. Своевременное выявление билиарного сладжа и применение средств, обеспечивающих его элиминацию, создают условия эффективной первичной профилактики холецистолитиаза.

Наличие билиарного сладжа часто сочетается с дисфункциями желчного пузыря и сфинктера Одди. В настоящее время лучшими по этому вопросу признаны клинические рекомендации, получившие название «Римский консенсус» III (2006).

Диагноз дисфункции желчного пузыря считают вероятным, если по данным холесцинтиграфии с холецистокининовой пробой зарегистрировано опорожнение желчного пузыря менее 40% и нет других причин, приводящих к нарушению эвакуации желчи. Согласно Римскому консенсусу III (2006) наиболее эффективным методом лечения этого состояния, приносящим облегчение более 2/3 из числа пациентов, признана холецистэктомия. Отсутствие положительных результатов в остальных случаях связывают с ошибочной диагностикой дисфункции желчного пузыря. Однако обсуждается и плацебо-эффект холецистэктомии, когда после первоначально благоприятного действия операции через некоторое время возвращаются симптомы, беспокоившие пациентов ранее.

Два ведущих признака дисфункции сфинктера Одди — билиарная боль при