

Нифуратель («Макмирор») как решение проблемы резистентности в схемах эрадикации *H. pylori* у взрослых и детей

Открытие в 1982 г. австралийцами Барри Маршаллом и Робинот Уорреном ключевой роли инфекции *Helicobacter pylori* в этиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки произвело настоящую революцию в гастроэнтерологии, на десятилетия определив пути оптимизации лечения и профилактики этого распространенного заболевания. Научная общественность высоко оценила вклад ученых: в 2005 г. Б. Маршаллу и Р. Уоррену была присуждена Нобелевская премия по медицине. В настоящее время не подлежит сомнению не только высокая степень ассоциации пептических язв с персистенцией *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, но и тот факт, что эрадикация данного патогена, то есть терапия, направленная на полное освобождение от инфекции, сводит к минимуму вероятность рецидивирования язв. В развитых странах Европы, Америки и в Австралии, где с момента открытия этиологической роли *H. pylori* систематически разрабатывались и внедрялись в практику методы диагностики и лечения данной инфекции, отмечены значительное снижение заболеваемости язвенной болезнью 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 (Маев И.В., 2009).

В последующие за открытием *H. pylori* годы появились сообщения о том, что эта бактерия является этиологическим фактором целого 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 В₁₂. Продолжается изучение взаимосвязи *H. pylori* с аллергическими, респираторными и другими внежелудочными заболеваниями.

Положительный эффект эрадикации инфекции *H. pylori* на течение и прогноз ассоциированных с ней заболеваний, в первую очередь пептических язв и хронического гастрита, показан в многочисленных клинических исследованиях и их метаанализах, которые послужили основой для составления и регулярного обновления международного согласительного документа, хорошо известного практикующим гастроэнтерологам как Маастрихтский консенсус. В настоящее время вопросы диагностики и лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний регламентируются уже четвертым Маастрихтским консенсусом, принятым в 2010 г.

В педиатрической практике врачи чаще сталкиваются со способностью *H. pylori* вызывать воспалительный процесс в виде хеликобактерного гастрита, реже — язвенной болезни. Показания для проведения эрадикационной терапии у детей были сформулированы Европейской ассоциацией детских гастроэнтерологов и нутрициологов (ESPGHAN) в 2010 г. К ним были отнесены язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также обнаружение *H. pylori* бактериологическим методом при любой другой патологии верхних отделов пищеварительного тракта. Рекомендовано определение *H. pylori* у детей, у которых родственники первой линии имеют рак желудка, при выявлении у них рефрактерной железодефицитной анемии.

Концепция эрадикационной терапии базируется на комбинировании препаратов с различными механизмами действия. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) блокируют фермент уреазу и накопление энергии в клетках *H. pylori*, а также повышают pH на слизистой оболочке желудка, создавая условия для действия антибактериальных препаратов. Соли висмута, накапливаясь в *H. pylori*, блокируют ферментные системы и повышают чувствительность патогена к действию иммунных факторов организма человека. Наконец, самой разнородной является группа антибактериальных препаратов. В схемах эрадикации используются производные нитроимидазола, макролиды, лактамы, тетрациклины и нитрофураны. *H. pylori* вырабатывает устойчивость именно к антибактериальным компонентам, что снижает эффективность эрадикационной терапии. И актуальность этой проблемы растет с каждым десятилетием.

Причины и механизмы формирования резистентности *H. pylori* к антибиотикам

Выработка устойчивости к антибиотикам — общая черта, присущая всем патогенным

микроорганизмам, эволюционный механизм, который обеспечивает их выживание в изменяющихся условиях. Резистентность *H. pylori* к антибиотикам подразделяется на первичную, которая всегда является следствием предшествующего лечения по поводу других заболеваний, и вторичную, обусловленную приобретенной мутацией микроорганизма в процессе эрадикационной терапии.

В числе главных причин формирования приобретенной резистентности *H. pylori* ученые называют рост назначений антибактериальных препаратов этих же групп по другим показаниям, бесконтрольное самолечение антибиотиками в странах, где они продаются без рецепта (что актуально именно для Украины), неадекватно назначенную антихеликобактерную терапию (назначение низких доз антибиотиков, сокращение курсов лечения, неправильная комбинация препаратов в схеме), несоблюдение предписаний врача пациентами и появление на фармацевтических рынках препаратов низкого качества. В результате всего перечисленного рост резистентности *H. pylori* сокращает и без того ограниченное количество антибиотиков, активных в отношении данного микроорганизма.

Проблема антибиотикорезистентности актуальна также и для детей, которым показана эрадикация *H. pylori*. Чаще всего дети инфицируются первично резистентными микроорганизмами от родителей и близких родственников. Кроме того, в детской популяции особенно распространено необоснованное применение антибиотиков для лечения других заболеваний, чаще всего респираторных инфекций, что также способствует селекции первично устойчивых штаммов. Нарушение режима эрадикационной терапии, как и у взрослых, приводит к формированию вторичной резистентности.

Развитие резистентности связано с мутациями разных генов. Исследования показали, что нечувствительность *H. pylori* к макролидам возникает в результате точечных мутаций в позициях 2142 и 2143 гена 23S рРНК. Точечные мутации в пенициллин-связывающем белке PBP-1A могут быть причиной стабильной резистентности *H. pylori* к амоксициллину. К счастью, эта мутация встречается крайне редко, что объясняет сохранение самого низкого уровня устойчивости *H. pylori* к амоксициллину в течение многих лет. Самые высокие уровни резистентности отмечаются к производным нитроимидазола. Мутации в гене *rdxA*, кодирующем кислороднечувствительную нитроредуктазу, приводят к увеличению резистентности *H. pylori* к 5-нитроимидазолам из-за инактивации нитроредуктазы. Резистентность к 5-нитроимидазолам может также возникнуть вследствие вставки последовательности (*mini-IS605*) или делеции в гене *rdxA* (Кудрявцева Л.В., 2004).

Эпидемиология и практическое значение антибиотикорезистентности *H. pylori*

Практическое значение резистентности *H. pylori* к антибиотикам всячески подчеркивается ведущими экспертами и принимается во внимание при подготовке

Маастрихтского консенсуса. Так, руководитель Европейской группы по изучению инфекции *H. pylori* Francis Megraud приводит результаты анализа 20 европейских исследований, в которых оценивалась эффективность стандартной тройной терапии первой линии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) у 2751 пациента. В случае чувствительности штаммов *H. pylori* к кларитромицину эрадикация достигалась в среднем у 88% пациентов, а при устойчивости — только у 18%. Маастрихтский консенсус IV рекомендует отказаться от тройной терапии с ИПП и кларитромицином без предварительного исследования чувствительности к кларитромицину при уровне резистентности к кларитромицину в регионе более 15–20%.

Определение уровня резистентности в отдельно взятой стране, регионе или популяции — сложная задача, требующая больших материальных и человеческих ресурсов. Еще сложнее сравнивать данные, полученные в разных странах из-за различий в методологии исследований. Например, по материалам Европейской группы по изучению *H. pylori* за 2003–2011 г. устойчивость микроорганизма к кларитромицину составляла от 2 до 64% в разных странах. По данным

в схеме квадротерапии на основе висмута составляет 86% (Tay A. et al., 2012). Однако фуразолидон является достаточно токсичным препаратом, поэтому во многих странах его клиническое применение запрещено. К числу недостатков фуразолидона относятся гепато-, нейро- и гематотоксичность, способность подавлять рост сапрофитной флоры кишечника, а также неударительные органолептические свойства. Кроме того, для достижения оптимальной концентрации действующего вещества в организме данный препарат, в отличие от других компонентов эрадикационной терапии, нужно принимать четыре раза в день. Эти качества фуразолидона значительно снижают compliance всей схемы лечения и, как следствие, эффективность эрадикации.

Современной альтернативой фуразолидону является препарат «Макмирор», содержащий в качестве действующего вещества нифуратель. Это оригинальный нитрофурановый препарат, разработанный и синтезированный научно-исследовательской компанией Polichem, Италия. «Макмирор» обладает широким спектром антибактериального, противогрибкового и антипротозойного действия (табл.).

Таблица. Спектр антибактериального, противогрибкового и антипротозойного действия препарата «Макмирор»

| Простейшие | Патогенные грибы | Бактерии | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Грамотрицательные | Грамположительные |
| <i>Lambliа intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Entamoeba histolytica</i> | <i>Candida albicans</i> <i>Microsporium spp.</i> <i>Trichophyton spp.</i> | <i>Escherichia coli</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Vibrio cholerae</i> | <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Helicobacter pylori</i> |

российских авторов, в различных регионах этой страны резистентность *H. pylori* к кларитромицину варьирует от 5,3 до 39% (Успенский Ю.П. и соавт., 2012).

Из препаратов, которые применяются в схемах эрадикации, наиболее устойчивым к формированию резистентности оказался амоксициллин, а наименее устойчивым — метронидазол. Продолжает расти устойчивость *H. pylori* к кларитромицину.

В Украине не проводились масштабные исследования по оценке уровней резистентности *H. pylori* к антибиотикам. Но в связи с вышеперечисленными факторами, такими как безрецептурная продажа антибиотиков населению и бесконтрольное их назначение по поводу респираторных и других заболеваний, вряд ли нашу страну обойдет общеевропейская проблема роста устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу.

Значительный рост резистентности *H. pylori* к метронидазолу привел к резкому снижению эффективности схем лечения с его использованием, поэтому во многих странах метронидазол исключен из схем эрадикационной терапии. Альтернативой метронидазолу стали препараты нитрофуранового ряда, в частности фуразолидон, резистентность к которому у *H. pylori* развивается медленно. Эффективность эрадикации при использовании фуразолидона

Механизм действия нифурателя заключается в блокировании ряда энзимных цепочек и ингибировании синтеза белка в рибосомах на самых ранних этапах трансляции, что препятствует появлению устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию перекрестной резистентности к антибиотикам (Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А., 2012). Благодаря широкому спектру антибактериальной и антипротозойной активности препарат применяется для терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии, лямблиоза и амебиоза, инфекций мочеполового тракта, а также в составе комплексных схем эрадикации *H. pylori*. Нифуратель («Макмирор») обладает высокой антихеликобактерной активностью, особенно в отношении штаммов микроорганизма, резистентных к метронидазолу. Эффективность схем эрадикации *H. pylori*, в которые был включен «Макмирор», достигает 100%. При этом нифуратель не только не вызывает дисбиотических изменений в кишечнике, но и нормализует содержание бифидо- и лактобактерий в толстой кишке (Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А., 2006). Выводится преимущественно почками, что снижает нагрузку на печень. Нифуратель не выявлен во внутрипеченочной циркуляции. Перечисленные преимущества особенно важны при назначении эрадикационной терапии детям.

Схемы эрадикационной терапии с использованием препарата «Макмирор» и их эффективность

В России нифуратель («Макмирор») включен в схемы как первой, так и второй линии антихеликобактерной терапии. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний (Четвертое Московское соглашение), принятые X съездом НОГР 5 марта 2010 года, предусматривают следующие схемы эрадикации с лекарственным средством «Макмирор».

Терапия первой линии:

1) ИПП в стандартной дозе (20-40 мг), амоксициллин (1000 мг 2 р/сут или 500 мг 4 р/сут) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 р/сут) или джозамицином (1000 мг 2 р/сут) или препаратом «Макмирор» (400 мг 2 р/сут) в течение 10-14 дней;

2) ИПП в стандартной дозе (20-40 мг), амоксициллин (1000 мг 2 р/сут или 500 мг 4 р/сут) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 р/сут) или джозамицином (1000 мг 2 р/сут) или препаратом «Макмирор» (400 мг 2 р/сут) и коллоидный субцитрат висмута (240 мг 2 р/сут или 120 мг 4 р/сут) в течение 10-14 дней;

3) при наличии атрофии слизистой оболочки желудка и ахлогидрии, подтвержденной рН-метрией: амоксициллин (1000 мг 2 р/сут или 500 мг 4 р/сут) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 р/сут) или джозамицином (1000 мг 2 р/сут) или препаратом «Макмирор» (400 мг 2 р/сут) и коллоидный субцитрат висмута (240 мг 2 р/сут или 120 мг 4 р/сут) в течение 10-14 дней.

Терапия второй линии:

1. ИПП (20-40 мг), амоксициллин (1000 мг 2 р/сут или 500 мг 4 р/сут) в сочетании с лекарственным средством «Макмирор» (400 мг 2 р/сут) или фуразолидоном (100 мг 4 р/сут) + коллоидный субцитрат висмута (240 мг 2 р/сут или 120 мг 4 р/сут) в течение 10-14 дней.

Подтверждена эффективность препарата «Макмирор» в различных эрадикационных схемах с препаратом висмута, включая схемы квадротерапии. Комбинация коллоидный субцитрат висмута + «Макмирор» + амоксициллин привела к эрадикации *H. pylori* в 92% случаев (Конаныхина С.Ю., 2005), комбинация препарата «Макмирор» + омепразол + амоксициллин + коллоидный субцитрат висмута – в 89,2% (Нижевич А.А. и соавт., 2005). Использование комбинации коллоидный субцитрат висмута + рабепразол + «Макмирор» + амоксициллин обеспечивало практически 100% эрадикацию (Щербаков П.Л., 2007) (рис. 1).

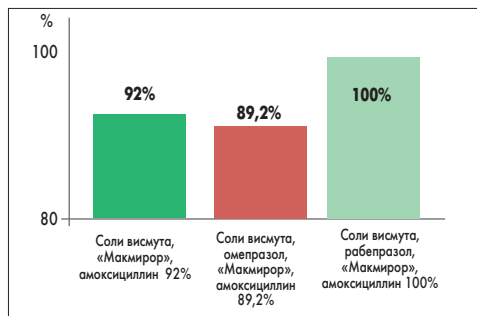


Рис. 1. Эффективность разных схем эрадикации с препаратом «Макмирор»

В исследовании Успенского Ю.П. и соавт. (2012) сравнивались эффективность и безопасность двух схем антихеликобактерного лечения с нифурателем и стандартной тройной терапии у больных хроническим гастродуоденитом. Пациенты первой группы (24 человека) получали коллоидный субцитрат висмута по 240 мг 2 р/сут 28 дней, амоксициллин 1000 мг и нифуратель 400 мг 2 р/сут 10 дней. Больные 2-й группы (23 человека) принимали омепразол 20 мг, кларитромицин 500 мг и нифуратель 400 мг 2 р/сут 10 дней. Пациенты 3-й группы (20 человек) получали стандартную тройную терапию: омепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг 2 р/сут в течение 10 дней.

До и через 1,5-2 мес после лечения всем пациентам проводился комплекс тестов для верификации *H. pylori*: быстрый уреазный

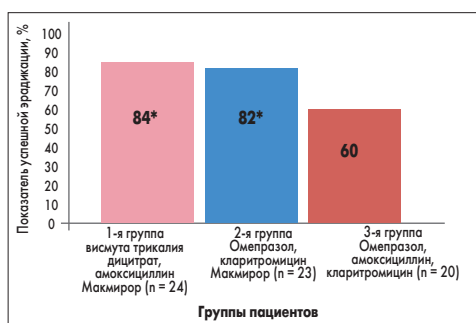


Рис. 2. Сравнительная оценка успешности эрадикации при использовании различных схем антихеликобактерной терапии (*p<0,05 по сравнению с третьей группой)

тест, гистологическое и молекулярно-генетическое исследования (полимеразная цепная реакция) биоптатов из антрального отдела желудка. Эрадикация считалась успешной при отрицательных показателях всех трех методов диагностики *H. pylori* после терапии. Кроме того, все больные до и после лечения участвовали в стандартизированном опросе для оценки динамики жалоб, проводилось также бактериологическое исследование кала с целью оценки частоты встречаемости такого побочного эффекта эрадикационной терапии, как дисбиоз кишечника.

В результате проведенного лечения эффективность эрадикации составила 84% в первой группе, 82% во второй и 60% в третьей (рис. 2).

Две схемы с применением препарата «Макмирор» достоверно превосходили по этому показателю стандартную тройную схему (p<0,05). После терапии купирование симптомов желудочной диспепсии наблюдалось во всех группах. Обращало на себя внимание то, что у 20% пациентов третьей группы появились жалобы на абдоминальный дискомфорт (урчание, вздутие живота) и отмечалась тенденция к послаблению стула, что указывает на развитие дисбиоза. Представители первой и второй групп подобных жалоб не предъявляли. При использовании схем с нифурателем по результатам бактериологического исследования кала не было отмечено увеличения количества условно-патогенных микроорганизмов (*E. coli*, стафилококков, грибов рода *Candida*), а при назначении стандартной схемы первой линии эрадикации имело место увеличение их представленности в толстой кишке (рис. 3).

Авторы исследования сделали вывод, что схемы лечения с использованием препарата нифуранового ряда нифуратель («Макмирор») обладают высокой эффективностью (частота успешной эрадикации – до 84%), а также являются безопасными в отношении развития антибиотико-ассоциированной диареи и дисбиоза кишечника.

«Макмирор» в педиатрической практике

Использование препарата «Макмирор» позволяет усовершенствовать существующие схемы эрадикации *H. pylori* у детей, повысить их эффективность и безопасность. Нифуратель включен в обновленные протоколы лечения *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита, гастродуоденита и язвенной болезни у детей (Приказ МЗ Украины № 59 от 29 января 2013 г.).

Согласно этому документу стандарты эрадикационной терапии первой линии для детей в нашей стране следующие.

1. Однонедельные тройные схемы с препаратом висмута (преимущественно для детей до 12 лет):

– коллоидный субцитрат висмута + амоксициллин (рокситромицин) или кларитромицин (азитромицин) + нифуратель (фуразолидон);

– коллоидный субцитрат висмута + амоксициллин (рокситромицин) или кларитромицин (азитромицин) + фамотидин (ранитидин).

2. Однонедельные тройные схемы с ИПП (преимущественно для детей старше 12 лет):

– омепразол (пантопризол) + амоксициллин (рокситромицин) или кларитромицин (азитромицин) + нифуратель (фуразолидон);

– омепразол (пантопризол) + амоксициллин (рокситромицин)/кларитромицин

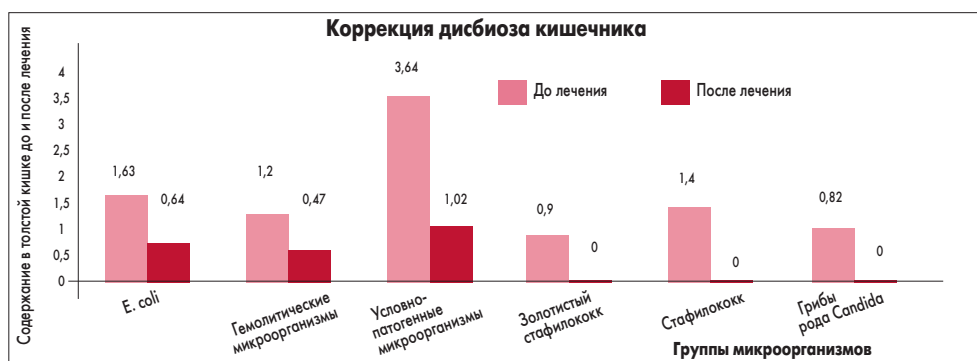


Рис. 3. Изменения микробиоценоза кишечника на фоне использования схем эрадикации с препаратом «Макмирор»

(азитромицин) + коллоидный субцитрат висмута.

В качестве лечения второй линии (преимущественно для детей старше 12 лет) утверждена схема квадротерапии: коллоидный субцитрат висмута + омепразол (пантопризол) + амоксициллин (рокситромицин) или кларитромицин (азитромицин) + нифуратель (фуразолидон).

Протоколами также регламентируются дозы препаратов, которые следует использовать в схемах эрадикационной терапии у детей:

- коллоидный субцитрат висмута – 4-8 мг/кг в сутки (максимум 480 мг в сутки);
- амоксициллин – 25 мг/кг (максимум 1 г в сутки);
- кларитромицин – 7,5 мг/кг (максимум 500 мг в сутки);
- рокситромицин – 10 мг/кг (максимум 1 г в сутки);
- нифуратель – 15 мг/кг;
- фуразолидон – 10 мг/кг;
- омепразол – 0,5-0,8 мг/кг (максимум 40 мг в сутки);
- пантопризол – 20-40 мг в сутки;
- ранитидин – 2-8 мг/кг (максимум 300 мг в сутки);
- фамотидин – 1-2 мг/кг (максимум 40 мг в сутки).

Таким образом, нифуратель («Макмирор») благодаря своей эрадикационной эффективности, нетоксичности на сегодняшний день является решением проблемы резистентности к антибактериальным препаратам при эрадикации хеликобактерной инфекции как у взрослых, так и у детей. Преимуществами нифурателя являются эффективность и безопасность применения, отсутствие резистентности к препарату, биотический эффект, так как препарат не подавляет рост сапрофитной микрофлоры, что особенно ценно в педиатрической практике. Использование препарата «Макмирор» сопровождается высоким комплаенсом, поскольку благодаря длительному периоду полувыведения (более 12 ч) он может назначаться два раза в сутки. «Макмирор» применяется у детей с шестилетнего возраста, суточная доза при лечении лямблиоза и в схемах эрадикации *H. pylori* составляет 30 мг/кг массы тела в сутки.

В заключение хотелось бы еще раз обратить внимание врачей на то, что главными причинами роста антибиотикорезистентности *H. pylori* являются необоснованно частое назначение антибактериальных препаратов по другим показаниям и несоблюдение правил назначения эрадикационной терапии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



МАКМИРОР

нифуранель, таб. 200 мг

Защита от инфекции без развития дисбиоза и нагрузки на печень¹

- лямблиоз, амебиаз²
- эрадикация *Helicobacter pylori*^{2*}
- инфекции мочевыводящих путей^{**2}

Рекомендован приказом Министерства здравоохранения Украины у детей с 6 лет^{2,3}

¹Конаныхина С. Ю., Сидорова О. А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы практической педиатрии. 2006 г. Том 1, №4
²Инструкция для медицинского применения препарата Макмирор. Таблетки 200 мг
³Решение Государственного агентства лекарственных средств Украины № 120 от 22.02.12
⁴Протокол лечения хронического гастрита у детей, утвержден приказом Министерства здравоохранения Украины № 438 от 26.05.2010

^{*} в составе комплексной терапии
^{**} цистит, уретрит, пиелонефрит, пиелит

Производитель лекарственного средства:
 Дипель Фармацевтикс С.р.л. Виа Волтурно,
 48 – Квинто Де Стапи – 20089 Роццано (МН) – Италия.
 Информация о лекарственном средстве
 Информация для врачей (и фармацевтов) для использования
 в профессиональной деятельности.