

А.И. Олейник, Е.А. Познанская, Запорожский государственный медицинский университет, Л.И. Деркач, Н.А. Шаповалова, КУ «6-я городская клиническая больница», г. Запорожье

# Нифуратель в схемах антихеликобактерной терапии второй линии у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

**Основным методом лечения пептических *Helicobacter pylori*-позитивных язв является антихеликобактерная терапия (АХТ) [5, 19, 20]. Только такая терапия способствует предотвращению рецидивов язвенной болезни и излечению от данной патологии [13]. Требования, предъявляемые к АХТ, в том числе и относительно ее предполагаемой эффективности (эрадикация не менее 80%), остаются неизменными. Меры, направленные на эрадикацию *H. pylori*, не всегда достигают цели. Большинство исследователей обеспокоены снижением эффективности терапии [15].**

Широкое и зачастую нерациональное применение распространенных антибактериальных средств привело к повышению устойчивости к ним *H. pylori*. Одной из основных причин неудач АХТ считается резистентность бактерии к используемым антибиотикам. В настоящее время описана резистентность *H. pylori* к большинству групп антибактериальных средств, которые применяются в схемах АХТ, прежде всего к производным нитроимидазола, макролидам, фторхинолонам. Не зарегистрирована резистентность *H. pylori* к препаратам коллоидного висмута, практически отсутствуют резистентные штаммы *H. pylori* к антибиотикам нитрофуранового ряда.

В значительной степени прогноз эффективности АХТ определяется резистентностью *H. pylori* к кларитромицину [17], так как именно этот антибиотик входит в состав наиболее эффективных схем терапии хеликобактериоза. Известно, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину является ключевым фактором неэффективности данных схем АХТ в целом. В случае чувствительности штаммов *H. pylori* к кларитромицину эрадикация достигалась в среднем у 88% пациентов, а при устойчивости — только у 18% [21], в связи с чем использование кларитромицина в терапии первой линии, согласно IV Маастрихтскому соглашению, целесообразно только при условии, что первичная устойчивость к этому препарату составляет менее 15-20%. В регионах с резистентностью выше 20% применение кларитромицина показано только после определения к нему чувствительности *H. pylori* [11, 20]. В отличие от метронидазола, при лечении которым назначение высоких доз и продление курса терапии позволяет сохранить приемлемый уровень клинической эффективности, резистентность к кларитромицину является абсолютной и не может быть преодолена путем увеличения его дозы. Помимо природной резистентности к кларитромицину, *H. pylori* имеет приобретенную устойчивость, которая может быть первичной — в результате приема антибактериальных препаратов, не связанных с инфекцией *H. pylori*, и вторичной, которая развивается непосредственно в процессе лечения инфекции *H. pylori*. Вторичная резистентность, как правило, обусловлена неадекватным лечением хеликобактериоза — заниженными дозами препаратов и/или кратностью их приема, несоблюдением сроков лечения, применением неполных схем терапии.

В Украине, как и в России и в целом во всей Европе, распространенность штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, существенно различается в зависимости от региона. Так, в Западной Европе устойчивость *H. pylori* к кларитромицину преодолела допустимый предел в 20%, при этом в странах Восточной Европы ситуация с кларитромицин-резистентностью остается относительно благоприятной [12, 14, 22, 24]. На большей части территории России критический порог резистентности к кларитромицину в 20%

не преодолен [6], но в Санкт-Петербурге отмечается значительный рост кларитромицинрезистентных штаммов *H. pylori* как у детей, так и у взрослых [3, 4, 10]. В большинстве регионов Украины ситуация с первичной резистентностью *H. pylori* к кларитромицину остается благоприятной, и схемы первой линии лечения с кларитромицином являются терапией выбора [2, 5, 8]. Существует тенденция к снижению эффективности схем первой линии в западном регионе Украины, прежде всего за счет повышения резистентности *H. pylori* к кларитромицину [2].

Причины формирования вторичной резистентности *H. pylori* к используемым антибиотикам в схемах АХТ можно разделить на две группы: врачебные ошибки и низкий комплаенс пациентов. Среди врачебных ошибок следует выделить недостаточный сбор анамнеза относительно предыдущего применения антибактериальных средств, как для лечения хеликобактериоза, так и по другим причинам. Для оценки прогноза эффективности эрадикационной терапии необходимо проводить тщательный сбор индивидуального антибактериального анамнеза больного. При повторном назначении схем, содержащих кларитромицин, значительно возрастает риск формирования резистентности *H. pylori* к этому препарату [16, 18], поэтому кларитромицинсодержащие схемы не следует использовать как в регионах с высокой резистентностью к *H. pylori*, так и у пациентов, ранее принимавших указанный препарат [11, 20]. Таким образом, резистентность *H. pylori* к кларитромицину существенно зависит от предыдущего приема макролидов, и необходимо тщательно собирать анамнез на предмет предшествующего применения лекарственных средств этой группы, и не только в схемах эрадикационной терапии.

Ввиду роста резистентности к основным препаратам АХТ первой линии (метронидазолу, кларитромицину) и резервным медикаментам (левофлоксацину) является актуальным поиск новых препаратов, обладающих антихеликобактерной активностью, а также модификация схем с уже хорошо известной эффективностью. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные об использовании нитрофурановых препаратов для эрадикации *H. pylori* [8, 23, 25], в частности нифурателя [1, 7, 9], действующего вещества препарата Макмирор. Нифуратель является оригинальной молекулой, разработанной научно-исследовательской лабораторией Polichem (Италия). Макмирор (нифуратель) обладает широким спектром антибактериального, антипротозойного и противогрибкового действия (табл. 1).

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), обеспечивая

преимущества при комбинировании нифурателя с другими антибактериальными средствами при проведении АХТ (рис. 1).

Нифуратель (Макмирор) обладает высокой антихеликобактерной активностью, особенно в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к метронидазолу.

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>

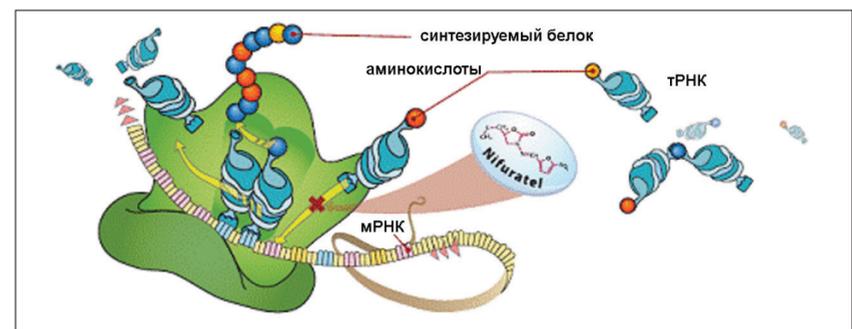


Рис. 1. Нифуратель ингибирует синтез белка в рибосомах бактериальной клетки на ранних этапах трансляции

Эффективность препарата Макмирор подтверждена в различных эрадикационных схемах с препаратом висмута, включая схемы квадротерапии. Использование комбинации коллоидного субцитрата висмута + Макмирор + амоксициллин приводило к эрадикации *H. pylori* в 92% случаев (Конаныхина С.Ю., 2005), комбинации Макмирор + омепразол + амоксициллин + коллоидный субцитрат висмута — в 89,2% (Нижевич А.А. и соавт., 2005). Применение комбинации коллоидного субцитрата висмута + рабепразол + Макмирор + амоксициллин обеспечивало практически 100% эрадикацию (Щербаков П.Л., 2007) (рис. 2).

Нифуратель не угнетает физиологическую флору кишечника (лактобациллы и бифидобактерии) (рис. 3).

Препарат выводится преимущественно почками, что снижает нагрузку на печень. Нифуратель не выявлен во внутрипеченочной циркуляции. Макмирор обладает хорошими органолептическими свойствами, не вызывает горечи, тошноты и других неприятных ощущений. Период полувыведения препарата позволяет применять его два раза в сутки, как и остальные компоненты АХТ.

Цель настоящего исследования — изучить эффективность и переносимость квадротерапии с включением препарата Макмирор (нифуратель) в лечение *H. pylori*-ассоциированных язв двенадцатиперстной кишки у пациентов

с неэффективным предшествующим курсом кларитромицинсодержащих тройных схем АХТ.

## Материал и методы

Были обследованы 34 больных (13 женщин, 21 мужчина) в возрасте 20-65 (32,4±5,6) лет с неосложненными *H. pylori*-ассоциированными язвами двенадцатиперстной кишки. У всех пациентов наличие язв верифицировалось при эзофагогастродуоденоскопии, присутствие инфекции *H. pylori* подтверждалось двумя методами с помощью быстрого уреазного теста при проведении ФЭГДС

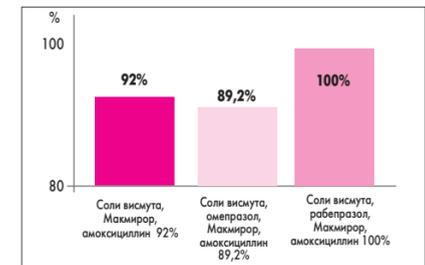


Рис. 2. Эффективность разных схем эрадикации с препаратом Макмирор

и гистологически при изучении биоптатов со слизистой антрального отдела желудка. В исследовании участвовали только те больные, у которых предшествующая АХТ с включением кларитромицина оказалась неэффективной.

Всем пациентам назначалась десятидневная терапия: пантопразол 40 мг, амоксициллин 1000 мг, препараты коллоидного висмута 240 мг и нифуратель (Макмирор) 400 мг 2 раза в сутки. 40 мг пантопразола в сутки больные продолжали принимать еще в течение 2 недель после окончания десятидневной АХТ.

В ходе наблюдения оценивали эффективность и безопасность проводимой АХТ, при этом учитывали жалобы, данные объективного обследования (пальпации живота), уровень интрагастрального рН, эндоскопическую картину слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также эффективность эрадикации *H. pylori*. Контроль эрадикации

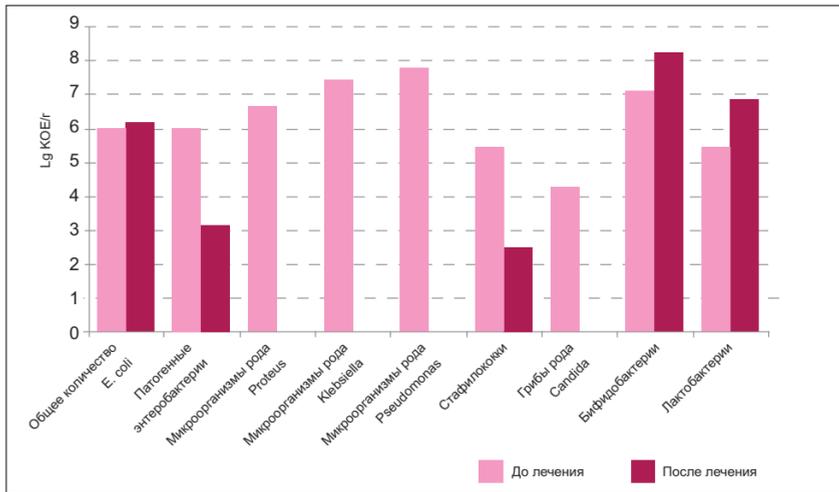


Рис. 3. Влияние нифуратела на состояние микробиоценоза кишечника

осуществляли с помощью дыхательного теста не ранее чем через 4 недели после завершения АХТ. Клиническое самочувствие оценивали по динамике основных симптомов заболевания на 5-й и 10-й дни лечения и по окончании терапии.

**Результаты и обсуждение**

На фоне лечения у пациентов отмечена выраженная положительная динамика субъективного и объективного статусов (табл. 2, рис. 4).

последующего приема пантопразола в течение 2 недель после 10-дневного курса АХТ все больные жалоб не предъявляли. Болезненность при пальпации также полностью исчезла у всех пациентов к концу курса лечения.

Уровень интрагастрального рН до лечения составлял 1,3±0,2. На фоне терапии этот показатель повысился и на 10-й день лечения достигал 4,2±0,7.

Контрольное эндоскопическое исследование проводили на 21-й день от начала

Клинические симптомы	n=34		
	До лечения	5-е сутки	10-е сутки
<b>Боль в эпигастрии и/или пилородуоденальной области</b>	34 (100,0%)	1 (2,9%)	0
<b>Изжога</b>	32 (94,1%)	2 (5,9%)	0
<b>Тошнота</b>	25 (73,5%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)
<b>Отрыжка</b>	27 (79,4%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)
<b>Рвота</b>	3 (8,8%)	0	0
<b>Болезненность в эпигастрии и/или пилородуоденальной области при пальпации</b>	34 (100,0%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)

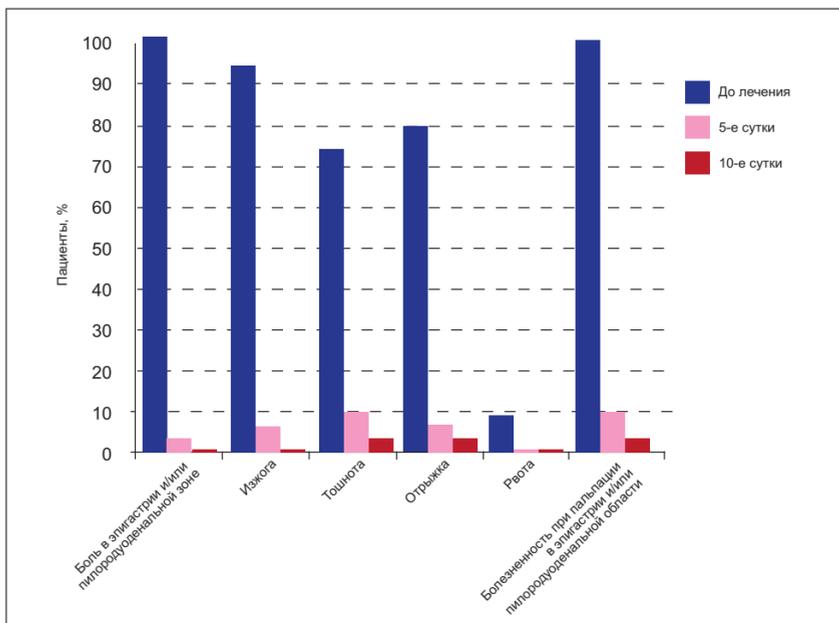


Рис. 4. Динамика клинических симптомов до и в ходе лечения

На 5-е сутки от начала лечения болевой синдром купирован у 33 из 34 больных (97,1%), только у одного (2,9%) пациента сохранялись незначительные боли в эпигастрии, диспепсические явления исчезли у 27 (79,4%) обследованных, болезненность при пальпации верхней половины живота сохранялась у 3 (8,8%) больных. На 10-й день лечения болевой синдром, изжога и рвота купированы полностью у всех участников исследования, у одного пациента сохранялась невыраженная тошнота и еще у одного больного – отрыжка воздухом, болезненность при пальпации имела место также у одного пациента. На момент окончания терапии с учетом

терапии. Язвы зарубцевались у всех больных, также наблюдалось значительное уменьшение выраженности гастродуоденита.

Через 4 недели после эрадикационной терапии проводили контроль ее эффективности с помощью дыхательного теста. У 29 пациентов из 34 (85,3%) *H. pylori* не определялась.

Практически у всех больных отмечалась хорошая переносимость лечения. У 2 пациентов (5,9%) имела место горечь во рту, у одного (2,9%) больного – послабление стула. Все нежелательные явления были слабо выраженными и не требовали отмены или изменения режима терапии.

**Выводы**

В результате проведенного исследования было сделано заключение о высокой эффективности схемы АХТ с включением нифуратела (Макмирор) на основании отсутствия *H. pylori* у 85,3% обследованных, а также о хорошей переносимости данного режима АХТ в схемах второй линии, который может быть рекомендован для применения в лечении пептических язв и других *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, требующих назначения АХТ.

**Литература**

- Видманова Т.А., Жукова Е.А., Вискова И.Н. Эффективность антихеликобактерной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // Медицинский альманах. – 2011. – № 6 (19). – С. 182-184.
- Дорофеев А.Э., Агибалов А.Н., Ванханен Н.В. и др. Аспекты диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний: практический опыт восточного и западного регионов Украины // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 6 (68). – С. 22-26.
- Мишкина Т.В. Диагностическая значимость метода полимеразной цепной реакции при генотипировании *Helicobacter pylori* у детей с хроническим гастродуоденальной патологией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007.
- Паролова Н.И. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007.
- Передерий В.Г., Ткач С.М. Маастрихтский консенсус IV-2010: основные положения и их актуальность для Украины // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6(62). – С. 133-136.
- Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину // Гастроэнтерология (приложение Consilium medicum). – 2009. – № 2. – С. 4-8.
- Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-е московское соглашение) приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 5. – С. 113-118.
- Фадеев Г.Д., Куринная Е.Г. Новые тенденции в антихеликобактерной терапии // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6 (62). – С. 124-130.
- Шадрин О.Г., Герасимук С.И. Язвенная болезнь в практике детского гастроэнтеролога // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4(48). – С. 76-82.
- Успенский Ю.П., Барышников Н.В. Оптимизация диагностики и лечения больных заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *Helicobacter pylori* /

Усовершенствованная медицинская технология. – СПб., 2008.

- Chey W.D., Wong B.C. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 1808-1825.
- De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // J. Gastrointest. Liver Dis. – 2010. – Vol. 19 (4). – P. 409-414.
- Ford A.C., Delmoy B.C., Forinan D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients // Cochrane Database of Systematic Reviews 2006. Is. 2. Art. No: CD003840.
- Glupczynski Y. European multicenter study on *H. pylori* susceptibility. *Helicobacter pylori* from basic research to clinical issues. – Villars-sur-Ollon, Switzerland, 2011.
- Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. – 2010. – Vol. 59. – P. 1143-1153.
- Koivisto T., Rautelin H., Voutilainen M. et al. Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 9. – P. 1009-1017.
- Lee J., Shin J., Roe I. et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults // Antimicrob Agents Chemother. – 2005. – Vol. 4. – P. 1600-1603.
- Mc Mahon B., Hennessy T., Bensler J. et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 6. – P. 463-469.
- Maiferttherer P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 72-781.
- Malferttherer P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 646-664.
- Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // Gut. – 2004. – Vol. 9(13). – P. 74-84.
- Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut. – 2012.
- Treiber G., Ammon S., Malferttherer P., Klotz U. Impact of furazolidone based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures // *Helicobacter*. – 2002. – Vol. 7. – P. 225-231.
- Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012. – Vol. 2012. – P. 723
- Zullo A., Ierardi E., Hassan C., De Francesco V. Furazolidone based therapies for *Helicobacter pylori* infection: a pooled data analysis // J. Saudi Gastroenterol. Ass. – 2012. – Vol. 18 (1). – P. 11-17.

# МАКМИРОР

нифуратель, таб. 200 мг

**Защита от инфекции без развития дисбиоза и нагрузки на печень<sup>1</sup>**

- лямблиоз, амебиаз<sup>2</sup>
- эрадикация *Helicobacter pylori*<sup>2\*</sup>
- инфекции мочевыводящих путей<sup>\*\*2</sup>

**Рекомендован приказом Министерства Здравоохранения Украины у детей с 6 лет<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Ковалевич С. Ю., Сердюк О. А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы практической педиатрии. 2006 г. Том 1, №4  
<sup>2</sup>Инструкция для медицинского применения препарата Макмирор, таблетки 200 мг  
<sup>3</sup>ЛС № 183050001, утверждено приказом Министерства здравоохранения Украины № 128 от 23.02.12  
 \*Протокол лечения хронического гастрита у детей, утвержден приказом Министерства здравоохранения Украины № 438 от 26.05.2010

<sup>2\*</sup>в составе комплексной терапии  
<sup>\*\*2</sup>листинг, урегит, пиллоферил, пиллел

Производитель лекарственного средства:  
 Диполь Фармацевтиці С.р.л. Виа Волтурно,  
 48 – Капито Ді Ставни – 20089 Роццо (НІ) – Італія.  
 Інформація о державному середстві.  
 Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.