

В.В. Рафальский

ГОУ ВПО «Смоленская государственная  
медицинская академия»

АНО «Институт клинической  
фармакологии», Смоленск

## Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *H. pylori*

С момента открытия *Helicobacter pylori* в 1982 г. прошло всего лишь 30 лет, однако за эти три десятилетия были принципиально пересмотрены подходы к диагностике, терапии и профилактике ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта [1]. Изучение использования антибиотиков и химиопрепаратов для эрадикации *H. pylori* по динамике и драматизму своего развития намного превосходит другие сферы применения антимикробной терапии. Это объясняется в первую очередь тем, что уже в начале разработки концепции эрадикации *H. pylori* было понятно, что с помощью относительно простого и непродолжительного курса антимикробной терапии возможно предупредить развитие ряда серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В последующие десятилетия арсенал антимикробных препаратов, применяемых для эрадикации, пополнялся новыми препаратами. Основным направлением исследований была разработка и сравнение эффективности разных комбинаций и режимов дозирования антибиотиков в схемах эрадикации.

Однако начало нового века ознаменовалось возникновением проблемы, уже давно обозначившейся при терапии других инфекций, — проблемы развития устойчивости *H. pylori* к антимикробным препаратам. Первые работы, в которых упоминалось о наличии резистентности *H. pylori* к метронидазолу, были опубликованы уже в конце 1980-х, однако они не привлекали внимания клиницистов в связи небольшим влиянием на исходы терапии [2]. Первые единичные случаи устойчивости к макролидам были зафик-

сированы в начале 1990-х годов. Они часто сопровождалась клинической неэффективностью эрадикационной терапии. Как правило, это были случаи вторичной устойчивости *H. pylori* при проведении терапии азитромицином [3]. Однако в конце 1990-х годов четко обозначилась проблема, в корне изменившая подходы к выбору схем эрадикации, — развитие устойчивости к одному из основных препаратов, входящих в схемы эрадикации — кларитромицину [4, 5].

В настоящее время популяционный уровень резистентности (частота выделения устойчивых штаммов в популяции) является одним из определяющих критериев выбора той или иной схемы эрадикации и лежит в основе Маастрихтских рекомендаций 4-го пересмотра, опубликованных в настоящем выпуске «Вестника практического врача».

Активное использование данных об антибиотикорезистентности для прогнозирования эффективности антибактериальной терапии и оптимизации схем лечения возможно только в том случае, если накоплено достаточно данных о корреляции между популяционным уровнем устойчивости к антибиотику и снижением эффективности терапии. В области антихеликобактерной терапии такая корреляция хорошо изучена, причем при анализе как индивидуальной устойчивости *H. pylori* (величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата к *H. pylori* у отдельных пациентов), так и популяционной (уровень распространенности резистентных штаммов *H. pylori* в популяции). Очевидно, именно по этой причине значительная часть утверждений, касающихся выбора конкретных схем эрадикации в руководстве Маастрихт IV,

Таблиця 1. **Клінічне значення антибіотико-резистентності *H. pylori* для препаратів, використовуваних в схемах ерадикації [6]**

Препарат	Снижение частоты эрадикации в случае резистентности <i>H. pylori</i> , %
Кларитромицин	35–70
Левифлоксацин	40–60
Метронидазол	0–30
Амоксициллин	Нет данных, резистентность в популяции < 1 %
Тетрациклины	Нет данных, резистентность в популяции < 1 %
Нитрофураны	Нет данных
Препараты висмута	Нет данных. Описаны единичные случаи выделения резистентных штаммов

базируются или учитывают данные об устойчивости *H. pylori* к антибиотикам (утверждения 8, 14–18).

Необходимо принять во внимание, что влияние резистентности *H. pylori* на эффективность антимикробных препаратов разных групп, применяемых в схемах эрадикации, проявляется в разной степени (табл. 1).

Наибольший объем данных о влиянии на эффективность терапии накоплен в отношении устойчивости *H. pylori* к макролидам, прежде всего к кларитромицину. Результаты исследований показывают, что при повышении МПК кларитромицина в отношении *H. pylori* выше 0,5 мг/л и особенно > 2–4 мг/л происходит резкое снижение частоты эрадикации (рис. 1).

Подобная закономерность выявлена и для фторхинолонов. Показано, что при повышении МПК левифлоксацина к *H. pylori* с < 1 мг/мл до > 1 мг/мл происходит снижение частоты эради-

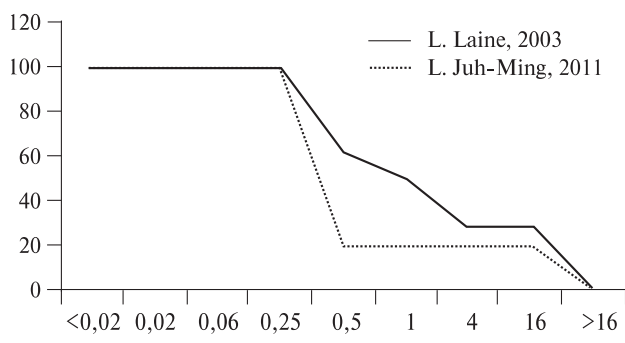


Рис. 1. **Снижение частоты эрадикации при проведении эрадикации по трехкомпонентной схеме в случае повышения МПК к *H. pylori***

кации с 84,1 до 50 %, а при изменении МПК с < 8 мг/мл до > 8 мг/мл — с 82,3 до 0 % [7].

Несколько иная ситуация складывается с устойчивостью *H. pylori* к метронидазолу. Несмотря на достаточно широкое распространение устойчивых штаммов в популяции, столь драматического влияния на частоту эрадикации, как в случае макролидов и фторхинолонов, резистентность *H. pylori* к метронидазолу не оказывает. Частота эрадикации в схемах 3-компонентной терапии инфекции, вызванной метронидазол-резистентными штаммами, снижается не более чем на 25 %. Использование высоких доз и продление курса терапии метронидазолом позволяет сохранить приемлемый уровень клинической эффективности.

В последнее десятилетие сделан заметный шаг вперед в антимикробной терапии инфекции, вызванной *H. pylori*, который связан с активным внедрением методов молекулярной диагностики (полимеразная цепочечная реакция (ПЦР), real-time ПЦР (ПЦР в режиме реального времени), секвенирование, ДНК-гибридизация и др.). Эти методы позволяют быстро (в течение нескольких часов) выявлять детерминанты антибиотикорезистентности и корректировать терапию. Использование генотипирования позволяет реально перейти к «золотому стандарту» антимикробной терапии — выбору схемы терапии, исходя из профиля устойчивости возбудителя. Установлено, что уже сейчас чувствительность генотипических методов при прогнозировании эффективности эрадикации составляет около 90 % для левифлоксацина и 60–70 % — для кларитромицина, а специфичность для обоих классов антибиотиков превышает 97 % [7]. Для генотипического определения резистентности к кларитромицину чаще всего используются выявление мутаций A2142G или A2143G в 23S-субъединице рибосомы *H. pylori*, в частности методом TaqMan real-time ПЦР. При выделении штаммов, у которых имеет место замена A2142G МПК к *H. pylori* повышается до 32–256 мг/л, а эффективность трехкомпонентной схемы эрадикации снижается до 57,1 %, в случае замены A2143G МПК повышается до 4–128 мг/л, а эффективность эрадикации снижается до 30,7 % [8, 9].

Таким образом, данные о фенотипической и/или генотипической резистентности *H. pylori* являются важнейшим инструментом прогнозирования эффективности антихеликобактерной терапии и выбора схемы эрадикации. В обсуждаемом руководстве особенно подчеркивается, что основной причиной снижения эффективности схем эрадикации является рост устойчивости к кларитромицину, в связи с чем неоправданно

назначать трехкомпонентную схему, включающую кларитромицин, в регионах, где уровень резистентности превышает 15–20 % (утверждение 7, часть 2), в то же время в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину низкий, схема с кларитромицином является рекомендованной эмпирической терапией первой линии (утверждение 8, часть 2).

В связи с изложенным выше важное значение при выборе оптимальной схемы эрадикации приобретают данные, полученные в эпидемиологических исследованиях по мониторингу резистентности *H. pylori*. Из крупных многоцентровых исследований в силу прежде всего географического расположения большой интерес представляет III Европейское многоцентровое исследование антибиотикорезистентности *H. pylori*, проведенное в 2008–2009 гг. [10, 11]. В исследование включено 2204 штамма из 32 центров 18 стран ЕС (1 центр на 10 млн жителей), из каждого центра было представлено 50–100 штаммов *H. pylori*. Определение чувствительности к кларитромицину, амоксицилину, левофлоксацину, метронидазолу, тетрациклину, рифабутину проводили методом E-тестов (рис. 2).

Уровень устойчивости *H. pylori* к амоксицилину, тетрациклину и рифабутину был прогнозируемо низкий – около 1 % (см. рис. 2). Ожидается высоким оказался уровень резистентности к метронидазолу – 34,9 %. Наибольший клинический интерес представляют данные об устойчивости *H. pylori* к кларитромицину, которая в Европе составила в среднем 17,5 %. Резистентность *H. pylori* к левофлоксацину оказалась достаточно высокой – 14,1 %. Интересно, что исследование подтвердило наличие достоверных региональных различий в географии резистентности *H. pylori*, которые определялись и в более ранних исследованиях, а именно, более низкий уровень устойчивости в «северных» странах (Норвегия, Дания, Германия и др.) по сравнению с «восточными» (Чехия, Венгрия и др.) и южными (Италия, Португалия, Греция и др.) для кларитромицина и левофлоксацина (рис. 3).

Очевидно, что при интерпретации данных, полученных в Европе, применительно к РФ, оправданно использовать те из них, которые касаются устойчивости в центральных и восточных регионах ЕС. Однако целесообразнее использовать данные, полученные в отечественных исследованиях. В настоящее время наибольший практический интерес представляет распространенность кларитромицинрезистентных штаммов (табл. 2).

Безусловно, количество и объем выполненных в РФ исследований по изучению чувствитель-

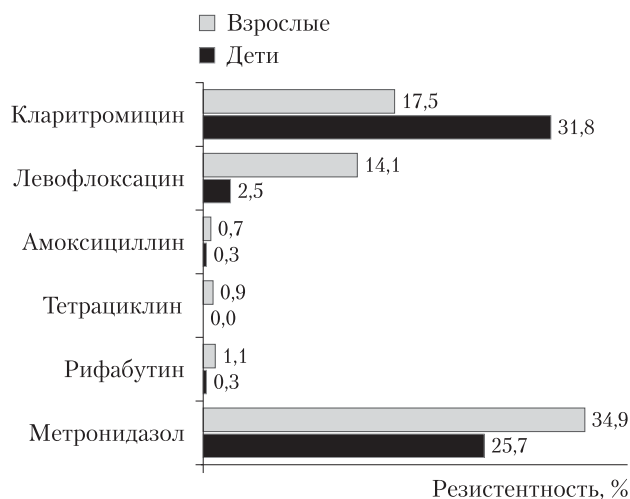


Рис. 2. Частота выделения резистентных штаммов *H. pylori* в Европе в 2008–2009 гг. [10, 11]

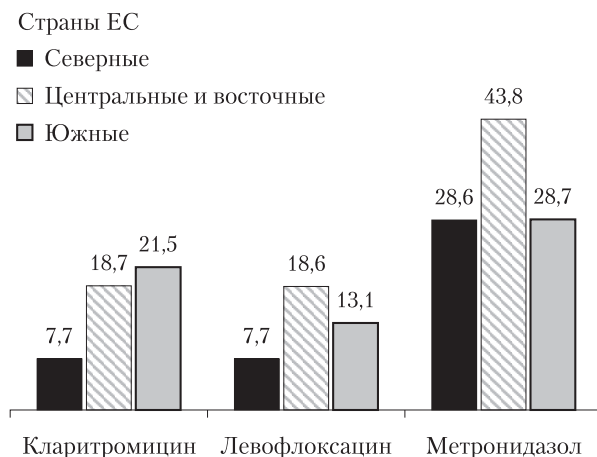


Рис. 3. Частота выделения устойчивых штаммов *H. pylori* в разных регионах ЕС [10], %

Таблица 2. Частота выделения кларитромицинрезистентных штаммов *H. pylori* в РФ, по данным разных авторов

Автор [источник]	Год	Частота выделения, %
Е.А. Корниенко [12]	2010	39,0
П.Л. Щербаков [13]	2010	25,0
Е.И. Ткаченко [14]	2009	32,1
Е.А. Корниенко [15]	2006	28,0
Е.К. Баранская [16]	2005	16,7
Л.В. Кудрявцева [17]	2005	19,3
Л.В. Кудрявцева [18]	2001	13,8
Л.В. Кудрявцева [18]	2000	16,6
Л.В. Кудрявцева [19]	1998	17,1

ности *H. pylori* к антимикробным препаратам пока недостаточны и, вероятно, не в полной мере отражают существующую картину. В то же время анализ собранных данных позволяет сделать два вывода: 1) резистентность *H. pylori* к кларитромицину в РФ, как и в большинстве стран мира, с 1990-х годов возрастает; 2) уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в РФ высокий — 25–35 %. Такой уровень устойчивости согласуется с данными, полученными в упомянутом выше европейском исследовании для стран, расположенных на востоке ЕС.

В контексте обсуждения руководства Маастрихт IV представляет интерес анализ потенциальных причин роста популяционной устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. В недавно опубликованном исследовании F. Megraud et al. впервые предпринята попытка ответить на этот вопрос с использованием двух эпидемиологических подходов — сопоставления данных о популяционной резистентности *H. pylori* в разных странах ЕС и данных о потреблении антимикробных препаратов [10]. Интересно, что корреляционной связи между потреблением макролидов с коротким (эритромицин) и средним кларитромицин) периодом полувыведения и ростом устойчивости *H. pylori* не выявлено. В то же время установлена достоверная корреляция между увеличением частоты макролидрезистентных штаммов и потреблением макролидов с длительным периодом полувыведения (азитромицин).

Таким образом, индукция устойчивости к кларитромицину происходит косвенно — через рост потребления азитромицина, вероятно, в большей степени за счет назначений при респираторных инфекциях. Во всяком случае доля потребления антибиотиков при респираторных инфекциях в ЕС составляет 54,6 %, в то время как при инфекциях ЖКТ — всего 0,9 % от всего объема потребляемых антибиотиков. Необходимо подчеркнуть, что в РФ ситуация во многом сходна с ЕС, причем темпы роста потребления макролидов с длительным периодом полувыведения в РФ даже выше, чем в большинстве стран ЕС (рис. 4) [20].

Требования к антимикробным препаратам, применяемым при эрадикации *H. pylori*, не ограничиваются наличием высокой активности против *H. pylori in vitro*. Не менее важными являются способность создавать достаточно высокие (выше МПК для *H. pylori*) концентрации в слизистой оболочке желудка, наличие пероральной формы, высокий профиль безопасности, небольшая кратность приема, приемлемая цена.

При выборе тех или иных препаратов для включения в схемы эрадикации преимущес-

твенно учитывают фармакокинетические параметры антимикробных препаратов. Бытует мнение, что для эрадикации *H. pylori* антибиотик не обязательно должен создавать высокие системные концентрации в связи с локализацией бактерии в слизистой оболочке желудка. Это в корне неверная позиция, которая базируется на недостаточно глубоком понимании фармакокинетики антимикробных препаратов. Антимикробные препараты при приеме внутрь находятся в просвете желудка в течение не более чем 1,0–1,5 ч, после чего всасываются в двенадцатиперстной кишке. В свою очередь системные концентрации антибиотика выше МПК для *H. pylori* поддерживаются, как правило, в течение всего периода между приемами доз препарата. Накопление антимикробных препаратов в слизистой оболочке желудка происходит во время фазы распределения из системного кровотока. В связи с этим концентрация антимикробного препарата в слизистой оболочке желудка прямо пропорциональна концентрации в сыворотке крови, которая в свою очередь зависит от биодоступности препарата [6]. Таким образом, в схемах эрадикации преимущество используют те препараты, которые обладают более высокой биодоступностью. Например, для эрадикации используют амоксициллин, а не ампициллин, который имеет сходную активность, но хуже всасывается из ЖКТ. Единственным исключением являются препараты висмута, ко-

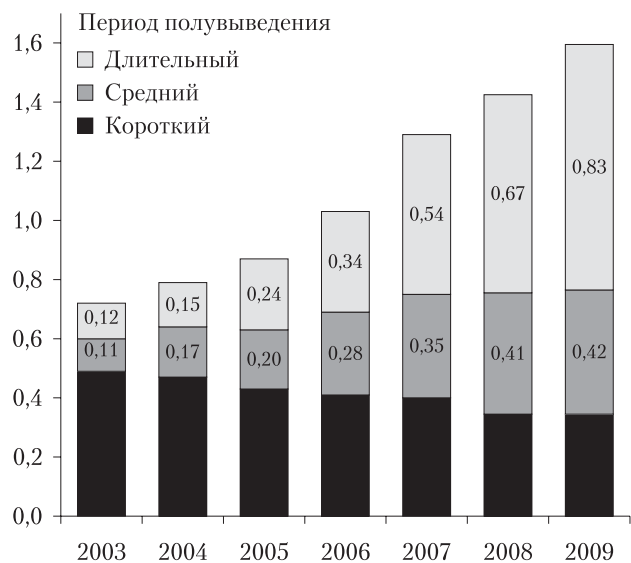


Рис. 4. Рост потребления в РФ макролидов с длительным (азитромицин), средним (рокситромицин, джозамицин, кларитромицин) и коротким (эритромицин, спирамицин, мидекамицин) периодом полувыведения [19], определенная суточная доза на 1000 населения



торые реализуют свой антихеликобактерный потенциал подобно антисептикам — путем непосредственного контакта с бактериями, создания очень высоких локальных концентраций и быстрого развития бактерицидного эффекта.

С особенностями фармакокинетики антибиотиков связан еще один важный момент при проведении антихеликобактерной терапии — обязательное применение антисекреторных препаратов. Их использование позволяет существенно улучшить накопление антибиотиков в слизистой оболочке желудка и повысить стабильность препаратов. Известно, что некоторые препараты, например, кларитромицин, хуже проникают в слизистую оболочку желудка при повышении кислотности [6]. У ряда антибиотиков (макролиды, фторхинолоны) в кислой среде снижается активность против *H. pylori* (табл. 3).

Некоторые антибиотики, в частности кларитромицин, демонстрируют более низкую стабильность при низких значениях pH [21]. Имеются прямые и косвенные доказательства, которые подробно обсуждаются в обновленном руководстве Маастрихт IV, того факта, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) в высоких дозах увеличивают частоту успешного лечения инфекции *H. pylori*. Таким образом, приведенные выше данные объясняют включение в руководство (утверждение 9, часть 2) обоснования использования высоких доз ИПП два раза в сутки.

Природной активностью *in vitro* в отношении *H. pylori* обладает большое количество антимикробных препаратов — многие β-лактамы, макролиды, тетрациклины, аминогликозиды, фениколы, фосфомицин, рифамицины, фторхинолоны, нитроимидазолы, нитрофураны, препараты висмута. Однако далеко не все из перечисленных

препаратов и классов антибиотиков нашли применение в схемах эрадикации *H. pylori*. Это связано с особенностями фармакокинетики, профиля безопасности антимикробных препаратов и с другими причинами.

Среди β-лактамных антибиотиков единственным препаратом, полностью соответствующим установленным требованиям, является амоксициллин. Этот антибиотик обладает рядом уникальных свойств, позволяющих отнести его к препаратам первой линии в схемах эрадикации. Прежде всего это высокая активность против *H. pylori*, реализующаяся за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками и нарушения синтеза микробной стенки. Крайне важной особенностью амоксициллина является отсутствие клинически значимой устойчивости к этому антибиотику у *H. pylori*. За весь период наблюдения опубликованы единичные сообщения о выделении резистентных штаммов, а их распространенность в популяции не превышает 1 % [22]. Более частым механизмом устойчивости является модификация мишени — пенициллинсвязывающего белка, например, за счет мутации Ser-414-ARG, реже встречаются штаммы, продуцирующие β-лактамазы семейства TEM-1 [23–25].

Метронидазол, представитель класса нитроимидазолов, — один из первых химиопрепаратов, применяемых для эрадикации *H. pylori*. Механизм антибактериального действия метронидазола до конца не ясен. Показано повреждающее действие на бактериальную ДНК. Реализация устойчивости происходит путем мутации гена *rdxA*, кодирующего синтез кислороднезависимой нитроредуктазы, ответственной за активацию нитроимидазолов внутри бактериальной клетки. Реже резистентность развивается за счет мутаций генов флавинредуктазы *frA* и функционирования эффлюкса *TolC*. Интересно, что резистентность *H. pylori* к метронидазолу не имеет такого выраженного влияния на исходы терапии, как устойчивость к макролидам или фторхинолонам. Повышение дозы метронидазола, увеличение продолжительности терапии, сочетание с препаратами висмута позволяют преодолеть устойчивость *H. pylori* к этому препарату [4].

Тетрациклин, подавляя синтез белка путем связывания с 30S-субъединицей РНК, оказывает бактериостатическое действие на *H. pylori*. Несмотря на то, что доксициклин является более поздним и по многим параметрам более совершенным антибиотиком, клиническая эффективность тетрациклина в схемах эрадикации значительно выше. Замена тетрациклина на доксициклин привела к снижению эффективности. Частота выделения устойчивых к тетрациклину штам-

Таблица 3. Изменение МПК90 антимикробных препаратов по сравнению с дикими штаммами *H. pylori* при разных значениях pH [6]

Препарат	pH 7,5	pH 6,0	pH 5,5
Ампициллин	0,06	0,25	0,5
Эритромицин	0,06	1,0	8,0
Кларитромицин	0,03	0,06	0,25
Ципрофлоксацин	0,12	0,5	2,0
Тетрациклин	0,12	0,25	0,5
Нитрофурантоин	1,00	2,00	2,00
Метронидазол	2,00	2,00	2,00
Висмута субсалицилат	16,00	8,00	

мов невисока — < 1 %. Єдиничні випадки розвитку стійкості пов'язані з модифікацією мішені — заміною в нуклеотидах AGA-926 на TTC-928. Гораздо рідше зустрічаються штами, у яких резистентність розвилася за рахунок ефлюкса [6].

Із групи макролідних препаратів базовим антихелікобактерним препаратом є кларитромицин. Накоплено невеликий досвід використання азитромицину, однак його ефективність суттєво поступає кларитромицину. В зв'язі з ростом стійкості *H. pylori* до кларитромицину і відповідним зниженням частоти успішної ерадикації підприємляються спроби використовувати в схемах ерадикації *H. pylori* інших представителів класу макролідів. Так, в дослідженні Liu et al. (2000) порівнювали дві схеми ерадикації: одна включала висмуту трикалія дицитрат, фуразолідон, джозамицин і фамотидин, друга — висмуту трикалія дицитрат, кларитромицин і фуразолідон. Частота ерадикації була декількома вище в групі пацієнтів, отримувалих джозамицином, порівняно з групою отримувалих кларитромицином — 95 і 88 % відповідно, однак різниці не були достовірними [26].

Фторхінолони в останні роки привертають пристальну увагу вчених і практичних лікарів як препарати, що мають антихелікобактерну активність. Фармакокінетика фторхінолонів обумовлена зв'язуванням препаратів з ДНК-гіразою *H. pylori*, що призводить до порушення процесу топологічних переходів в молекулі бактеріальної ДНК. Всі фторхінолони в той чи інший міру мають активність в відношенні *H. pylori*, однак більш активні препарати нових поколінь. По активності в відношенні *H. pylori in vitro* фторхінолони можна розставити наступним чином: ситафлоксацин > гаренофлоксацин > левофлоксацин ~ моксифлоксацин ~ ципрофлоксацин. Клінічне значення активності фторхінолонів *in vitro* в відношенні *H. pylori* не встановлено. В той же час при розвитку резистентності *H. pylori* до одного з фторхінолонів відзначається перехрестна стійкість до інших препаратів даної групи [27]. Більш того, для фторхінолонів характерно швидке формування антибіотикорезистентності як в ході проведення терапії, так і в популяції. В схемах ерадикації найбільш добре вивчені режими, що містять левофлоксацин. В інструкціях по застосуванню фторхінолонів в РФ в даний час відсутнє вказання «ерадикація *H. pylori*».

Нітрофураны мають обмежене застосування в схемах ерадикації *H. pylori*. Найбільш

вивченим препаратом є фуразолідон. Ефективність антихелікобактерної терапії при включенні в схему ерадикації цього препарату становить 78–81 % [28]. В РФ в офіційній інструкції до фуразолідону відсутнє вказання «ерадикація *H. pylori*». Однак накоплено досвід використання іншого препарату з групи нітрофуранів — ніфуратела. Механізм дії нітрофуранів пов'язаний з порушенням клітинного дихання бактерій, циклу Кребса, інгібуванням деяких бактеріальних ферментів (піруват-флаводоксин-оксидоредуктази, 2-оксоглутаратредуктази). Фармакокінетичною особливістю нітрофуранів є низький потенціал індукції резистентності [6].

Препарати висмуту в силу особливостей фармакокінетики і фармакофармакокінетики займають особливе місце в режимах антихелікобактерної терапії. Препарати висмуту використовують в медицині більш 300 років. Перший досвід їх застосування при диспепсії отримано в 1786 р. [30]. До особливостей препаратів висмуту відносять: 1) багатоклітинний механізм дії в відношенні *H. pylori*; 2) практично повне відсутство резистентності *H. pylori*; 3) наявність «неантибіотических ефектів», що надають потенціруючий вплив при захворюваннях шлунка — обволакиваючий, цитопротективний, протизапальний; 4) здатність потенціювати дію інших антимікробних препаратів.

Антибактеріальний ефект препаратів висмуту в відміння від антибіотиків реалізується за рахунок місцевого «антисептикоподібного» дії. При контакті препаратів висмуту з *H. pylori* відбувається придушення синтезу АТФ, білків бактеріальної стінки, порушується бактеріальна адгезія, синтез бактеріальної протеази, фосфоліпази і уреазы, пошкоджується клітинний бактеріальний глікокалікс. Дослідження останніх років показали, що одним з механізмів пошкодження *H. pylori* є модифікація метаболізму заліза і нікелю в бактеріальній клітині [30, 31].

Можливо передбачити, що саме за рахунок різниці в реалізації антибактеріального дії порівняно з антибіотиками (табл. 4), а також впливу на декілька мішеней резистентність *H. pylori* до препаратів висмуту не розвивається. Ймовірно, в силу описаних фармакокінетичних переваг препаратів висмуту останні є обов'язковим компонентом схем ерадикації (чотирьохкомпонентна схема) в регіонах з високим рівнем стійкості і альтернативним режимом — в регіонах з низьким рівнем резистентності до макролідів

Таблиця 4. **Сравнение особенности действия системных антибиотиков и антисептиков на бактериальные клетки**

Особенности действия на бактериальную клетку	Антибиотик	Антисептик
Концентрация в месте инфекции	Низкая	Высокая
Длительность контакта	Продолжительная	Непродолжительная
Период до развития эффекта	Длительный	Короткий
Специфичность	Есть	Нет
Действие на некультивируемые (дормантные) формы	Нет	Есть

согласно обновленному руководству Маастрихт IV (утверждения 8, 16, часть 2).

Необходимо подчеркнуть, что далеко не все из присутствующих на рынке РФ препаратов висмута можно использовать в схемах эрадикации *H. pylori*, высокая эффективность доказана для двух препаратов — коллоидного висмута субцитрата (висмута трикалия дицитрата) и ранитидин-висмута цитрата. Последний препарат в РФ не зарегистрирован.

Данные по антибиотикорезистентности, оцениваемые фенотипически или генотипически, являются решающим фактором эффективной антихеликобактерной терапии. В четвертом пересмотре Маастрихтского соглашения в качестве одной из отправных точек при выборе схемы эрадикации используется уровень популяционной резистентности *H. pylori* к кларитро-

мицину. При этом не рекомендуется использовать трехкомпонентную схему, включающую кларитромицин, при превышении уровня резистентности в популяции более 15–20 %. Во многих странах Европы и России отмечается высокий уровень популяционной резистентности *H. pylori* к кларитромицину — 25–32 %. Формирование устойчивости *H. pylori* к макролидам происходит преимущественно за счет «негастроэнтерологического» потребления препарата с длительным периодом полувыведения — азитромицина. Возможным путем преодоления антибиотикорезистентности *H. pylori* и сохранения эффективности антихеликобактерной терапии может быть использование препаратов, к которым отмечается низкий или нулевой уровень резистентности, — препаратов висмута, амоксициллина, тетрациклинов.

Статья предоставлена  
Представительством «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Украине

## Список литературы

- Warren J.R., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // Lancet.— 1983.— N 1 (8336).— P. 1273–1275.
- Goodwin C.S., Marshall B.J., Blincow E.D. et al. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and in vitro studies // J. Clin. Pathol.— 1988.— Vol. 41 (2).— P. 207–210.
- Glupczynski Y., Burette A. Failure of azythromycin to eradicate *Campylobacter pylori* from the stomach because of acquired resistance during treatment // Am. J. Gastroenterol.— 1990.— Vol. 85 (1).— P. 98–99.
- Meyer J.M., Silliman N.P., Wang W. et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993–1999 // Ann. Intern. Med.— 2002.— Vol. 136 (1).— P. 13–24.
- Fallone C.A. Epidemiology of the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Canada. Canadian journal of gastroenterology // J. Canad. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 14 (10).— P. 879–882.
- Megraud F. Antimicrobial Resistance and Approaches to Treatment // *Helicobacter pylori* in the 21st Century / Ed. by Sutton P., Mitchell H.— Wallingford, UK: CABI, 2010.
- Liou J.M., Chang C.Y., Sheng W.H. et al. Genotypic resistance in *Helicobacter pylori* strains correlates with susceptibility test and treatment outcomes after levofloxacin and clarithromycin-based therapies // Antimicrob. Agents Chemother.— 2011.— Vol. 55 (3).— P. 1123–1129.
- De Francesco V., Zullo A., Ierardi E. et al. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits // J. Antimicrob. Chemother.— 2010.— Vol. 65 (2).— P. 327–332.
- Lee J.H., Shin J.H., Roe I.H. et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected Adults // Antimicrob. Agents Chemother.— 2005.— Vol. 49 (4).— P. 1600–1603.
- Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut.— 2012.— doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254.
- Glupczynski Y. European multicenter study on *H. pylori* susceptibility. *Helicobacter pylori* from basic research to clinical issues.— Villars-sur-Ollon, Switzerland, 2011.
- Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И. и др. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике // Справочник поликлинического врача.— 2010.— № 12.— С. 54–56.
- Shcherbakov P.L., Belousova N.L., Shcherbakova M.Iu. et al. Eradication therapy of antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* // Eksp. Klin. Gastroenterol.— 2010.— N 11.— P. 103–114.

14. Ткаченко Е.И., Барышникова Н.В., Денисова Е.В. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.— 2009.— № 5.— С. 73—76.
15. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопр. соврем. педиатр.— 2006.— № 5 (5).— С. 46—50.
16. Баранская Е.К. Язвенная болезнь и хронический гастрит, ассоциированные с инфекцией *H. pylori* (дыхательная лазерная диагностика и современная терапия): Автореф. дис. ...докт. мед. наук.— М., 2006 — 169 с.
17. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* // Альманах клин. мед.— 2006.— Т. 14.— С. 39—46.
18. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 3.— С. 7.
19. Кудрявцева Л.В. и др. Динамика резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к антибиотикам у городского населения в России в 1996—1998 гг. // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мерго, Т.Л. Лапиной.— М.: Триада-Х, 1999.— С. 191—196.
20. Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997—2009) // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2011.— Vol. 66, suppl. 6.— P. vi37—45.
21. Erah P.O., Goddard A.F., Barrett D.A. et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1997.— Vol. 39 (1).— P. 5—12.
22. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.*— 2010.— Vol. 59 (8).— P. 1143—1153.
23. Mahy B.W.J. Antimicrobial Resistance — Beyond the Breakpoint // Ed. by Weber J.T.— Basel (Switzerland): S. Karger AG, P.O. Box, CH- 4009 Basel (Switzerland), 2010.
24. Gerrits M.M., Schuijffel D., van Zwet A.A. et al. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2002.— Vol. 46 (7).— P. 2229—2233.
25. Qureshi N.N., Morikis D., Schiller N.L. Contribution of specific amino acid changes in penicillin binding protein 1 to amoxicillin resistance in clinical *Helicobacter pylori* isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2011.— Vol. 55 (1).— P. 101—109.
26. Liu W.Z., Xiao S.D., Hu P.J. et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14 (11).— P. 1519—1522.
27. Murakami K., Okimoto T., Kodama M. et al. Sitafloxacin activity against *Helicobacter pylori* isolates, including those with *gyrA* mutations // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2009.— Vol. 53 (7).— P. 3097—3099.
28. Zullo A., Ierardi E., Hassan C., De Francesco V. Furazolidone-based therapies for *Helicobacter pylori* infection: a pooled-data analysis. *Saudi journal of gastroenterology* // *J. Saudi Gastroenterol. Ass.*— 2012.— Vol. 18 (1).— P. 11—17.
29. Bierer D.W. Bismuth subsalicylate // *History, Chemistry, and Safety. Reviews of Infectious Diseases.*— 1990.— Vol. 12, suppl. 1.— P. S3—8.
30. Ge R., Chen Z., Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update // *Metallomics: integrated Biometal Science.*— 2012.— Vol. 4 (3).— P. 239—243.
31. Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E., Lilly N.A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1999.— Vol. 43 (5).— P. 659—666.