

Эрадикация *H.pylori*: оценка риска и возможности профилактики межлекарственных взаимодействий

С. Ю. СЕРЕБРОВА*^{1,2}, А. Б. ПРОКОФЬЕВ^{1,2}, М. В. ЖУРАВЛЕВА^{1,2},
Г. Н. ГОРОДЕЦКАЯ^{1,2}, Н. Н. ЕРЕМЕНКО^{1,2}, Е. А. СМОЛЯРЧУК², Д. О. КУРГУЗОВА²

¹ ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

² ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Eradication of *H.pylori*: Risk Assessment and Possible Prevention of Drug-Drug Interactions

S. YU. SEREBROVA*^{1,2}, A. B. PROKOFEV^{1,2}, M. V. ZHURAVLEVA^{1,2},
G. N. GORODETSKAYA^{1,2}, N. N. EREMNKO^{1,2}, E. A. SMOLYARCHUK², D. O. KURGUZOVA²

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Современная терапия, направленная на эрадикацию *H.pylori*, включает комплекс антисекреторных и антибактериальных препаратов, иногда препаратов висмута. Особенностью современных эрадикационных схем является четырнадцатидневное применение антибактериальных средств, назначаемых в высоких суточных дозах и избираемых преимущественно с учётом резистентности микроорганизма к кларитромицину и метронидазолу в соответствующем регионе. Однако каждый компонент эрадикационной схемы может иметь достаточно серьёзные неблагоприятные побочные реакции, а также влиять на биодоступность, биотрансформацию, выведение и потенцирование эффектов лекарственных препаратов, которые больной может принимать одновременно с антихеликобактерной терапией. В статье перечислены наиболее серьёзные и распространённые варианты лекарственных взаимодействий компонентов эрадикационных схем, дано описание механизма их развития, если таковой выяснен. До появления практических рекомендаций относительно профилактики лекарственных взаимодействий препаратов, включаемых в эрадикационные схемы, следует использовать общедоступные базы данных, содержащие сведения о таких взаимодействиях.

Ключевые слова: Мaaстрихт V, *H.pylori*, эрадикационная терапия, лекарственные взаимодействия, ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, кларитромицин, метронидазол, левофлоксацин, рифабутин, фуразолидон.

Modern therapy, aimed at eradication of *H.pylori*, includes a set of antisecretory and antibacterial drugs and sometimes bismuth preparations. A feature of modern eradication schemes is the 14-day use of antibiotics, prescribed in high daily doses and selected mainly based on microorganism resistance to clarithromycin and metronidazole in the respective region. However, each component of eradication scheme can have rather serious side effects, as well as affect the bioavailability, biotransformation, excretion, and the potentiation of the effects of the drugs that the patient can take simultaneously with anti *H.pylori* therapy. The article lists the most serious and common variants of drug-drug interactions of the eradication schemes' components, it gives a description of the mechanism of their development, when applicable. Before the approval official of practical recommendations for the prevention of drug-drug interactions of drugs included in the eradication schemes, commonly available databases containing information about such interactions should be used.

Keywords: Maastricht V, *H.pylori*, eradication therapy, drugs interactions, proton pump inhibitors, bismuth preparations, clarithromycin, metronidazole, levofloxacin, rifabutin, furazolidone.

Введение

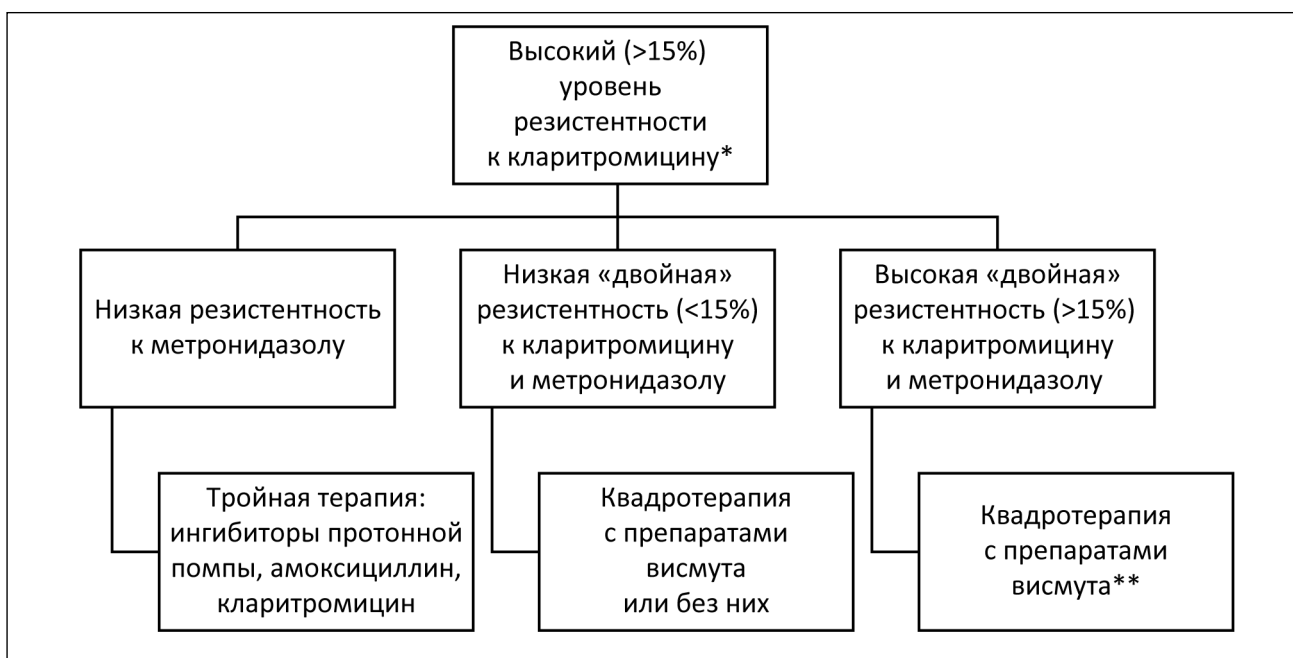
Со времени удостоенного Нобелевской премии открытия Барри Джеймсом Маршаллом и Джоном Робинсом Уорреном бактерии *Helicobacter pylori* прошло более 30 лет. *H.pylori* — спиралевидная микроаэрофильная грамотрицательная бактерия, обладающая 4—6 жгутиками, позволяющими быстро двигаться в слое желудочной слизи, комплексом адаптационных, защитных (образование

кокковой формы, биоплёнки; бактериальная миксия) свойств и факторов вирулентности [1].

Естественно, что вновь открытый микроорганизм индуцировал волну клинических исследований по выявлению возможности его участия в развитии различных заболеваний как желудочно-кишечного тракта, так и органов, к последнему не относящихся. Так, данному инфекционному агенту отводят определённую роль в патогенезе железодефицитной анемии, тромбоцитопенической пурпуры, а также ряда кардиологических, пульмонологических, кожных, урологических и аутоиммунных заболеваний, мигрени, ишемиче-

© Коллектив авторов, 2016

*Адрес для корреспонденции: E-mail: svetaserbrova@mail.ru



Алгоритм выбора эрадикационной схемы, согласно Флорентийскому консенсусу (МаастрихтV) [5].

* – от ожидаемой резистентности в популяции, лица, которые ранее принимали кларитромицин и метронидазол, должны считаться пациентами с высоким риском «двойной» резистентности; ** – если назначение препаратов висмута невозможно, могут быть назначены левофлоксацин, рифабутин или двойная терапия с высокими дозами ИПП и амоксициллина; если невозможно назначение тетрациклина, может быть назначена квадротерапия с препаратами висмута в комбинации с фуразолидоном и метронидазолом или амоксициллином и метронидазолом.

ского инсульта, болезней Альцгеймера, Паркинсона и Рейно, ожирения [2, 3]. Сегодня список заболеваний, в формировании которых доказана роль *H.pylori*, ограничен *H.pylori*-ассоциированным гастритом, язвенной болезнью, MALT-лимфомой и аденокарциномой желудка.

С другой стороны, новый верифицированный патоген вызвал интерес с точки зрения возможности его уничтожения имеющимися фармакологическими препаратами. Среда обитания и факторы вирулентности *H.pylori* представляют собой большую проблему в плане доступности микроорганизма для антибактериальных препаратов: это кислая среда, агрессивная для многих органических молекул, слой желудочной слизи, являющийся определённым механическим барьером, способность *H.pylori* мигрировать, формировать резистентность к средствам для эрадикации и образовывать малодоступные для химического воздействия формы. Поэтому монотерапия инфекции *H.pylori* современными антибактериальными препаратами не представляется возможной. Впервые трёхкомпонентная схема эрадикации *H.pylori* была предложена в 1989 г. [4]. Современная тройная схема, включающая ингибиторы протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин (или метронидазол) предложена на I Маастрихтской согласительной конференции и воспринята мировым медицинским сообществом как наиболее

эффективная схема эрадикации *H.pylori*. Тем не менее, с течением времени эффективность данной комбинации значительно снизилась, а основной проблемой оказалась резистентность *H.pylori* к кларитромицину, обусловленная точечными мутациями, приводящими к модификации компонентов рибосом (мишени для кларитромицина), ферментным расщеплением, активным выведением кларитромицина из клетки, образованием биоплёнки [3]. Последующая исследовательская и экспертная работа привела к формированию принципов квадротерапии, включающей препараты висмута, были также разработаны рекомендации по выбору комбинаций препаратов и продолжительности лечения, направленные на повышение чувствительности патогена к имеющимся препаратам. Сформированы схемы эрадикационной терапии первой, второй и третьей линии, учитывающие вероятность высокой резистентности к кларитромицину в регионе, аллергии на пенициллины и др. факторы. Изучается возможность использования альтернативных антибактериальных средств, опыт применения которых на сегодняшний день недостаточен, или имеются сведения о быстро развивающейся резистентности к ним микроорганизма [3]. Уточненная информация по названным аспектам проведения эрадикационной терапии представлена в недавно опубликованных согласительных доку-

Таблица 1. Резистентность к компонентам современных схем эрадикации *H.pylori* [5–7]

Препараты	Уровень резистентности <i>H.pylori</i> в разных странах, её причины
Эзомепразол, рабепразол (предпочтительны [7]); омепразол, ласопразол, пантопразол	—
Препараты висмута	—
Амоксициллин	85,6% (Камерун), 36,1% (Тайвань), 8,8% (Корея), в остальных странах-респондентах не более 2,2%. В Европе, в среднем, 0,5%. Резистентность определяется мутациями гена <i>pbp-1a</i>
Кларитромицин	1% (Нидерланды, Сенегал) — 55,6% (Япония). В Европе, в среднем, 11,1%. Резистентность определяется точечными мутациями (наиболее часто A2146C, A2146G и A2147G) гена <i>rml</i> , кодирующего 23S-субъединицу рибосом
Левифлоксацин	В Европе, в среднем, 24,1%. Растущая резистентность определяется мутациями в позиции 87 (N87K) и 91 (D91N, D91G, D91Y) гена <i>gyrA</i> , кодирующего А-субъединицу ДНК-гиразы
Метронидазол/ тинидазол	14,4% (Нидерланды, Швеция) — 32,8% (Испания). В Европе, в среднем, 17,0%. Причины требуют уточнения
Тетрациклин	0,4% (Швеция) — 4,9% (Болгария). В Европе, в среднем, 2,1%. Резистентность низкая в большинстве регионов.
Рифабутин	Резистентность обусловлена мутациями гена, кодирующего 16S рРНК 1,4% (Германия). Резистентность низкая в большинстве регионов, обусловлена мутациями гена <i>proB</i> , кодирующего бета-субъединицу ДНК-зависимой РНК-полимеразы
Фуразолидон	Информация требует уточнения

ментах Маастрихт V (рисунок) [5]. В настоящее время выбор эрадикационных схем основан, в первую очередь, на резистентности к включённым в них компонентам *H.pylori* в регионе (табл. 1).

Применяемые в схемах эрадикационной терапии антибактериальные препараты, как правило, используются в высоких дозах в течение двух недель, что привносит значительный вклад в развитие резистентности как самого *H.pylori*, так и других микроорганизмов, и это недостаточно освещается в научной литературе. Также мало публикуется информации о возможности лекарственных взаимодействий с компонентами эрадикационных схем и о последствиях таких взаимодействий. Рекомендаций по выбору схемы эрадикационной терапии с учётом возможных лекарственных взаимодействий при одновременном лечении сопутствующих заболеваний нет вообще.

Следующие факторы способствуют формированию лекарственных взаимодействий с препаратами, включаемыми в эрадикационные схемы:

- 1) полиморбидность;
- 2) способность препаратов метаболизироваться с помощью одних и тех же ферментов интегральной системы биотрансформации ксенобиотиков, а в ряде случаев индуцировать или ингибировать их;
- 3) способность препаратов переноситься одними и теми же ферментами-транспортёрами и возможно влиять на их активность;
- 4) достаточная продолжительность эрадикационной терапии;
- 5) высокие дозы препаратов;

6) наличие сопоставимых фармакодинамических эффектов, которые могут суммироваться при совместном применении препаратов;

7) наличие у некоторых компонентов эрадикационных схем способности изменять состав внутрипросветного содержимого желудочно-кишечного тракта, что приводит к изменениям всасывания препаратов, которые могут применяться одновременно с антихеликобактерной терапией;

8) высокая резистентность *H.pylori*, вынуждающая назначать терапию следующей линии, что мультиплицирует риски развития лекарственных взаимодействий.

Значимость лекарственных взаимодействий определяется тяжестью их клинических проявлений или неэффективностью терапии.

В условиях ограниченного по размерам текста статьи будут приводиться примеры наиболее важных лекарственных взаимодействий. Основным источником приводимой информации является сайт www.drugs.com. Ссылки на остальные публикации будут приводиться по мере их цитирования.

Ингибиторы протонной помпы применяются во всех эрадикационных схемах. Потенциал их лекарственных взаимодействий обусловлен, прежде всего, изменением рН среды, что ухудшает условия для всасывания некоторых биологически активных веществ (витамин В₁₂) и лекарственных препаратов (атазанавир, нефнавивир) или наоборот улучшает их (кларитромицин).

ИПП могут повышать биодоступность дигоксина. Механизм развития данного лекарственного взаимодействия может быть связан с изменением рН-зависимой абсорбции дигоксина или

способностью ИПП ингибировать Р-гликопротеин, субстратом которого является дигоксин.

С точки зрения большинства лекарственных взаимодействий, важно, что ИПП являются субстратами изоферментов цитохрома Р450 СYP2C19, СYP3A4 и ингибиторами СYP2C19, СYP2C9, СYP3A4. Для СYP2C19 и СYP2C9 характерен генетический полиморфизм, детерминирующий скорость биотрансформации с участием соответствующих изоферментов Р450: пациенты могут быть медленными, нормальными и быстрыми метаболиторами. От генетического полиморфизма генов, кодирующих СYP2C19, и от совместного применения с ингибиторами или индукторами СYP2C19 и СYP3A4 зависит биодоступность ИПП, но биодоступность рабепразола в меньшей степени подвержена влиянию этих факторов, так как для данного препарата более характерен иной, неэнзиматический путь биотрансформации. Для ИПП в то же время характерна способность ингибировать СYP2C19, уменьшающаяся в последовательности лансопразол > омепразол > эзомепразол > пантопразол > рабепразол, СYP2C9 — в последовательности пантопразол > омепразол > лансопразол > рабепразол > эзомепразол, СYP3A4 — в последовательности пантопразол > омепразол > эзомепразол > рабепразол > лансопразол [8]. Эти сведения необходимы для оценки рисков лекарственных взаимодействий ИПП с субстратами указанных изоферментов, в том числе, имеющими серьёзные неблагоприятные побочные реакции, зависящие от концентрации препаратов в крови. Уже упоминалась способность ИПП ингибировать Р-гликопротеин, что важно, например, с точки зрения взаимодействий с ингибиторами ГМК — КоА-редуктазы («статины»): за счёт ингибирования Р-гликопротеина и СYP3A4 возможно увеличение риска развития миопатии и рабдомиолиза.

Отдельно следует рассматривать взаимодействие ИПП с препаратами, среди неблагоприятных побочных реакций которых встречаются кровотечения или увеличение продолжительности интервала QT.

Клопидогрел активируется в 2 этапа: на первом этапе процесса биотрансформации участвует, в основном, СYP2C19 и, в меньшей степени, СYP2B6, СYP1A2; во втором этапе участвуют СYP2C9, СYP3A4, СYP2C19, СYP2D6 [9]. При выборе ИПП для эрадикационной терапии следует помнить о возможном снижении эффективности одновременно используемого клопидогрела и минимальном среди ИПП влиянии рабепразола на это снижение, так как именно рабепразол в меньшей степени ингибирует большинство изоферментов, участвующих в обоих этапах активации клопидогрела (СYP2C19, СYP2C9, СYP3A4).

Варфарин, в отличие от клопидогрела, не активируется, а нейтрализуется с помощью изоферментов цитохрома Р450. Причём известно, что варфарин имеет два энантиомера: R-варфарин (менее активный, но с длительным периодом полувыведения) и S-варфарин (активнее в 2—5 раз). R-варфарин метаболизируется с помощью СYP2C19, СYP3A4, СYP1A2; S-варфарин — с помощью СYP2C9 [10]. Использовать ИПП, являющиеся ингибиторами СYP2C19, СYP2C9 и СYP3A4, одновременно с варфаринном нежелательно, так как это увеличивает риск кровотечений.

Препаратами, увеличивающими интервал QT, являются прокинетики (домперидон), антиаритмики IA (дизопирамид, хинидин, прокаинамид), 3 (амиодарон, дронадарон, соталол) классов, макролиды (klarитромицин, эритромицин), фторхинолоны, противогрибковые антибиотики (кетоконазол, итраконазол), нейролептики (галоперидол, дроперидол), антидепрессанты (амитриптилин, циталопрам, эсциталопрам), блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (терфенадин, астемизол), лоперамид и др. [11—13]. Все удлиняющие интервал QT названные препараты, кроме фторхинолонов, являются субстратами СYP3A4. ИПП — ингибиторы СYP3A4, поэтому теоретически они увеличивают биодоступность klarитромицина, кардиотоксичность которого вероятно не успевает развиваться, так как для снижения функциональной активности метаболических энзимов необходимо примерно 2 недели; т.е. к моменту, когда проявится влияние омепразола на биодоступность klarитромицина, их совместное применение в рамках эрадикационной терапии прекратится.

Однако, подобный эффект стимулирования кардиотоксичности может наблюдаться у больных, принимающих, например, амиодарон, также являющийся ингибитором СYP3A4 и увеличивающий интервал QT. Если отмена амиодарона из-за необходимости назначения эрадикационной схемы с klarитромицином на практике не выглядит целесообразной (есть альтернативы klarитромицину), то взаимодействие ИПП с другими препаратами может быть предотвращено осознанным смещением сроков их применения, по отношению к антихеликобактерной терапии. Так, не следует применять домперидон одновременно с эрадикационной схемой, включающей klarитромицин.

Известна также способность ИПП увеличивать концентрации метотрексата и его активного 7-гидрокси-производного, вызывать удлинение интервала QT при совместном применении с такролимусом за счёт усугубляющейся гипомагнемии, вызванной приёмом такролимуса и антисекреторных препаратов.

Препараты висмута обладают, в основном, местным действием. Поэтому во избежание фармацевтического взаимодействия в течение пол часа до и после их приёма не рекомендуется применение внутрь других лекарственных средств, а также приём пищи и жидкости.

Амоксициллин, также как другие антибактериальные средства, может снижать эффективность живых вакцин, повышать концентрацию метотрексата за счёт конкурентного ингибирования канальцевой секреции последнего. Эти варианты взаимодействия, расцениваемые как серьёзные, в клинической практике, тем не менее, встречаются нечасто. Тетрациклин, ингибирующий синтез белков стенки бактериальной клетки, не применяется одновременно с амоксициллином, для связывания с которым необходимы эти белки. Пенициллины иногда могут потенцировать риск возникновения кровотечений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты. Точный механизм такого взаимодействия не известен [14].

Кларитромицин. О способностях кларитромицина метаболизироваться с помощью CYP3A4, ингибировать этот изофермент и удлинять QT уже было сказано. Следует помнить также, что, блокируя CYP3A4, кларитромицин может увеличивать плазменные концентрации некоторых нейрелептиков и антидепрессантов, которые также пролонгируют QT, а также опасны своими неблагоприятными побочными реакциями. Эти сведения особенно настораживают на фоне опубликованных данных, что на фоне курсовой эрадикационной терапии с кларитромицином в краткосрочном периоде увеличивается риск нейропсихиатрических и когнитивных расстройств [15].

При совместном применении кларитромицина и рифабутина наблюдается снижение концентраций кларитромицина и увеличение концентраций рифабутина. Этой комбинации антибиотиков рекомендуется избегать.

Кларитромицин может увеличивать антикоагулянтный эффект варфарина, что показано в клинических исследованиях и в опубликованных клинических случаях. Механизм такого взаимодействия не установлен, имеющиеся данные о влиянии обоих препаратов на активность изоферментов цитохрома P450 такой вариант взаимодействия не объясняют [16]. Ингибирование CYP3A4 и/или P-гликопротеина кларитромицином может привести к повышению плазменных концентраций и фармакодинамических эффектов апиксабана, алискирена и такролимуса. Совместное применение с кларитромицином приводит к повышению плазменных концентраций дигоксина, предположительно, за счёт ингибирования макролидом P-гликопротеина и / или канальцевой секреции сердечного гликозида, а так-

же карбамазепина и силденафила (ингибирование CYP3A4).

Подавление активности CYP3A4 кларитромицином также может привести к повышению биодоступности астемизола, терфенадина, альбутерола, салметерола, ивабрадина, амиодарона, «статинов», глюкокортикостероидов. Так как кларитромицин, астемизол, терфенадин, альбутерол, салметерол, ивабрадин, амиодарон увеличивают продолжительность интервала QT, а «статины» — риск развития рабдомиолиза, в рамках эрадикационной терапии следует избегать сочетаний этих препаратов. По причине кардиотоксичности лучше не применять кларитромицин в сочетании с фторхинолонами, в частности, с левофлоксацином.

Практически по тем же описанным выше причинам кларитромицин (также, как и фторхинолоны) следует применять с осторожностью у больных, принимающих слабительные средства: потеря электролитов провоцирует кардиотоксичность этих антибиотиков. Одновременное применение инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов с кларитромицином может вызвать значительную гипогликемию. Точный механизм такого взаимодействия не установлен [17]. Кларитромицин также, как и амоксициллин и ряд других антибиотиков, может снижать эффективность эстроген-содержащих пероральных контрацептивов.

Левифлоксацин. Воздействие фторхинолонов на продолжительность интервала QT рассмотрена выше; неутончённые пока механизмы лежат в основе способности фторхинолонов усиливать антикоагулянтный эффект варфарина и формировать токсические эффекты в отношении головного мозга при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Известно, что риск воздействия фторхинолонов на ЦНС снижается в последовательности флероксацин > норфлоксацин > спарфлоксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин > пефлоксацин > левофлоксацин, каково влияние на данную последовательность НПВП и ингибиторов ЦОГ-2, не известно [18].

Пероральные препараты, содержащие соединения магния, алюминия, кальция, железа, цинка снижают абсорбцию фторхинолонов в желудочно-кишечном тракте вследствие образования хелатных комплексов. Совместное применение фторхинолонов с глюкокортикостероидами увеличивает риск тендинитов и разрывов сухожилий; а с препаратами инсулина или пероральными сахароснижающими препаратами приводит к снижению их эффективности; механизмы развития этих лекарственных взаимодействий не известны. Назначая фторхинолоны больным, при-

мающим трамадол или препараты Гинко билобы, следует помнить о вероятности развития судорожного синдрома.

Производные нитроимидазола. Совместное применение метронидазола и варфарина приводит к увеличению плазменных концентраций варфарина с повышением риска кровотечений. Возможный механизм данного взаимодействия заключается в ингибировании метронидазолом CYP2C9, — изофермента, ответственного за биотрансформацию S-энантиомера варфарина.

Известно, что с применением метронидазола связаны случаи развития судорожных припадков, периферической нейропатии; могут возникать головокружение, нарушение координации, атаксия, спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации и депрессия. На этом фоне по вышеописанным причинам совместное применение производных нитроимидазола с левофлоксацином представляется рискованным. Метронидазол, тинидазол могут ингибировать алкогольдегидрогеназу, и у некоторых лиц, злоупотребляющих алкоголем, вызывать дисульфирамоподобный эффект.

На фоне применения интерферона альфа 2a или альфа 2b с метронидазолом увеличивается риск периферической нейропатии, особенно у пожилых больных и страдающих сахарным диабетом. Совместное применение с рифабутином приводит к снижению плазменных концентраций метронидазола.

Рифабутин, индуцируя CYP3A4, значительно снижает биодоступность ивабрадина, всех блокаторов кальциевых каналов, амиодарона, апиксабана, ингибиторов ГМК — КоА-редуктазы, такролимуса, тамоксифена, негативно влияет на клиническую эффективность препаратов витамина Д. Совместное применение рифабутина с кларитромицином не рекомендовано по указанным выше причинам. Рифабутин и изониазид повышают гепатотоксичность друг друга.

Основные лекарственные взаимодействия тетрациклинов внесены в табл. 2.

Фуразолидон, рассматриваемый как альтернативный компонент эрадикационных схем, представляется наиболее опасным препаратом с точки зрения возможности лекарственных взаимодействий с ним. Фуразолидон обладает свойствами ингибитора моноаминоксидазы. Совместное применение с препаратами или ингредиентами биологически-активных добавок, влияющими на адренергическую или серотонинергическую (5гидрокситриптофан, ингибиторы обратного захвата серотонина, агонисты 5-НТ1А и 5-НТ2А рецепторов) системы, может приводить к тяжёлым кардио-васкулярным явлениям или вызвать развитие серотонинового синдрома: спастические боли в животе, тошнота, рвота, понос, тахикардия, гипертермия, потоотделение, ла-

бильность артериального давления, мидриаз, гиперрефлексия, миоклонус, тремор, ригидность, атаксия раздражительность, измененное сознание, спутанность сознания, галлюцинации и кома. Описаны смертельные случаи. Препараты, обладающие серотонинергической активностью следует отменять заблаговременно, по мнению авторов статьи, не менее, чем за время, равное 6 периодам их полувыведения, до назначения терапевтических схем, включающих фуразолидон, и вновь назначать не раньше, чем через 2 нед после эрадикационной терапии, а лучше вообще не назначать фуразолидон такой категории пациентов.

Препараты, обладающие симпатомиметической активностью, у пациентов, принимающих ингибиторы моноаминоксидазы, резко повышают артериальное давление и вызывают гиперпирексию. Описаны смертельные случаи на фоне совместного применения фуразолидона с наркотическими анальгетиками.

Фуразолидон как ингибитор моноаминоксидазы потенцирует кардиоваскулярные неблагоприятные побочные реакции бета-2-агонистов (артериальная гипертензия, тахикардия), бета-блокаторов (ортостатическая гипотензия, брадикардия, сердечная недостаточность вследствие экстремального угнетения активности симпатической нервной системы) и т.д. Фуразолидон потенцирует, кроме бета-блокаторов, гипотензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков и др. Поэтому выбор фуразолидона в качестве компонента схемы эрадикационной терапии должен иметь веские основания.

При выборе того или иного компонента схемы эрадикации *H.pylori* следует также ориентироваться на механизмы элиминации используемых препаратов, структурно-функциональные и возрастные особенности органов системы выведения, а также на рекомендации по применению тех или иных лекарственных средств в педиатрической и гериатрической практике, например, критерии Бирса [19]. В отсутствие систематизированных данных и клинических рекомендаций по профилактике лекарственных взаимодействий при эрадикации *H.pylori* в практической деятельности следует самостоятельно использовать доступные базы данных, содержащие указания на эти взаимодействия.

Таким образом, подходы к выбору эрадикационной терапии инфекции *H.pylori* должны быть оптимизированы не только в соответствии с изменяющейся резистентностью к тому или иному антибактериальному препарату в регионах, но и с точки зрения риска лекарственных взаимодействий при одновременном лечении коморбидных состояний.

Таблица 2. Наиболее важные и/или частые варианты лекарственных взаимодействий с компонентами эрадикационных схем

Компоненты эрадикационных схем	Взаимодействующие препараты	Комментарии
Препараты висмута	Любые препараты не следует принимать перорально в течение получаса до и после приема препаратов висмута	
ИПП	<p>Антиретровирусные препараты (атазанапир, нелфинавир)</p> <p>Дигоксин</p> <p>Ингибиторы ГМК - коа-редуктазы</p> <p>Клопидогрел</p> <p>Варфарин</p> <p>Дизопирамид, прокаинамид, хинидин, амиодарон, дронедазон, соталол, галоперидол, дроперидол, амитриптилин, циталопрам, эсциталопрам, макролиды, фторхинолоны, кетоконазол, итраконазол, домперидон, терфенадин, астемизол лоперамид</p> <p>Метотрексат</p> <p>Такролимус Г</p>	<p>Снижение биодоступности антиретровирусных препаратов</p> <p>Увеличивается биодоступность дигоксина.</p> <p>Увеличение риска миопатии и рабдомиолиза</p> <p>Снижается антиагрегантный эффект клопидогрела (показано в исследованиях <i>in vitro</i>)</p> <p>Возрастает риск кровотечений</p> <p>Удлинение интервала QT, особенно при исходном увеличении его продолжительности.</p> <p>Взаимодействие с кларитромицином при 14-дневной терапии может формироваться к окончанию эрадикационной терапии.</p> <p>Увеличение концентрации метотрексата</p> <p>ипомагниемия (редко)</p>
Антибактериальные препараты		
Амоксициллин	<p>Живые вакцины</p> <p>Метотрексат</p> <p>Тетрациклин</p> <p>Пероральные антикоагулянты</p> <p>Пероральные контрацептивы</p>	<p>Потеря эффективности</p> <p>Увеличение плазменной концентрации метотрексата</p> <p>Комбинация не применяется</p> <p>Увеличение риска кровотечения</p> <p>Снижение эффективности пероральных эстроген-содержащих пероральных контрацептивов</p>
Кларитромицин	<p>Препараты, удлиняющие интервал qt</p> <p>Варфарин</p> <p>Дигоксин алискирен, аписабан, такролимус, карбамазепин, силденафил</p> <p>Ивабрадин</p> <p>Препараты для лечения сахарного диабета (пероральные и инсулины)</p> <p>Ингибиторы гмк — коа-редуктазы</p> <p>Глюкокортикостероиды</p> <p>Пероральные контрацептивы</p> <p>Слабительные препараты</p> <p>Рифабутин</p>	<p>См. выше</p> <p>Увеличение риска кровотечений</p> <p>Увеличение плазменных концентраций дигоксина алискирена, аписабана, такролимуса, карбамазепина, силденафил</p> <p>Риск брадикардии</p> <p>Увеличение риска гипогликемии</p> <p>Увеличение риска миопатии и рабдомиолиза</p> <p>Увеличение биодоступности глюкокортикостероидов</p> <p>Снижение эффективности пероральных эстроген-содержащих пероральных контрацептивов</p> <p>Вероятно увеличение продолжительности интервала QT</p> <p>Снижение концентраций кларитромицина и увеличение концентраций рифабутина.</p> <p>Этой комбинации рекомендуется избегать</p>
Левифлоксацин	<p>Препараты, удлиняющие интервал qt</p> <p>Глюкокортикостероиды</p> <p>Трамадол, препараты гинко билоба</p> <p>Варфарин</p> <p>Нпвп, селективные ингибиторы цог-2</p> <p>Препараты кальция, магния, алюминия</p> <p>Слабительные препараты</p> <p>Инсулин, пероральные сахароснижающие препараты</p>	<p>См. выше</p> <p>Увеличение риска развития тендинита и разрывов сухожилий</p> <p>Вероятность развития судорожного синдрома</p> <p>Увеличение риска кровотечений</p> <p>Увеличение риска токсических реакций левофлоксацина на ЦНС</p> <p>Снижение абсорбции фторхинолонов</p> <p>Вероятно увеличение продолжительности интервала QT</p> <p>Снижение эффективности инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов</p>
Производные нитроимидазола: метронидазол, тинидазол	<p>Варфарин</p> <p>Левифлоксацин</p> <p>Алкоголь</p> <p>Интерферон альфа2а, альфа2b</p> <p>Рифабутин</p>	<p>Увеличение риска кровотечений</p> <p>Препараты обеих фармакологических групп могут вызывать нежелательные реакции со стороны ЦНС</p> <p>Дисульфирамоподобные реакции</p> <p>Увеличение риска периферической нейропатии</p> <p>Снижение плазменных концентраций производных нитроимидазола</p>
Рифабутин	<p>Кларитромицин</p> <p>Блокаторы кальциевых каналов, ивабрадин, амиодарон, аторвастатин, аписабан, такролимус, тамоксифен</p> <p>Изониазид</p>	<p>Снижение плазменных концентраций кларитромицина и рифабутина</p> <p>Снижение плазменных концентраций блокаторов кальциевых каналов, ивабрадина, амиодарона, аторвастатина, аписабана, такролимуса, тамоксифена</p> <p>Взаимное потенцирование гепатотоксичности</p>

Продолжение табл. 2.

Компоненты эрадикационных схем	Взаимодействующие препараты	Комментарии
	Кларитромицин	Снижение концентраций кларитромицина и увеличение концентраций рифабутина. Этой комбинации рекомендуется избегать
Тетрациклин	Производные нитроимидазола: метронидазол, тинидазол Препараты витамина Д Витамин А Дигоксин Препараты железа Препараты, содержащие соединения алюминия, кальция, магния Метотрексат	Снижение плазменных концентраций производных нитроимидазола Инактивация витамина Д Синдром псевдоопухли головного мозга Повышение плазменных концентраций дигоксина Снижение всасывания и железа, и тетрациклинов Снижение плазменных концентраций тетрациклина
Фуразолидон	Препараты, влияющие на активность рецепторов адренергической системы, гипотензивные средства Препараты, влияющие на активность серотониновых рецепторов Наркотические анальгетики	Снижение плазменных концентраций метотрексата Резкое потенцирование эффектов Вероятность развития серотонинового синдрома Описаны смертельные случаи

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaput C., Ecobichon C., Cayet N., Girardin S. E., Werts C., Guadagnini S. et al. Role of AmiA in the Morphological Transition of *Helicobacter pylori* and in Immune Escape. PLoS Pathogens 2006; 2 (9): e97.
2. Johannes G. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Clinical Microbiology Reviews 2006; 19 (3): 449–490.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. The European Helicobacter Study Group. Gut 2012; 61: 646e664.
4. Borody T. J., Cole P., Noonan S., Morgan A., Lenne J., Hyland L. et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. The Medical journal of Australia 1989; 151 (8): 431–435.
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016; 0: 1–25.
6. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C., Manes G. Worldwide *H.pylori* Antibiotic Resistance: a Systematic. J Gastrointestin Liver Dis 2010; 19 (4): 409–414.
7. Smith S.M. An update on the update on the treatment of *Helicobacter pylori* infection. EMJ Gastroenterol 2015; 4 (1): 101–107.
8. Li X., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome p450 activities. Drug Metab Dispos 2004; 32 (8): 821–827.
9. Goodwin M.M., Desilets A.R., Willett K.C. Thienopyridines in Acute Coronary Syndrome. The Annals of Pharmacotherapy. 2011; 45 (2): 207–217.
10. Шух Е.В., Сычев Д.А. Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия. РЖГГК 2012; 5: 4–12. / Shih E.V., Sychev D.A. Bezopasnost' pantoprazola s pozicij lekarstvennogo vzaimodejstviya. RZhGGK 2012; 5: 4–12. [in Russian]
11. MOTILIUM® DATASHEET. file:///C:/Users/Admin/Desktop/Янссен%2006-12-16/Послать/motiliumtab%20(1).pdf
12. Castro V. M. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. BMJ 2013; 346: f288.
13. Lu H.R., Hermans A.N., Gallacher D.J. Does terfenadine-induced ventricular tachycardia/fibrillation directly relate to its QT prolongation and Torsades de Pointes? British J Pharmacol 2012; 166: 1490–1502.
14. Davydov L., Yermolnik M., Cuni L.J. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. Ann Pharmacother 2003; 37: 367–370.
15. Mayor S. Short term increase in neuropsychiatric events is seen with *H.pylori* treatment containing clarithromycin. BMJ 2016; 353: i2481.
16. Visser L.E., Penning-Van Bees F.J., Harrie Kasbergen A.A. et al. Overanticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phenprocoumon anticoagulants. Thromb Haemost 2002 (88): 705–710.
17. Otsuka S.H. Severe hypoglycemia from *Helicobacter pylori* triple-drug therapy and insulin detemir drug interaction. Pharmacotherapy 2013 (33): e45–49.
18. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone Toxicity Profiles: A Review Focusing on Newer Agents. Clin Infect Dis 1999; 28: 352–364.
19. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. AGS 2015 Beers Criteria update expert panel. JAGS 2015; 63 (11): 2227–2246.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сереброва Светлана Юрьевна — д.м.н., главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

Прокофьев Алексей Борисович — д.м.н., профессор, директор Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

Журавлева Марина Владимировна — д.м.н., профессор, зам. директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

Городецкая Галина Ивановна — научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Еременко Наталья Николаевна — эксперт I категории Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Смолярчук Елена Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

Кургузова Дарья Олеговна — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России