

Результаты эффективности медикаментозного лечения хронического гастрита с эрозиями, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, азитромицином и амоксициллином у лиц пожилого возраста

Т. Е. АФАНАСЕНКОВА, *Е. Е. ДУБСКАЯ,

¹ ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия

Резюме

У пациентов пожилого возраста часто встречаются заболевания органов пищеварения, одним из которых является хронический гастрит с эрозиями. Инфекция *Helicobacter pylori* является одним из этиопатогенетических факторов хронического гастрита. Эрадикационная терапия в настоящее время считается одним из основных методов лечения и профилактики *H. pylori*. Но увеличение продолжительности эрадикационной терапии ведёт к росту частоты побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, риску кардиотоксичности и, как следствие, снижению комплаенса пациента к терапии. Цель — оценить эффективность эрадикации *H. pylori* при лечении хронического гастрита с эрозиями азитромицином и амоксициллином. Материал и методы. Проведено клинко-эндоскопическое обследование 134 больных с хроническим гастритом с эрозиями, ассоциированным с *H. pylori*. В зависимости от схем проводимой терапии все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили больные, получавшие азитромицин в течение 5 дней и амоксициллин в течение 10 дней, омепразол 2 раза в сутки 14 дней, затем 1 раз в сутки 4 нед., де-нол 28 дней. Во второй группе пациенты принимали кларитромицин и амоксициллин в течение 14 дней, омепразол 2 раза в сутки в течение 14 дней, затем 1 раз в сутки 4 нед., де-нол 28 дней. Контрольные исследования проводились через 6 нед. после окончания приёма лекарственных препаратов. Результаты. У лиц пожилого возраста на первом месте среди жалоб преобладают боли в животе и за грудиной, дисфагия, тошнота, изжога, рвота, вздутие живота, расстройства стула — поносы или запоры. Оценка локальной эффективности применяемых схем эрадикации позволяет отбирать наиболее эффективные и безопасные режимы терапии. Заключение. Учитывая короткий курс назначения азитромицина (5 дней) и амоксициллина (10 дней), эти препараты можно применять у пациентов с низкой приверженностью к лечению и для предотвращения осложнений, вызванных приёмом антибиотиков; у пожилых пациентов, которые постоянно принимают лекарственные препараты по поводу других заболеваний.

Ключевые слова: хронический гастрит; эрозии; пожилой возраст; *Helicobacter pylori*; эрадикация

Для цитирования: Афанасенкова Т. Е., Дубская Е. Е. Результаты эффективности медикаментозного лечения хронического гастрита с эрозиями, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, азитромицином и амоксициллином у лиц пожилого возраста. Антибиотики и химиотерапия. 2024; 69 (1–2): 51–58. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-51-58>.

The Results of the Effectiveness of Pharmaceutical Treatment of Chronic Gastritis with Erosions Associated with *Helicobacter pylori* with Azithromycin and Amoxicillin in the Elderly

TATYANA E. AFANASENKOVA, *ELENA E. DUBSKAYA,
ALINA A. GUKOVA, ISLAM A. KALMYKOV

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia

Abstract

Digestive diseases, chronic gastritis with erosions being one of them, are common in elderly patients. *Helicobacter pylori* infection is one of the etiopathogenetic factors of chronic gastritis. Eradication therapy is currently considered one of the main treatments and prophylaxis of *H. pylori* infection. However, the increase in the duration of eradication therapy leads to an increase in the frequency of side effects, especially in the gastrointestinal tract, as well as the risk of cardiotoxicity which results in a decrease in the patient's compliance with therapy. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of *H. pylori* eradication in the treatment of chronic gastritis with erosions using azithromycin and amoxicillin. Material and methods. A clinical and endoscopic examination of 134 patients with chronic gastritis with erosions associated with *H. pylori* was carried out. Depending on the treatment regimen, all patients were divided into 2 groups. The first group consisted of patients who received azithromycin for 5 days and amoxicillin for 10 days, omeprazole 2 times a day for 14 days, then once daily for 4 weeks, De-Nol for 28 days. In the second group, patients received clarithromycin and amoxicillin for 14 days, omeprazole 2 times a day for 14 days, then once daily for 4 weeks, De-Nol for 28 days. Control studies were conducted 6 weeks after the end of drug administration. Results. Abdominal and sternal pain, dysphagia, nausea, heartburn, vomiting, bloating, stool disorders — diarrhea or constipation — were the predominant complaints in the elderly

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: dubsckaia.elena@yandex.ru



EDN: WAKDNX

*Correspondence to:
E-mail: dubsckaia.elena@yandex.ru



patients. Assessment of the local effectiveness of the applied eradication regimens allows the select of the most effective and safe therapy regimens. **Conclusion.** Given the short course of administration of azithromycin (5 days) and amoxicillin (10 days), these drugs can be used in patients with low adherence to treatment, as well as for prevention of complications caused by antibiotics in elderly patients who are constantly taking medications for other diseases.

Keywords: chronic gastritis; erosions; elderly; *Helicobacter pylori*; eradication.

For citation: Afanasenkova T. E., Dubskaya E. E. The results of the effectiveness of pharmaceutical treatment of chronic gastritis with erosions associated with *Helicobacter pylori* with azithromycin and amoxicillin in the elderly. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 51–58. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-51-58>.

Введение

Среди болезней органов пищеварения наиболее распространены кислотозависимые заболевания. В настоящее время к ним относят: язвенную болезнь (ЯБ), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки.

По результатам эпидемиологических массовых обследований хронический гастрит (ХГ) занимает центральное место среди болезней желудка и выявляется более чем у 50–80% взрослого населения индустриально развитых стран. Формирование ХГ, дуоденита и язвенной болезни примерно в 60–70% случаев наблюдается в молодом возрасте (20–30 лет) и преимущественно у мужчин [1]. Частота выявления ХГ с возрастом увеличивается [2].

По данным управления статистики населения и здравоохранения, на начало 2022 г. по Смоленской области всё население составило 909,9 тыс. человек, возраст старше трудоспособного — 27,3% (248,4 тыс.) человек.

Пищеварительная система в процессе старения подвергается изменениям, которые отрицательно сказываются на её функциональной способности. Кроме того, пожилой человек, как правило, страдает несколькими заболеваниями. Чаще всего это поражение сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и опорно-двигательного аппарата. Приём лекарственных средств, особенно нестероидных противовоспалительных препаратов, вызывает вероятность поражения ЖКТ. В последние годы всё большее внимание уделяется проблеме сочетанной патологии [3, 4], которая особенно значима в области гериатрии, поскольку у пожилых больных формируется несколько взаимосвязанных заболеваний, имеющих патогенетическую общность, осложняющих течение друг друга, что значительно повышает риск развития осложнений [5].

Чем старше пациент, тем чаще диагностируются заболевания органов пищеварения, которые в общей структуре заболеваемости лиц старше 60 лет находятся на 3-м месте. А по частоте встречаемости среди госпитализированных больных пожилого возраста заболевания органов пищеварения занимают 2-е место после заболеваний системы кровообращения [6].

В настоящее время ряд исследований рассматривают ХГ как инфекционное заболевание, в большинстве случаев связанное с *Helicobacter pylori*. Считают, что данный микроорганизм занимает центральное место среди этиологически-патогенетических факторов заболеваний гастродуоденальной зоны.

Helicobacter pylori — это распространённый микроорганизм, который передаётся от человека к человеку и вызывает воспалительный процесс в гастродуоденальной зоне (ХГ, дуоденит). В настоящее время доказана его роль в патогенезе ЯБ и ряда опухолевых процессов в желудке [7–10].

Хронический гастрит, развивающийся у всех *H. pylori*-положительных пациентов. Является инфекционным заболеванием, независимо от клинических симптомов и осложнений [10] Его течение прогрессирующее, с развитием в слизистой оболочке желудка (СОЖ) морфологических изменений: атрофии, метаплазии, дисплазии и опухолевой трансформации. Обладая высокой контагиозностью, *H. pylori*, независимо от клинического варианта течения заболевания, создаёт условия для заражения большого количества людей. Остановить распространение инфекции можно соблюдением гигиенических требований и проведением этиологической терапии, направленной на эрадикацию данного микроорганизма. Поэтому эрадикационная терапия (ЭТ) показана, за небольшим исключением, всем пациентам, инфицированным *H. pylori* [10].

Эрозивный гастрит — часто встречающийся и достаточно опасный патологический процесс, при котором в слизистом слое желудка развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся появлением эрозий. В зависимости от характера своего течения данное заболевание может быть острым или хроническим. Оно сопровождается болевым синдромом, диспепсическими расстройствами, желудочными кровотечениями. Прогноз при этом состоянии будет определяться тем, насколько своевременно оно было диагностировано. В запущенных случаях такая патология может сопровождаться различными серьёзными осложнениями, среди которых прежде всего выделяют анемию, язвы желудка, рецидивирующие кровотечения и даже шок. Эрозивный гастрит в три раза чаще диагностируется у представителей мужского пола [11].

Основными факторами, определяющими особенность клинического течения хронического гастрита с эрозиями (ХГсЭ) у пожилых лиц, является исходное состояние СОЖ, ишемические гастропатии [5], на фоне которых развиваются эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны.

Хронический хеликобактерный гастрит считается в настоящее время обратимым процессом. При эрадикации *H. pylori* в СОЖ отмечается восстановление ультраструктуры клеток, спустя 4–6 нед. исчезает инфильтрация эпителия и собственной пластинки СОЖ полиморфно-ядерными лейкоцитами [12]. Гастрит становится неактивным. При обнаружении инфекции необходимо назначение ЭТ при длительной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). Длительный приём ИПП изменяет топографию *H. pylori*-ассоциированного гастрита, а элиминация *H. pylori* улучшает течение гастрита. Антихеликобактерная терапия считается основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых заболеваний, что отражено в международных соглашениях (Маастрихтские соглашения 1996, 200, 2005, 2017, 2021, 2022 гг.) и Российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных [13]. Главный принцип такой терапии — добиться полного уничтожения вегетативных и кокковых форм бактерий *H. pylori* в желудке и двенадцатиперстной кишке, что способствует долгосрочной ремиссии ХГсЭ.

Применение комбинации современных антисекреторных средств и эффективных антибиотиков позволяет добиться быстрой ремиссии и уменьшить число рецидивов. Резкое увеличение в России устойчивости штаммов *H. pylori* к нитроимидазолам, до 70–90% [14], делает актуальным поиск других антибактериальных препаратов для эрадикации микроорганизма.

Как отмечается в Маастрихте VI и в существующем консенсусе, в регионах с уровнем резистентности к кларитромицину менее 15% в качестве первой линии по-прежнему рекомендуется квадротерапия с висмутом или тройная терапия. При высокой резистентности к кларитромицину (более 15%) — квадротерапия с висмутом или квадротерапия без висмута на протяжении 14 дней.

Увеличение продолжительности терапии ведёт к росту частоты побочных эффектов особенно со стороны ЖКТ [15], риску кардиотоксичности кларитромицина [16, 17] и, как следствие, снижению комплаенса пациента к терапии [18]. Это указывает на актуальность исследования возможности применения других, менее токсичных макролидов в схемах эрадикации.

Для эрадикации *H. pylori* не вызывает сомнения эффективность применения схем, включающих макролиды. Эти лекарственные препараты обладают высокой способностью проникать в

клетки и накапливаться в СОЖ и двенадцатиперстной кишке, что увеличивает их эффективность в отношении пилорического хеликобактера. У макролидов, на сегодняшний день, более высокая частота эрадикации, чем у тетрациклинов. Амоксициллин является гидрофильным антибиотиком, вследствие чего его пассивная диффузия через биологические мембраны затруднена. Резистентность к этому препарату встречается редко. Менее десяти штаммов в мире было выделено с истинной устойчивостью к амоксициллину. Препарат относится к «время-зависимым» антибиотикам, т. е. эффективен, если более 60% времени его концентрация будет превышать минимальную подавляющую концентрацию. Эксперименты, проведённые в научном исследовательском центре клинической фармакологии в Токио, позволили понять причину недостаточной эффективности стандартных схем на основе амоксициллина. Через 2 ч после приёма препарата концентрация его в желудочном соке была значительно выше, чем в плазме, антральном и фундальном отделах СОЖ. Но через 6 ч она снижалась как в желудочном соке, так и в СОЖ. Поэтому эффективность препарата будет выше, если изменить режим дозирования, увеличив кратность приёма при соблюдении рекомендованных Маастрихтом-VI суточных доз.

Не секрет, что длительное применение антибиотиков приводит к угнетению микрофлоры кишечника, а это способствует развитию дисбактериоза, особенно у пожилых людей. Согласно исследованиям N. Hudson и соавт. частота возникновения побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии достигает 63%, а у 3–10% больных служит причиной отмены лечения.

Очень часто, за счёт низкой комплаентности пациентов, рекомендуемое лечение не проводится полностью. Особенно у пожилых пациентов, которые принимают, как правило, лекарственные препараты по поводу других заболеваний. Поэтому фармакологические фирмы разрабатывают антибактериальные препараты широкого спектра действия, оказывающие при создании высокой концентрации бактерицидное действие в течение 5–7 дней после приёма последней дозы, что позволяет использовать в лечении препарат короткими курсами.

Цель исследования — оценить эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* при лечении хронического гастрита с эрозиями азитромицином и амоксициллином.

Материал и методы

Проведено клинико-эндоскопическое обследование 134 больных ХГсЭ, ассоциированным с *H. pylori*. Из них женщин — 88 (66%), мужчин — 46 (34%) в возрасте от 60 до 74 лет (69±4,58 лет). Все пациенты, принявшие участие в исследовании, дали добровольное информированное согласие на проведение инвазивных методов обследования. Проведённые пациентам

исследования соответствуют этическим нормам Хельсинкская декларация (2000 г.) и Приказу Министерства здравоохранения РФ №266 от 19.06.2003 г.

На клиническом этапе исследования использовались следующие методы: сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза болезни, объективный осмотр. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) проводилась всем пациентам на аппарате «Olympus» (Япония) типа GIF-XP-20 и GIF Q 30 по традиционной методике. Эрозивный гастрит по данным ФГДС выявлен у всех больных.

Критериями включения в исследование были: ХГСЭ (полные, единичные — до 3, в антральном отделе желудка), ассоциированными с *H. pylori*. Обсеменённость СОЖ *H. pylori*, по данным уреазного дыхательного теста, гистологического и микробиологического исследований, была у всех больных. Для выявления *H. pylori* использованы метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) (набор реагентов для выявления ДНК хеликобактер пилори (ХЕЛИКО — ГЕН)) и морфологический метод обследования. Степень обсеменённости СОЖ *H. pylori* оценивалась по критериям, предложенным Л. И. Аруином и соавт. [12]. Выделяли следующие степени обсеменённости СОЖ: I (лёгкая) — до 20 микробных тел в поле зрения; II (средняя) — от 20 до 50 микробных тел в поле зрения; III (тяжёлая) — более 50 микробных тел в поле зрения, но в исследование включалась только средняя степень обсеменённости. Критериями исключения были: кишечная метаплазия СОЖ; НПВС-гастропатии, желудочно-кишечные кровотечения, выраженные сердечно-сосудистые, системные, онкологические и психические заболевания; вредные привычки у пациентов.

Лечение проводилось в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения. В зависимости от схем проводимой терапии все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили больные (68 человек — 51%), получавшие азитромицин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, за один час до еды, и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, омепразол 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды 14 дней, затем по 20 мг в сутки 4 нед., де-нол по 120 мг 4 раза в день за 40 мин до еды 28 дней. Во второй группе (66 человек — 49%) пациенты принимали кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки за один час до еды и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды в течение 14 дней, затем по 20 мг в сутки 4 нед., де-нол по 120 мг 4 раза в день за 40 мин до еды 28 дней. Контрольные исследования (ФГДС и оценка *H. pylori*-статуса) проводились через 6 нед. после окончания приёма лекарственных препаратов.

Статистическую обработку изучаемых показателей производили с помощью пакета программ статистического анализа STATISTICA 7.0 for Windows 7. Для непрерывных пере-

менных рассчитывали средние величины и их стандартные отклонения ($M \pm 1\sigma$ для $p < 0,05$), где M — среднее арифметическое, σ — среднее квадратичное отклонение. Для оценки достоверности различий применялся критерий Фишера и непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йетса для малых величин. Проверка статистических гипотез осуществлялась на уровне значимости $p < 0,05$, допустимой при проведении медицинских научных исследований.

Результаты исследования

С увеличением продолжительности жизни растёт распространённость болезней органов пищеварения, увеличивается их удельный вес среди причин смертности. Клинические проявления со стороны болезней ЖКТ отличаются у людей старшего возраста в сравнении с более молодыми пациентами. При анализе анамнестических данных пациентов 2 групп исследования установлено, что длительность заболевания составила от 7 до 16 лет ($11,39 \pm 0,71$), а первые его признаки у 75% проявлялись со школы или студенческих лет. Появление жалоб или обострения заболевания пациенты связывали с неправильным режимом питания, стрессовыми факторами, с продолжительным приёмом лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний. У лиц пожилого возраста на первом месте среди жалоб преобладают боли в животе и за грудиной, дисфагия, тошнота, изжога, рвота, вздутие живота, расстройства стула — поносы или запоры.

Проводя анализ жалоб пациентов было установлено, что до лечения у пациентов первой и второй групп они были схожими и не носили достоверного отличия ($p > 0,05$) (табл. 1). К 5-му дню лечения во второй группе наблюдения появились жалобы на нарушение вкуса (4%) и увеличилось число пациентов с диареей (9%). По сравнению с первой группой наблюдения у них достоверно выше были такие симптомы, как тяжесть в эпигастрии и диарея ($p < 0,05$). Достоверной разницы

Таблица 1. Клинические симптомы хронического гастрита с эрозиями в зависимости от проводимого лечения
Table 1. Clinical symptoms of chronic gastritis with erosions, depending on the treatment

Длительность лечения	Группы	Тяжесть в эпигастрии	Боль в эпигастрии	Понос	Отрыжка вкуса	Нарушение	Тошнота
До лечения	1-я группа	<i>n</i>	12	4	0	6	0
		%	17	6	0	9	0
	2-я группа	<i>n</i>	18	6	0	8	0
		%	27	9	0	12	0
5-й день	1-я группа	<i>n</i>	7*	1	1*	2	0
		%	10	1	1	3	0
	2-я группа	<i>n</i>	16*	4	6*	6	2
		%	24	6	9	9	4
14-й день	1-я группа	<i>n</i>	0*	0	0*	0	0*
		%	0	0	0	0	0
	2-я группа	<i>n</i>	8*	1	8*	1	4*
		%	12	2	12	2	6

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ (при сравнении показателей есть статистически достоверная разница); *n* — число пациентов.

Note. Here and Table 2: * — $P < 0.05$ (when comparing indicators, there is a statistically significant difference); *n* — number of patients.

Таблица 2. Лабораторные и инструментальные методы обследования при хроническом гастрите с эрозиями в зависимости от проводимого лечения**Table 2. Laboratory and instrumental examination methods for chronic gastritis with erosions, depending on the treatment**

Длительность	Группы		Увеличение трансаминаз	Удлинение интервала QT	Нарушение ритма
До лечения	1-я группа	<i>n</i>	0	0	0
		%	0	0	0
	2-я группа	<i>n</i>	0	0	0
		%	0	0	0
5-й день	1-я группа	<i>n</i>	0	0*	0
		%	0	0	0
	2-я группа	<i>n</i>	2	4*	2
		%	3	6	3
14-й день	1-я группа	<i>n</i>	0*	0*	0
		%	0	0	0
	2-я группа	<i>n</i>	5*	4*	2
		%	5	6	3

при сравнении остальных симптомов выявлено не было ($p>0,05$).

К 14-му дню лечения у пациентов первой группы жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта не было. А во второй группе наблюдения снизился процент жалоб по таким симптомам, как тяжесть и боль в эпигастрии, отрыжка, но увеличилось число пациентов, предъявлявших жалобы на тошноту, нарушение вкуса, диарею. Через две недели лечения по всем симптомам между первой и второй группами была достоверная разница ($p<0,05$).

Учитывая, что побочными эффектами лечения макролидами могут быть изменения со стороны электрокардиограммы (ЭКГ) и печени, был проведён анализ (до лечения и на фоне лечения) ЭКГ и динамики изменения уровня трансаминаз (табл. 2). При сравнении побочных эффектов кларитромицина и азитромицина было установлено, что к 5-му дню лечения у пациентов 2-й группы увеличились показатели уровня трансаминаз ($p>0,05$), а на ЭКГ были зафиксированы нарушения ритма ($p>0,05$) и удлинения интервала QT ($p<0,05$), которые сохранялись до 14-го дня лечения и носили достоверный характер ($p<0,05$).

Через 6 нед. после прекращения приёма лекарственных препаратов проводилась ФГДС со взятием биопсии. У всех пациентов, по данным ФГДС и морфологического заключения, установлено значительное уменьшение признаков воспаления СОЖ. *H. pylori* в СОЖ в 1-й группе исследования выявлялся в 2% случаев и во второй группе в 1% случаев, с лёгкой степенью обсеменённости СОЖ.

Оценка локальной эффективности применяемых схем эрадикации позволяет отбирать наиболее эффективные и безопасные режимы терапии. Доказано, что после противорецидивной терапии с целью эрадикации *H. pylori* рецидивы в течение 5 лет наблюдаются у 5–10% больных в результате реинфекции [19].

В связи с этим выбор адекватных схем лечения ХГсЭ, ассоциированного с *H. pylori*, направленных на разные стороны патогенеза (снижение желудочной секреции, подавление продукции соляной кислоты, хеликобактерной инфекции, стимуляция регенерации слизистой оболочки), является актуальной задачей.

Обсуждение

Антихеликобактерная терапия считается стандартом лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, что отражено в международных (Маастрихтские соглашения) и Российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных. Согласно этим рекомендациям, наиболее эффективной считается терапия, состоящая из базисного препарата (препарат висмута, ингибитор протонной помпы) и двух антибактериальных средств.

Выбор антибиотиков в ЭТ имеет основное значение, так как эти препараты определяют не только эффективность, переносимость, но и стоимость лечения.

В настоящее время отмечается высокая устойчивость штаммов *H. pylori* ко многим антибактериальным препаратам и эффективность стандартных схем лечения далека от идеальной, и назначение их становится экономически невыгодным. Поэтому в схемах ЭТ стали широко использовать препараты, которые способствуют эрадикации *H. pylori*. К таким препаратам относятся в первую очередь макролиды, главным образом, кларитромицин. Несмотря на высокую эффективность макролидов, у них имеются наиболее значимые побочные реакции со стороны ЖКТ (боль в животе, тошнота, рвота и/или диарея) [20] и сердечно-сосудистой системы (одним из наиболее серьёзных проявлений кардиотоксичности лекарственных средств является удлинение интер-

вала QT и развитие аритмий, экстрасистолия, пируэтная желудочковая тахикардия и т. д.).

При приёме азитромицина у пациентов наиболее частыми нежелательными явлениями являются диарея и боль/дискомфорт в животе [21–23]. На фоне применения кларитромицина чаще всего отмечаются рвота, боль в животе, диарея и нарушение вкуса [24–27].

Кларитромицин обладает сходным с эритромицином профилем гепатотоксичности и, по-видимому, сопряжён с аналогичным риском развития лекарственного поражения печени [28]. В популяционном исследовании, проведённом в Великобритании, скорректированное отношение шансов развития гепатотоксических реакций при применении кларитромицина несколько превышало таковое для эритромицина [29]. Поскольку кларитромицин, подобно эритромицину, является ингибитором CYP3A4, риск развития гепатотоксических реакций может повышаться в значительной степени на фоне лекарственных взаимодействий и сопутствующих заболеваний печени [30].

Азитромицин по числу назначений занимал 5-е место среди всех лекарственных средств. Он имеет ряд преимуществ перед другими макролидами, в том числе и с точки зрения потенциальной гепатотоксичности. Это связано и со значительно меньшей курсовой (кумулятивной) дозой азитромицина по сравнению с другими макролидами — увеличение дозы повышает риск проявлений гепатотоксичности [31]. Низкий потенциал гепатотоксичности азитромицина подтверждается и результатами фармакоэпидемиологических исследований [32].

Пируэтная желудочковая тахикардия может развиваться на фоне применения самых разных классов антибактериальных препаратов, однако наиболее часто удлинение интервала QT возникает при применении фторхинолонов, эритромицина и кларитромицина [33]. Наиболее выраженный аритмогенный потенциал выявлен у эритромицина и кларитромицина, в меньшей степени — у азитромицина и рокситромицина [34].

Факторами риска развития кардиотоксических реакций при применении макролидов являются пожилой возраст, высокие дозы, повторное назначение препарата, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совместное применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT.

Применение азитромицина также потенциально может приводить к удлинению интервала QT и развитию аритмий, однако риск подобных осложнений при терапии азитромицином ниже, чем при применении других макролидов (эритромицина и кларитромицина), фторхинолонов и ряда других лекарственных средств. При использовании стандартного курса азитромицина может не-

значительно увеличиваться интервал QT без развития клинических последствий.

Азитромицину присуща метаболическая устойчивость. Он действует длительно (период полувыведения 2–4 сут), с наличием постантибиотического эффекта (поддержание эффективных концентраций в очаге инфекции в течение 3–5 дней после отмены препарата).

Следует помнить, что почти все случаи удлинения интервала QT, связанные с применением антимикробных препаратов, возникали у пациентов с множественными факторами риска (лекарственные взаимодействия с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, женский пол, пожилой возраст, сопутствующие заболевания сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения) [33]. В связи с этим для предотвращения развития кардиотоксичности у пациентов, имеющих факторы риска, рекомендуется тщательный подход к дозированию макролидов, при необходимости — ранняя корректировка дозы препарата, проведение мониторинга ЭКГ (в некоторых случаях даже ежедневно) и избежание совместного назначения макролидов с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT.

Азитромицин высокоактивен в отношении *H. pylori*: его МПК₉₀ составляет всего 0,5 мг/л, а процент штаммов *H. pylori*, устойчивых к препарату, в популяции очень низкий — 3,7%. В другом исследовании была изучена чувствительность 106 штаммов *H. pylori* к азитромицину. 8,5% штаммов были расценены как устойчивые (МПК > 16 мг/л), однако треть из них восстановили чувствительность к азитромицину в присутствии лансопризола. Это очень важный результат, поскольку он демонстрирует наличие синергизма между азитромицином и лансопризолом — блоатором протонного насоса, который широко используется в схемах антихеликобактерной терапии.

Наиболее важным преимуществом азитромицина перед другими макролидами является его распределение в плазме крови, желудочной слизи, желудочном соке и ткани желудка после однократного приёма.

В нашем исследовании на фоне приёма азитромицина было меньше осложнений характерных для лекарственных препаратов из группы макролидов со стороны лабораторных и инструментальных методов исследования ($p < 0,05$).

Заключение

Проведённое исследование показало эффективность предложенной схемы лечения ХГсЭ. Возможно, учитывая короткий курс назначения азитромицина (5 дней) и амоксициллина (10 дней), эти препараты можно применять у па-

циентов с низкой приверженностью к лечению и для предотвращения осложнений, вызванных приёмом антибиотиков, у пожилых пациентов, которые постоянно принимают лекарственные препараты по поводу других заболеваний. Введение азитромицина позволило не только добиться эффективности антибактериальной терапии, но и повысить комплаенс — препарат назначается однократно, обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости.

Литература/References

1. Вернигородский С.В. Анализ структурных изменений слизистой оболочки желудка и их особенности при хроническом гастрите. Наука молодых. 2014; 1: 37–43. [Vernigorodskii S.V. Analiz strukturnykh izmenenii slizistoi obolochki zheludka i ikh osobennosti pri khronicheskom gastrite. Nauka Molodykh. 2014; 1: 37–43. (in Russian)]
2. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Хронический гастрит. Лечащий врач. 2003; 5: 24–31. [Minushkin O.N., Zverkov I.V. Khronicheskii gastrit. Lechaschii Vrach. 2003; 5: 24–31. (in Russian)]
3. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых. Сердце. 2007; 7: 25–27. [Lazebnik L.B. Polimorbidnost' u pozhilykh. Serdtse. 2007; 7: 25–27. (in Russian)]
4. Лазебник Л.Б. Полиморбидная бронхолегочная и гастроэнтерологическая патология у пожилых. Тезисы докладов межвузовской терапевтической конференции. М.: 2008. Lazebnik L.B. Polimorbidnaya bronkhologicheskaya i gastroenterologicheskaya patologiya u pozhilykh. Tezisy докладов mezvuzovskoi terapevticheskoi konferentsii. Moscow: 2008. [In Russian]
5. Гилева В.В. Механизмы, формирования полиморбидности у женщин пожилого возраста: автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб.: Ин-т биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН; 2009. [Gileva V.V. Mekhanizmy, formirovaniya polimorbidnosti u zhenshchin pozhilogo vozrasta: avtoref. diss. kand. med. nauk. Sankt.-Peterburg: Institut bioregulyatsii i gerontologii SZO RAMN; 2009. (in Russian)]
6. Денисова Т.П., Тюльтяева Л.А. Гериатрическая гастроэнтерология: Избранные лекции. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. [Denisova T.P., Tyul'tyayeva L.A. Geriatricheskaya gastroenterologiya: Izbrannye leksii. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2011. (in Russian)]
7. Григорьев П.Я. *Helicobacter pylori*: гастрит, дуоденит, (гастроудуоденит), язвенная болезнь. Практикующий врач. 1999; 16: 2–6. [Grigor'ev P.Ya. *Helicobacter pylori*: gastrit, duodenit, (gastroduodenit), yazvennaya bolez'n'. Praktikuuyushchii Vrach. 1999; 16: 2–6. (in Russian)]
8. Яковенко Э.П., Васильев Н.Н., Яковенко А.В., Азафонова Н.А. и др. Практические подходы к лечению хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 165(5): 154–160. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-154-160>. [Yakovenko E.P., Vasil'ev N.N., Yakovenko A.V., Agafonova N.A. i dr. Prakticheskie podkhody k lecheniyu khronicheskogo gastrita, assotsiirovannogo s *Helicobacter pylori*. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2019; 165(5): 154–160. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-154-160>. (in Russian)]
9. O'Connor A., Fischbach W., Gisbert J.P., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016; 21 (1): 55–61. doi: 10.1111/hel.12342.
10. Tellier G., Niederman M.S., Nusrat R. et al. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54: 515–523. doi: 10.1093/jac/dkh356.
11. Долгалёв И.В., Карева Е.Н., Лялюкова Е.А., Павлова Н.В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии. Лечащий Врач. 2021; 2 (24): 30–34. / Dolgalev I.V., Kareva E.N., Lyalyukova E.A., Pavlova N.V. Khronicheskii gastrit: ot gistologicheskogo protokola do obosnovaniya etiopatogeneticheskoi terapii. Lechaschii Vrach. 2021; № 2 (24): 30–34. [In Russian] doi: doi.org/10.26295/OS.2021.76.84.006
12. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: «Триада-X», 1998. / Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika boleznei zheludka i kishechnika. Moscow: «Triada-X», 1998. [In Russian]
13. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI. Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71: 1724–1762. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
14. Маев И.В., Вьючнова Е.Г., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии. Клиническая медицина. 2002; 6: 7–12. [Maev I.V., Vyuchnova E.G., Petrova E.G. Pobochnye deistviya sovremennoi antikhelikobakternoi terapii. Klinicheskaya Meditsina. 2002; 6: 7–12. (in Russian)]
15. Постников С.С., Грацианская А.Н., Космьлева М.Н., Собакинская Т.В. Редкие нежелательные эффекты кларитромицина. Клиническая фармакология. 2008; 2: 20–22. [Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N., Kosmyleva M.N., Sobakinskaya T.V. Redkie nezhelatel'nye efekty klaritromitsina. Klinicheskaya Farmakologiya. 2008; 2: 20–22. (in Russian)]
16. Синопальников А.И. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. Клиническая медицина. 2012; 3: 23–30. [Sinopal'nikov A.I. Bezopasnost' makrolidnykh antibiotikov: kriticheskii analiz. Klinicheskaya Meditsina. 2012; 3: 23–30. (in Russian)]
17. Winkel P., Hilden J., Hansen J.E., Kastrup J. et al. CLARICOR trial group. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol*. 2015; 182: 459–465. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.020.
18. Liou, J.M., Fang Y.J., Chen C.C. et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2016; 388 (10058): 2355–2365. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31409-X.
19. Павленко В.И., Гончарова О.М., Солуянова И.П. Кислотозависимые и ассоциированные с *Helicobacter pylori* заболевания в практике участкового врача-терапевта: учебное пособие. Благовещенск: Амурская ГМА, 2021. [Pavlenko V.I., Goncharova O.M., Soluyanov I.P. Kislotozavisimye i assotsiirovannye s *Helicobacter pylori* zabolevaniya v praktike uchastkovogo vracha-terapevta: uchebnoe posobie. Blagoveshchensk: Amurskaya GMA. 2021. (in Russian)]
20. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18 (Suppl 1): S71–S76. doi: 10.1016/S0924-8579(01)00397-1.
21. Kuzman I., Dakovic-Rode O., Oremus M. et al. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J Chemother*. 2005; 17: 636–642. doi: 10.1179/joc.2005.17.6.636.
22. Paris R., Confalonieri M., Dal Negro R et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. *J Chemother*. 2008; 20: 77–86. doi: 10.1179/joc.2008.20.1.77.
23. Yanagihara K., Izumikawa K., Higa E. et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med*. 2009; 48: 527–535. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1482.
24. Bonvehi P., Weber K., Busman T. et al. Comparison of clarithromycin and amoxicillin/clavulanic acid for community-acquired pneumonia in an era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Drug Invest*. 2003; № 23: 491–501. DOI: 10.2165/00044011-200323080-00001
25. Lee P.I., Wu M.H., Huang L.M. et al. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008; 41: 54–61.
26. Snyman J.R., Schoeman H.S., Grobusch M.P. et al. Generic versus non-generic formulation of extended-release clarithromycin in patients with community-acquired respiratory tract infections: a prospective, ran-

- domized, comparative, investigator-blind, multicentre study. Clin Drug Invest. 2009; 29: 265–274. doi: 10.2165/00044011-200929040-00005.
27. *Tellier G., Niederman M.S., Nusrat R. et al.* Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate communityacquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2004; 54: 515–523. doi: 10.1093/jac/dkh356.
28. *Christopher K., Hyatt P.A., Horkan C. et al.* Clarithromycin use preceding fulminant hepatic failure. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 489. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05505.x.
29. *de Abajo F.J., Montero D., Madurga M. et al.* Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2004; 58: 71–80. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.
30. *Masia M., Gutierrez E., Jimeno A. et al.* Fulminant hepatitis and fatal toxic epidermal necrolysis (Lyell disease) coincident with clarithromycin administration in an alcoholic patient receiving disulfi-ram therapy. Arch Intern Med. 2002; 162 (4): 474–476. doi: 10.1001/archinte.162.4.474.
31. *Белоусов Ю.Б.* Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? Русский медицинский журнал. 2011; 19 (18): 3–7. [*Belousov Yu.B.* Lekarstvennye porazheniya pecheni, assotsiiiruemye s makrolidami. Ochevidna li svyaz? Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2011; 19 (18): 3–7. (in Russian)]
32. *Chang C.Y., Schiano T.D.* Review article: drug hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25 (10): 1135–1151. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x.
33. *Simko J., Csilek A., Karaszi J. et al.* Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. Infection. 2008; 36 (3): 194–206. doi: 10.1007/s15010-007-7211-8.
34. *Ohtani H., Taninaka C., Hanada E. et al.* Comparative pharmacodynamic analysis of QT interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44 (10): 2630–2637. doi: 10.1128/AAC.44.10.2630-2637.2000.
- Поступила / Received 10.04.2023**
Принята в печать / Accepted 12.07.2023

Информация об авторах

Афанасенкова Татьяна Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6796-5953

Дубская Елена Евгеньевна — к. м. н., ассистент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3565-4998

About the authors

Tatyana E. Afanasenkova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of General Medical Practice, Outpatient Therapy with a Course of Geriatrics, Faculty of Additional Professional Education, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6796-5953

Elena E. Dubskaya — Ph. D. in Medicine, Assistant at the Department of General Medical Practice, Outpatient Therapy with a Course of Geriatrics, Faculty of Additional Professional Education, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3565-4998