

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРНИДАЗОЛА В ОТНОШЕНИИ *HELICOBACTER PYLORI*, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Н.Т. Тутберидзе

Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, антихеликобактерная терапия, орнидазол.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с бактериями *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) применяют антихеликобактерную терапию с включением в качестве компонентов антибактериальных препаратов из группы полусинтетических пенициллинов (амоксциллин), макролидов (кларитромицин), нитроимидазолов (метронидазол, тинидазол) [1, 8]. Нитроимидазолы эффективны в отношении многих микроорганизмов, в том числе и *H. pylori*. Их механизм действия следующий: являясь ДНК-тропными средствами с бактерицидным типом действия, они оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание. При этом мишенью в микробной клетке являются ДНК, РНК и клеточные белки. Выделяют 4 стадии антимикробного эффекта нитроимидазолов: проникновение в микробную клетку; восстановление нитрогруппы под действием ферментных систем бактерий; антимикробное действие восстановленных продуктов; выведение из клетки образовавшихся внутриклеточно продуктов трансформации, обладающих прямым цитотоксическим действием и нарушающих процессы клеточного дыхания. Нитроимидазолы, в частности, метронидазол, проявляют ингибирующее действие на *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo*. В течение ряда лет его успешно применяют в схемах антихеликобактерной терапии. Метронидазол не изменяет активности при любом рН желудка. Еще одно важное свойство метронидазола, которое ему принесло популярность при антихеликобактерной терапии, воздействие на обе формы жизни *H. pylori* — покоящуюся и вегетативную. Именно

этим отличаются метронидазол и другие препараты из группы нитроимидазолов от антибиотиков, поскольку, например, макролиды уменьшают активность в кислой среде, а полусинтетические пенициллины и макролиды уничтожают избирательно вегетативные (делящиеся и растущие) формы хеликобактеров. Именно этим обусловлено включение в схемы тройной терапии мощных антисекреторных препаратов из группы ингибиторов протонной помпы, повышающих рН среды желудка, создавая оптимальные условия для проявления максимальной активности кларитромицина. При этом покоящиеся формы бактерий переводятся в вегетативные, что необходимо для бактерицидного воздействия на них амоксициллина и кларитромицина (что и происходит при повышении рН выше 3,5) [3]. Однако в последние годы в Европе, в том числе и в Украине, наблюдается снижение антихеликобактерной активности метронидазола в результате роста резистентности у *H. pylori* к данному препарату, что обусловило отказ или ограничение его включения в схемы антихеликобактерной терапии. Резистентность к метронидазолу вызвана как частым и длительным (на протяжении десятков лет) его применением в лечении гинекологических, мочеполовых, и инфекционных заболеваний (первичная резистентность), так и использованием в лечении язвенной болезни в схемах антихеликобактерной терапии. В соответствии с рекомендациями Европейской группы по изучению *H. pylori*, при наличии к метронидазолу в регионе выше 30% его не следует включать в состав схем лечения первой линии (тройной терапии) [4]. Вместе с тем, в схемах резерва — квадротерапии, метронидазол по-прежнему рекомендован в качестве одного из четырех компонентов [5, 7]. Причем такая схема в подавляющем большинстве случаев позволяет преодолеть резистентность *H. pylori* к

метронидазолу даже у тех пациентов, у которых обнаруживаются метронидазол-резистентные бактерии. Этот феномен метронидазола изучается.

Вместе с тем уникальные свойства метронидазола в отношении бактерий *H. pylori* послужили основанием для поиска и создания новых препаратов из группы нитроимидазолов, которые могли бы обладать не только высокой антихеликобактерной активностью, но и сохраненной чувствительностью к ним у хеликобактерий. Существует несколько поколений нитроимидазолов: метронидазол, тинидазол, ниморазол, секнидазол и орнидазол. Каждое новое поколение препаратов данной группы усовершенствовано в отношении их противомикробной активности.

Фармацевтической компанией «Милли Хелскер Лимитед» предложен препарат из группы нитроимидазолов — орнидазол под коммерческим названием «Мератин», который относится к производным нитроимидазолов нового поколения. Его особенностью, наряду с высокой антихеликобактерной эффективностью, является торможение возникновения резистентности у бактерий за счет накопления активного радикала хлора, который проникает в бактериальную клетку путем пассивного транспорта.

Главными предпосылками для применения орнидазола в качестве антихеликобактерного средства послужили: небольшая степень связывания с белками плазмы, что способствует уменьшению количества побочных действий; продолжительность максимального действия; отсутствие перекрестной чувствительности с метронидазолом.

Цель исследования — оценка антихеликобактерной эффективности орнидазола в отношении *H. pylori*, выделенных от пациентов с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, в сравнении ее с таковой у метронидазола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 30 пациентов (18 мужчин, 12 женщин) с пептическими язвами желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, которые в течение предыдущих 2 месяцев не принимали антибактериальных препаратов по какому-либо поводу. При видеоскопии верхних отделов пищеварительного канала получены биоптаты слизистой оболочки желудка (2 биоптата из антрального отдела и 1 — из пилорического), которые изучались на наличие

H. pylori микробиологическим методом с определением чувствительности и резистентности бактерий *H. pylori* к орнидазолу и метронидазолу.

Для выделения чистой культуры *H. pylori* биоптат из антрального отдела и тела желудка помещали в ручной гомогенизатор с 1,0—1,5 мл стерильного физиологического раствора и проводили гомогенизацию. Полученный гомогенат засеивали на 2 чашки Петри со специальной селективной средой «Агар Пилори», производства фирмы «bioMerieux» (Франция). Посевы помещали в бокс с микроаэрофильной средой и проводили инкубацию при t 37°C в течение 48—72 ч. *H. pylori* идентифицировали в полученной культуре при помощи микроскопии, уреазного теста.

Чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к орнидазолу и метронидазолу определяли путем повторного посева полученной культуры на жидкую среду «brain-heart infusion», производства фирмы «bioMerieux» (Франция), для накопления. Затем культуру высевали на чашки Петри со средой Колумбия той же фирмы. Чувствительность бактерий *H. pylori* к орнидазолу и метронидазолу определяли методом серийных разведений в агаре (концентрациями от 1000,0 до 0,5 мкг/мл), инкубировали в течение 48 ч, при t 37°C. При отсутствии роста бактерий устанавливали минимальную ингибирующую концентрацию для каждого из тестируемых препаратов. Минимальная ингибирующая концентрация для орнидазола составила 10 мкг/мл, для метронидазола — 12 мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В целях определения резистентности бактерий *H. pylori* исследовано 90 биоптатов от 30 больных с верифицированными пептическими язвами пилорического отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *H. pylori*. Посев материала проводили до назначения каких-либо антибактериальных препаратов.

Получены 30 штаммов *H. pylori*, у которых была определена чувствительность и резистентность к тестируемому препарату.

Устойчивые штаммы *H. pylori* к метронидазолу обнаружены в 17 (56%) случаях, к орнидазолу — в 5 (17%). Результаты представлены в таблице.

Как видно из таблицы, к орнидазолу были чувствительны 25 из 30 исследованных штаммов (83%),

Таблица. Резистентность штаммов *H. pylori* к исследуемым препаратам

Тестируемый антибиотик	Количество резистентных штаммов	
	абс.	%
Орнидазол	5	17
Метронидазол	17	56
Орнидазол + метронидазол	2	6,9
Общее количество резистентных штаммов	22	73,3

резистентність обнаружена у 5 (17%). Найбільше кількість устойчивих штаммов *H. pylori* виявлено к метронідазолу — 17 (56%). В 2 випадках наблюдалась сочетанная резистентність к обоим препаратам.

В результаті аналізу отриманих даних відмічено, що пацієнти, які мають штамп *H. pylori*, резистентний к метронідазолу, приймали раніше метронідазол або тинідазол по різних показаннях (інфекція мочевих шляхів і малого тазу, лямбліоз і т. д.).

В складі антихелікобактерної терапії метронідазол (трихопол) отримували 8 хворих. Резистентність к метронідазолу у штамів *H. pylori*, виділених від пацієнтів, які раніше не приймали, обнаружена в 6 випадках, що можна пояснити первинною резистентністю к метронідазолу у цих хворих.

Розвитку первинної резистентності сприяє широке використання в східній частині України вироблених нітроімідазолів не тільки для лікування хелікобактеріозу, але і інфекцій мочевиводячих шляхів, гінекологічних захворювань, паразитарних інвазій, що призводить к зниженню чутливості у *H. pylori* к цьому препарату.

Хворі, у яких виявлена резистентність штамів *H. pylori* к орнідазолу, раніше не при-

мали ні даний препарат, ні метронідазол. В цьому випадку для пояснення отриманих результатів потребує подальше дослідження.

Таким чином, дослідження показали, що орнідазол *in vitro* викликає інгібувальний вплив на бактерії *H. pylori*, виділені від пацієнтів з пептичними виразками шлунка і дванадцятипалої кишки в більшій мінімальній інгібувальній концентрації по порівнянню з метронідазолом. Слід відзначити, що стійкі штамми *H. pylori* к метронідазолу визначалися в 17 (56%) випадках, тоді як к орнідазолу — тільки в 5 (17%).

ВИВОДИ

1. Орнідазол має більш низьку інгібувальну концентрацію по порівнянню з метронідазолом (10 мкг/мл і 12 мкг/мл відповідно) в порівнянню бактерій *H. pylori*.

2. Бактерії *H. pylori* мають більш низьку (в 3 рази) резистентність к орнідазолу в порівнянню з метронідазолом.

3. Отримані результати дослідження свідчать про високу антихелікобактерну ефективність орнідазолу (*in vitro*), можуть слугувати основою для його включення в схеми ерадикаційної терапії хелікобактерасоційованих захворювань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я. Нужна ли антихеликобактерная терапия при хронических гастритах и пептических язвах // Сучасна гастроентерологія.— 2001.— № 3.— С. 9.
2. Бардахчян Э.А., Камнева Н.В., Харланова Н.Г., Ломов С.Ю. Современные аспекты лечения хеликобактериоза // Эксперим. и клин. гастроентерологія.— 2003.— № 2.— С. 22—28.
3. Щербина М.Б., Хасилев О.И. О влиянии предварительно проведенной кислотоснижающей терапии на частоту эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни // Лікарська справа.— 2004.— № 1.— С. 29—31.
4. Фадеенко Г.Д. Резистентность *Helicobacter pylori* к

антибактериальным препаратам: современное состояние проблемы // Укр. мед. часопис.— 1999.— № 5.— С. 33—37.

5. Кирина Н.В., Богдун Н.И., Буторов И.В. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Тер. архив.— 2004.— № 2, Т. 76.— С. 18—22.

6. Broutet N., Tchamgoue S., Pereira E. et al. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy — results of an individual data analysis of 2751 patients // *Alimentio Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 99—109.

7. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report 2-2000. Malfertheiner et al. In preparation. 4 p. // Сучасна гастроентерологія і гепатологія.— 2000.— № 1.— С. 70—71.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ОРНІДАЗОЛУ ЩОДО HELICOBACTER PYLORI, ВИДІЛЕНИХ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ЯКА РЕЦИДИВУВАЛА

Н.Т. Тутберідзе

Оцінено антихелікобактерну ефективність орнідазолу щодо *Helicobacter pylori*, виділених від пацієнтів з пептичною виразкою пилоричного відділу шлунку та дванадцятипалої кишки. Обстежено 30 пацієнтів (18 чоловіків, 12 жінок), у яких отримано 30 штамів *H. pylori*, у яких своєю чергою визначено чутливість та резистентність до орнідазолу і метронідазолу.

Орнідазол *in vitro* пригнічує бактерії *H. pylori*, виділених від пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, у нижчій мінімальній концентрації порівняно з метронідазолом. Стійкі штами *H. pylori* до метронідазолу виявлено у 17 (56%) випадках, тоді як до орнідазолу — тільки в 5 (17%), що може слугувати підставою для його включення до схем ерадикаційної терапії гелікобактерасоційованих захворювань.

**ORNIDASOL EFFECTIVENESS AS TO HELICOBACTER PYLORI,
ISOLATED IN PATIENTS WITH RECURRENT STOMACH
AND DUODENAL PEPTIC ULCER**

N.T. Tutberidze

The aim of the study was to assess antihelicobacter effectiveness of Ornidazol in eradication of *Helicobacter pylori*, isolated in patients with stomach (pyloric department) and duodenal peptic ulcer.

30 patients (18 men and 12 women) with stomach (pyloric department) and duodenal peptic ulcer were investigated, from whom 30 *H. pylori* strains were received, and sensitivity and resistance to ornidosol and metronidasol were determined.

The obtained results shoe that ornidosol *in vitro* inhibits *H.pylori* bacteria, isolated in patients with stomach (pyloric department) and duodenal peptic ulcer with less minimal inhibitory concentration in comparison with metronidasol. It should be noted that the presence of metronidasol-resistant *H.pylori* strains was reveled in 17 (56%) cases, while ornidosol-resistant — only in 5 (17%) cases, that can serve the basis for its inclusion in the treatment schemes for eradication of helicobacter-associated diseases.