

Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в рамках минимизации гепатотоксичного потенциала эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева, И. В. Маев, Л. Г. Бектемирова

На сегодняшний день эрадикационная терапия (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) рассматривается как основная тактика, позволяющая добиться разрешения воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), ассоциированных с инфицированием данным микроорганизмом [1, 2]. Учитывая этот факт, в последних национальных и зарубежных рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых постулируется, что ЭТ должна назначаться всем инфицированным пациентам [3–5]. Данный тренд актуализирует комплексное изучение безопасности ЭТ, один из важных аспектов которой — потенциальная гепатотоксичность антибактериальных препаратов, входящих в состав схем лечения [6].

Антибактериальные препараты в настоящий момент рассматриваются как довольно распространенная причина лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП) [7, 8]. Показана четкая корреляция последних с высокими дозами, длительностью лечения, а также полипрагмазией (в том числе и количеством антибиотиков в схеме терапии) [9, 10]. В рамках ЭТ эти вопросы особенно актуальны, так как все регламентированные консенсусными документами схемы состоят минимум из двух антибактериальных препаратов [4, 5, 11]. Более того, в настоящий момент мы наблюдаем реализацию тренда на пролонгацию стандартных курсов ЭТ с 10 до 14 дней, что также рекомендовано как национальным, так и зарубежными профессиональными медицинскими сообществами [12].

Классическая тройная ЭТ, состоящая из ингибитора протонной помпы (ИПП), амоксициллина и кларитромицина, на текущий момент остается одной из самых назначаемых схем как в мире, так и в России [11, 13]. Вместе с тем достоверных статистических данных, позволяющих объективизировать частоту клинически релевантных ЛИПП на фоне применения этого протокола ЭТ, не получено [6]. В крупных исследованиях типа «случай-контроль», проведенных в Европе, была продемонстрирована тенденция к увеличению риска тяжелых ЛИПП при применении как амоксициллина (отношение шансов (ОШ) 1,69, 95% ДИ 0,72–3,98), так и кларитромицина (ОШ 6,1, 95% ДИ 0,8–45,9) [14, 15]. Однако в рутинной практике в большинстве случаев гепатотоксичное действие этих препаратов проявляется субклиническим транзиторным повышением уровня печеночных трансаминаз [16, 17].

В настоящее время нет объективных данных об эффективности применения препаратов гепатопротекторного действия в рамках минимизации токсичного действия ЭТ в отношении печени. Вместе с тем известно, что пенициллины и макролиды реализуют свой гепатотоксичный потенциал преимущественно через холестатический механизм [17, 18]. В частности, недавнее экспериментальное исследование показало, что в основе гепатотоксичного действия кларитромицина лежит индукция митохондриальной дисфункции, а также ингибирование транспортеров желчных кислот [18]. Учитывая этот факт, представляется целесообразным изучение эффективности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в рамках снижения гепатотоксичного потенциала классической тройной схемы ЭТ.

Целью данного исследования было оценить эффективность УДХК в рамках минимизации гепатотоксичного действия классической тройной схемы ЭТ.

Материалы и методы исследования

Согласно протоколу, в проспективное сравнительное исследование с рандомизацией в параллельные группы было включено 45 *H. pylori*-инфицированных пациентов.

Критерии включения: амбулаторные пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет; подтверждение инфицированности *H. pylori* валидированными методами; подписанное информированное согласие. Критерии исключения/невключения: беременные или кормящие женщины; заранее известные аллергические реакции на компоненты ЭТ; прием в течение 4 недель до включения в исследование ИПП/антибактериальных средств/препаратов висмута; наличие сопутствующей патологии печени; наличие выраженных соматических или психических расстройств; сочетанный прием гепатотоксичных препаратов; неявка на контрольный визит.

В процессе рандомизации пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от назначаемой терапии:

- группа I (n = 23): классическая тройная схема ЭТ (эзомепразол – 20 мг × 2 раза в сутки, амоксициллин – 1000 мг × 2 раза в сутки, кларитромицин – 500 мг × 2 раза в сутки) в течение 14 дней;
- группа II (n = 22): классическая тройная схема ЭТ (эзомепразол – 20 мг × 2 раза в сутки, амоксициллин – 1000 мг × 2 раза в сутки, кларитромицин – 500 мг × 2 раза в сутки) в течение 14 дней + УДХК (Урсофальк) 13–15

мг/кг в 2–3 приема в течение 28 дней.

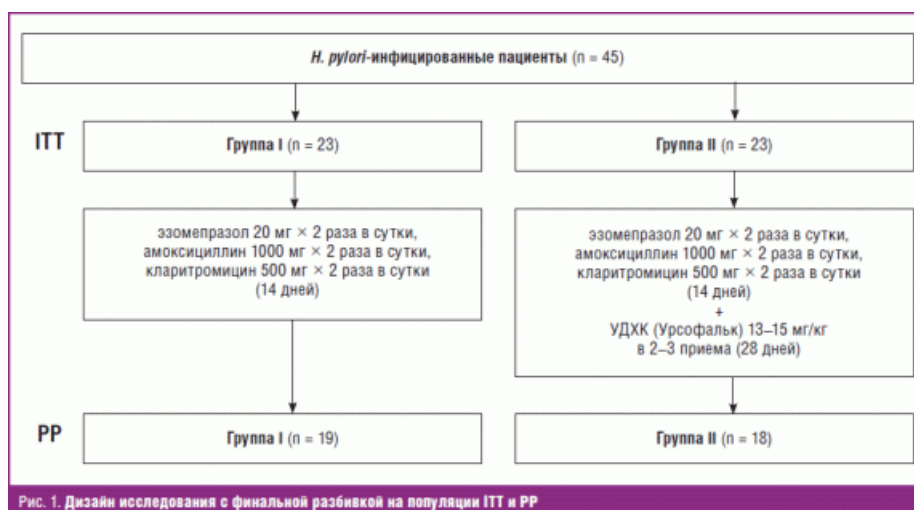
Верификация инфицированности *H. pylori* проводилась с помощью быстрого уреазного теста биоптата или C^{13} -уреазного дыхательного теста. Контроль эффективности ЭТ выполнялся при помощи дыхательного теста не ранее чем через 4 недели после завершения курса ЭТ.

У всех пациентов трижды (до лечения, на 14-е и на 28-е сутки) брали биохимический анализ крови для изучения уровней печеночно-специфических ферментов как маркеров гепатотоксичности. Оценивались показатели цитолитического и холестатического синдрома с определением уровней сывороточных печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина (ОБ).

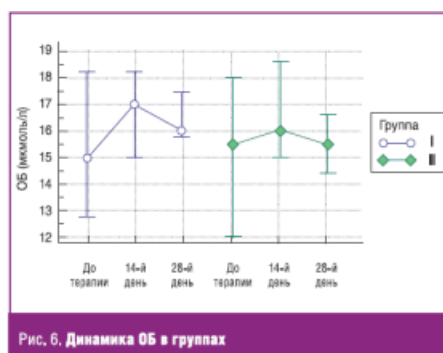
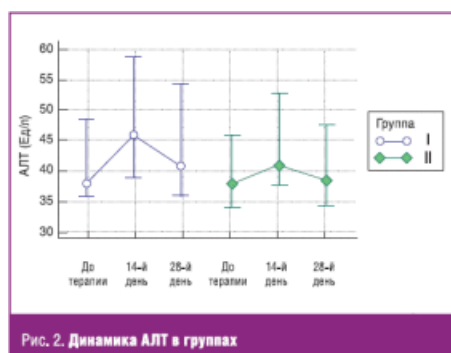
Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 14.8.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Количественные данные представлены в виде медианы и 95% ДИ. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно протоколу из 45 пациентов (популяция «intention-to-treat», ИТТ) финальную выборку составили 37 больных (популяция «per-protocol», РР). В процессе исследования 8 пациентов были исключены в связи с неявкой на контрольное обследование (рис. 1). Таким образом, группа I представлена 19 пациентами (11 мужчин, 8 женщин, средний возраст – 42,0 [95% ДИ 33,0–56,6] года), а группа II – 18 больными (9 мужчин, 9 женщин, средний возраст – 39,5 [95% ДИ 27,9–52,2] лет). Обе группы достоверно не различались по полу ($p = 0,6432$) и возрасту ($p = 0,4294$).



Эффективность ЭТ в выборке РР, а также частота побочных явлений в обеих группах достоверно не отличались. При оценке динамики биохимических маркеров до и после проведения ЭТ была отмечена тенденция к увеличению оцениваемых печеночно-специфических показателей в обеих группах к окончанию ЭТ, однако более выраженная у пациентов, получавших классическую тройную терапию, по сравнению с группой, дополнительно принимавшей УДХК (рис. 2–6). Несмотря на данную негативную тенденцию, стоит отметить, что медианы анализируемых лабораторных показателей оставались в пределах референсного интервала в обеих группах в течение всего периода наблюдения (до лечения, на 14-е сутки, на 28-е сутки). Достоверные различия между группами в динамике регресса маркеров холестатического синдрома были достигнуты на 21-е сутки. Так, уровень ГГТП в группе I был статистически выше (75,0 [95% ДИ 67,34–86,36] Ед/л), чем в группе II (65,5 [95% ДИ 55,98–73,60] Ед/л, $p = 0,0449$), аналогично уровень ЩФ в группе I был значимо выше (118,0 [95% ДИ 111,78–124,09] Ед/л), чем в группе II (110,5 [95% ДИ 105,00–113,80] Ед/л, $p = 0,0056$). При этом достоверные различия по показателю ЩФ отмечались между группами уже к концу ЭТ (120,0 [95% ДИ 118,12–129,21] против 112,0 [95% ДИ 103,39–119,60] Ед/л, $p = 0,0101$).



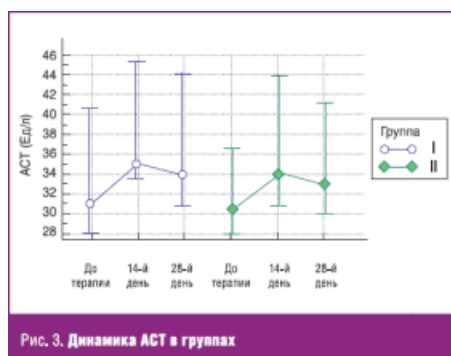


Рис. 3. Динамика АСТ в группах

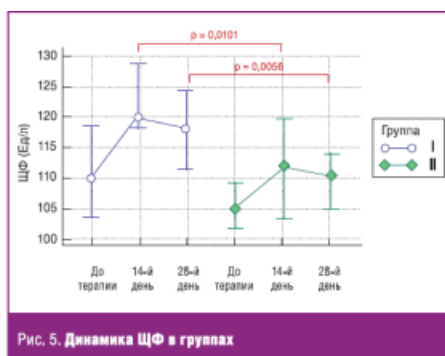


Рис. 5. Динамика ЩФ в группах

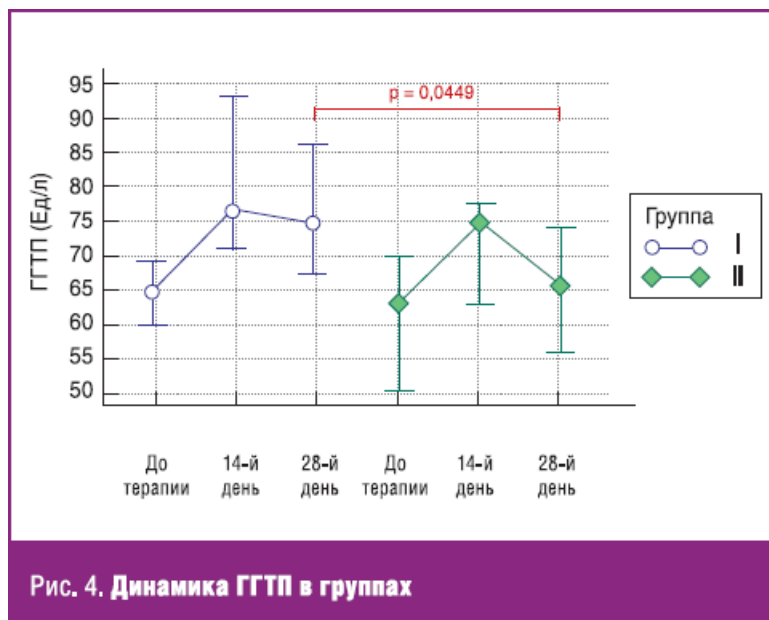


Рис. 4. Динамика ГГТП в группах

Таким образом, согласно результатам настоящего исследования, применение УДХК (Урсофальк) оправдано для минимизации гепатотоксичности антибактериальных препаратов, входящих в состав схем ЭТ. Эффективность препарата в данном случае особенно наглядно иллюстрируется регрессом маркеров холестатического поражения печени. Основным механизмом действия УДХК является способность замещать эндогенные токсичные гидрофобные желчные кислоты на нетоксичные гидрофильные [19, 20]. Это особенно актуально при ЛИПП, когда на фоне внутрипеченочного холестаза сохранение токсичных фракций желчных кислот индуцирует поражение клеток с развитием гепатита. Стоит отметить, что ранее эффективность УДХК в рамках профилактики и лечения ЛИПП была продемонстрирована на популяциях пациентов, принимавших противотуберкулезные антибактериальные препараты, метотрексат, а также статины [21–24].

В настоящем исследовании в качестве препарата УДХК нами был использован Урсофальк, который является референтным препаратом урсодезоксихолевой кислоты в Евросоюзе и в Российской Федерации. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, была продемонстрирована на популяциях пациентов с первичным билиарным холангитом, а также билиарным сладжем [25, 26].

В дальнейшем для увеличения статистической мощности исследования планируется подключение дополнительных клинических центров в рамках единого протокола исследования, что позволит расширить выборку пациентов и повысить репрезентативность результатов.

Заключение

Таким образом, наличие выявленного гепатотоксичного влияния препаратов ЭТ у части пациентов не повлияло на продолжительность курса лечения. Однако для исключения более значимых ЛИПП рекомендовано проводить мониторинг биохимических показателей в процессе ЭТ. Использование УДХК параллельно курсу ЭТ с последующей пролонгацией способствует снижению гепатотоксичного потенциала антибактериальных препаратов и регрессу маркеров холестатического синдрома.

Литература

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y., El-Omar E. M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. 2015; 64 (9): 1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.

2. Lee Y. C., Chen T. H., Chiu H. M., Shun C. T., Chiang H., Liu T. Y., Wu M. S., Lin J. T. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention // *Gut*. 2013; 62: 676–682. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240.
3. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Баранская Е. К., Абдулхаков Р. А., Алексеева О. П., Алексеенко С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Клярская И. Л., Корочанская Н. В., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Ткачев А. В., Хлынов И. Б., Цуканов В. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28 (1): 55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Gisbert J. P., Kuipers E. J., Axon A. T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D. Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E. M. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut*. 2017; 66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. Chey W. D., Leontiadis G. I., Howden C. W., Moss S. F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection // *Am J Gastroenterol*. 2017; 112 (2): 212–239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563.
6. Андреев Д. Н., Маев И. В., Самсонов А. А., Лобанова Е. Г., Парцвания-Виноградова Е. В. Безопасность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных // *Фарматека*. 2017; 13: 71–79.
7. Kullak-Ublick G. A., Andrade R. J., Merz M., End P., Benesic A., Gerbes A. L., Aithal G. P. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment // *Gut*. 2017; 66 (6): 1154–1164.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury // *J Hepatol*. 2019; 70 (6): 1222–1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
9. Andrade R. J., Camargo R., Lucena M. I., González-Grande R. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity // *Expert Opin Drug Saf*. 2004; 3 (4): 329–344.
10. Andrade R. J., Tulkens P. M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care // *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66 (7): 1431–1446.
11. Goderska K., Agudo Pena S., Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics // *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; 102 (1): 1–7.
12. Bjorkman D. J., Steenblik M. Best Practice Recommendations for Diagnosis and Management of *Helicobacter pylori*-Synthesizing the Guidelines // *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017; 15 (4): 648–659. DOI: 10.1007/s11938-017-0157-8.
13. Маев И. В., Андреев Д. Н., Самсонов А. А., Велиев А. М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 4 (140): 103–110.
14. De Abajo F. J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L. A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study // *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 (1): 71–80.
15. Donati M., Motola D., Leone R., Moretti U., Stoppa G. et al. Liver Injury due to Amoxicillin vs. Amoxicillin/Clavulanate: A Subgroup Analysis of a Drug-Induced Liver Injury Case-Control Study in Italy // *J Hepatol Gastroint Dis*. 2017; 3: 143. DOI: 10.4172/2475-3181.1000143.
16. Westphal J. F., Vetter D., Brogard J. M. Hepatic side-effects of antibiotics // *J Antimicrob Chemother*. 1994; 33 (3): 387–401.
17. Leitner J. M., Graninger W., Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical // *Infection*. 2010; 38 (1): 3–11. DOI: 10.1007/s15010-009-9179-z.
18. Woodhead J. L., Yang K., Oldach D., MacLauchlin C., Fernandes P., Watkins P. B., Siler S. Q., Howell B. A. Analyzing the Mechanisms Behind Macrolide Antibiotic-Induced Liver Injury Using Quantitative Systems Toxicology Modeling // *Pharm Res*. 2019; 36 (3): 48. DOI: 10.1007/s11095-019-2582-y.
19. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited // *Hepatology*. 2002; 36 (3): 525–531.
20. Ishizaki K., Imada T., Tsurufuji M. Hepatoprotective bile acid, ursodeoxycholic acid (UDCA) Property and difference as bile acids // *Hepatol Res*. 2005; 33 (2): 174–177.
21. Uraz S., Tahan V., Aygun C., Eren F., Unluguzel G., Yuksel M., Senturk O., Avsar E., Haklar G., Celikel C., Hulagu S., Tozun N. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity // *Dig Dis Sci*. 2008; 53 (4): 1071–1077.
22. Lang S., Rostig S., Schiff H. Ursodeoxycholic acid (UDCA) reverses hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections // *European Respiratory Journal*. 2018; 52: Suppl. 62, PA524.
23. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В., Невзорова В. А., Резник И. И. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность лечения статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; (10) 2: 147–152.
24. Yi-Shin Huang. The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)63727-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)63727-4/pdf).
25. Хлынов И. Б., Чикунова М. В. Первичный билиарный цирроз: критерии диагностики и собственный опыт терапии // *Врач*. 2015; 1: 44–46.
26. Хлынов И. Б., Акименко Р. И., Гурикова И. А., Лосева М. Э., Марченко О. Г. Билиарный сладж: опыт терапии в

Д. Н. Андреев¹, кандидат медицинских наук

И. В. Маев, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Д. Т. Дичева, кандидат медицинских наук

Л. Г. Бектемирова

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.78.94.009

Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в рамках минимизации гепатотоксичного потенциала эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*/ Д. Н. Андреев, И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Л. Г. Бектемирова

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2020; Номера страниц в выпуске: 51-55

Теги: хеликобактерная инфекция, антибактериальная терапия, тройная схема
