



Спорные вопросы эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты

С.Н. Бельдиев, к.м.н., И.В. Егорова, к.м.н.,
А.Г. Кононова, к.м.н., И.В. Медведева, к.м.н.,
Д.Ю. Платонов, д.м.н., С.В. Колбасников, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Алла Геннадьевна Кононова, allakononova@mail.ru

Для цитирования: Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Кононова А.Г. и др. Спорные вопросы эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 84–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-84-90

*Кларитромицин повышает плазменные концентрации прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), что может способствовать развитию кровотечений при его включении в схему эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, принимающих ПОАК. Существует мнение, что джозамицин оказывает минимальное влияние на систему цитохрома P-450 и метаболизм других препаратов в печени, в связи с чем может использоваться как более безопасная альтернатива кларитромицину при проведении антихеликобактерной терапии у пациентов, принимающих ПОАК. Обоснованно ли такое мнение?*

Ключевые слова: кларитромицин, джозамицин, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, лекарственные взаимодействия, ривароксабан, апиксабан, дабигатран

В статье «Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных пациентов терапевтического и кардиологического профиля», опубликованной в журнале «Эффективная фармакотерапия» за 2019 г. [1], отмечается, что макролидный антибиотик кларитромицин, широко используемый в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*, вступает в лекарственное взаимодействие с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) ривароксабаном и дабигатраном. В результате «может

так случиться, что при эрадикации, направленной на снижение риска кровотечения, этот риск увеличится из-за лекарственных взаимодействий, в которые вступит кларитромицин» [1]. Поэтому вместо последнего в алгоритм лечения пациента, уже получающего антикоагулянты, предлагается включать джозамицин как антибиотик с минимальным риском развития лекарственных взаимодействий [1].

Абзац, содержащий данные положения, не подкреплен библиогра-

фическими ссылками. При этом в следующем абзаце сообщается, что «джозамицин характеризуется минимальным влиянием на систему цитохрома P-450 и метаболизм других препаратов в печени» [1], а в конце абзаца даны ссылки на семь библиографических источников, в пяти из которых имеются сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина. Рассмотрим, насколько обоснованы приведенные положения.

Влияние кларитромицина на плазменные концентрации ПОАК

Напомним, что к ПОАК, зарегистрированным в России, помимо ривароксабана и дабигатрана, о которых говорится в указанной статье, относится и апиксабан [2]. Антикоагулянты данной группы именуются прямыми, поскольку в отличие от антагонистов витамина К (в частности, варфарина) оказывают антикоагулянтное воздействие, не угнетая синтез факторов свертывания крови, а напрямую ингибируя их активность. При этом ривароксабан и апиксабан являются ингибиторами фактора Ха, а дабигатран – ингибитором фактора IIa (тромбина)



[2]. Ривароксабан и аписабан метаболизируются и выводятся из организма преимущественно при участии изофермента цитохрома P-450 CYP3A4 и транспортного белка P-гликопротеина (P-gp) [3]. В метаболизме дабигатрана ферменты системы цитохрома P-450 не задействованы, поэтому основная роль в выведении дабигатрана из организма отводится транспортному белку P-gp [3]. Кларитромицин является ингибитором CYP3A4 и P-gp, вследствие чего при его совместном применении с ПАОК концентрации последних в плазме крови повышаются, что сопровождается усилением антикоагулянтного эффекта [3]. К настоящему времени опубликованы результаты четырех фармакокинетических исследований, в которых сравнивали изменение показателя AUC (area under curve – площадь под кривой «концентрация – время») при совместном использовании ривароксабана, аписабана и дабигатрана с кларитромицином и без кларитромицина [4–7]. Во всех четырех исследованиях участвовали здоровые добровольцы. Кларитромицин назначали в дозе 500 мг два раза в день [4–7], то есть в дозе, рекомендованной экспертами для эрадикации *H. pylori* [8, 9]. В одном исследовании кларитромицин вызывал увеличение AUC ривароксабана в среднем в 1,54 раза [4]. В другом исследовании AUC дабигатрана увеличивалась при совместном приеме с кларитромицином в среднем в 1,49 раза [5]. В перекрестном исследовании, позволившем напрямую сравнить влияние кларитромицина на плазменные концентрации обоих препаратов, выявлены более выраженные изменения: AUC ривароксабана возросла в среднем в 1,94 раза, а AUC дабигатрана – в два раза [6]. В единственном исследовании с аписабаном его AUC при совместном использовании с кларитромицином увеличилась в среднем в 1,6 раза [7].

Таким образом, при совместном применении с кларитромицином в дозе 500 мг два раза в день плазменные концентрации ПАОК способны возрастать в 1,5–2 раза по сравнению с исходным уровнем. Следовательно, приведенное в об-

суждаемой статье предположение о возможном увеличении риска кровотечений в период совместного приема ПАОК и кларитромицина вполне согласуется с данными литературы.

Лекарственные взаимодействия джозамицина

Как уже отмечалось, в статье даны ссылки на пять библиографических источников, содержащих сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина. Хронологически наиболее ранним из этих источников является опубликованная в 1992 г. обзорная статья итальянских исследователей P. Periti и соавт. «Pharmacokinetic drug interactions of macrolides» («Фармакокинетические лекарственные взаимодействия макролидов») [10]. В статье приведена классификация, в которой макролидные антибиотики разделены на три группы в зависимости от способности подавлять активность системы цитохрома P-450. В первую группу входят troleandomycin (здесь и далее оставлены не переведенными на русский язык международные непатентованные названия макролидов, препараты которых отсутствуют в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации (<https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>, дата обращения 07.12.2019)) и эритромицин, при биотрансформации которых образуются нитрозоалкановые соединения, прочно связывающиеся с системой цитохрома P-450 и тем самым значительно замедляющие метаболизм других лекарственных средств. Препараты второй группы характеризуются значительно меньшей способностью образовывать нитрозоалкановые соединения и, как указано в статье, редко вступают в лекарственные взаимодействия (в оригинале: rarely produce drug interactions) [10]. К данной группе итальянские исследователи относят джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, miocamycin и flurithromycin. В третью группу включены макролиды, не инактивирующие цитохром P-450 и не способные, по мнению авторов статьи, влиять на фармакокинетику других лекарственных средств: азитро-

мицин, спирамицин, dirithromycin и rokitamycin [10].

В разделе статьи, посвященном джозамицину, приводятся сведения из 14 работ 1980–1990 гг., в которых оценивали влияние джозамицина на сывороточные концентрации и/или период полувыведения теофиллина, карбамазепина и циклоспоринона [10]. На основании этих данных сделан вывод о том, что взаимодействие джозамицина с теофиллином, по видимому, клинически незначимо, по крайней мере у взрослых, в то время как взаимодействие джозамицина с карбамазепином и циклоспорином более выражено, в связи с чем необходимо тщательно мониторировать содержание двух последних препаратов в крови в случае приема с джозамицином [10]. В разделе, посвященном кларитромицину, проанализировано пять работ 1988–1990 гг. и сделан вывод о необходимости соблюдать осторожность при назначении кларитромицина совместно с теофиллином или карбамазепином [10].

Таким образом, сведения, приведенные в статье P. Periti и соавт. (1992), могут рассматриваться как свидетельство того, что джозамицин – антибиотик с минимальным риском развития лекарственных взаимодействий. Однако эти сведения не могут служить аргументом в пользу замены кларитромицина джозамицином в целях снижения риска лекарственных взаимодействий, поскольку из статьи следует, что оба макролида практически не отличаются друг от друга в данном отношении.

Второй библиографический источник – изданная в 1998 г. отечественная монография «Макролиды в современной клинической практике» [11]. В подразделе «Джосамицин» указано следующее: «Джосамицин в более слабой степени, чем эритромицин и кларитромицин, ингибирует микросомальную систему цитохрома P-450. Он не вызывает клинически значимых изменений концентрации теофиллина в крови при одновременном назначении. В то же время при сочетании с карбамазепином или циклоспорином возможно значительное замедление их элиминации, что требует тщательного мониторирования

гастроэнтерология



сывороточных концентраций данных препаратов» [11]. Прочитрованные положения подкреплены в тексте монографии только одной ссылкой – на статью Р. Periti и соавт. (1992).

Как видим, сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина, приведенные в отечественной монографии 1998 г., почти не отличаются от сведений, приведенных в статье 1992 г., если не считать некоторых искажений содержания оригинала. Как уже отмечалось, в статье Р. Periti и соавт. нет указаний на то, что джозамицин в более слабой степени, чем кларитромицин, ингибирует микросомальную систему цитохрома Р-450 [10]. Кроме того, в статье со ссылками на два итальянских исследования 1982 и 1989 гг. сообщается, что в отличие от взрослых у детей джозамицин увеличивает содержание теофиллина в крови [10], поэтому вывод о взаимодействии джозамицина с теофиллином сформулирован не так однозначно, как в отечественной монографии 1998 г. Третий библиографический источник – изданное в 2007 г. отечественное Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [12], в котором в разделе «Группа макролидов» (подраздел «Лекарственные взаимодействия») приведена классификация, заметно отличающаяся от классификации Р. Periti и соавт. «Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома Р-450 в печени. По степени выраженности сродства к указанному ферменту и, таким образом, вероятности лекарственных взаимодействий макролиды можно разделить на 3 группы: 1) наименьшее сродство (спирамицин, джозамицин, мидекамицин); 2) умеренная степень сродства (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин); 3) наиболее высокое сродство (эритромицин)» [12]. Как видим, джозамицин, который в классификации 1992 г. поименован в одной группе с кларитромицином, переместился в группу макролидов с наименьшей степенью сродства к цитохрому Р-450 и соответственно с наименьшим риском лекарственных взаимодействий. Вместе с джозамицином в эту же группу

попал мидекамицин. Напротив, азитромицин, который в классификации 1992 г. представлен в группе макролидов, не инактивирующих цитохром Р-450, в классификации 2007 г. значится в одной группе с кларитромицином. В отличие от Р. Periti и соавт. авторы отечественного руководства не приводят ссылок на конкретные работы, послужившие основанием для создания классификации. Лишь во введении к руководству сказано, что при его подготовке использованы «авторитетные российские и зарубежные издания». Далее представлен перечень нескольких изданий 2004–2005 гг., завершающийся словами «и др.» [12]. В результате остается неясным, из каких именно изданий заимствована классификация макролидов и на основе каких исследований она разработана.

Примечательно, что в предыдущем издании отечественного Практического руководства по антиинфекционной химиотерапии (2002) в разделе «Группа макролидов» (подраздел «Лекарственные взаимодействия») нет соответствующей классификации, но указано следующее: «Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома Р-450 в печени. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин» [13].

В тексте руководства 2002 г. также нет библиографических ссылок, и размещенный в разделе «Введение» перечень «авторитетных российских и зарубежных изданий» 1999–2002 гг., использованных при подготовке руководства, завершается словами «и др.» [13].

Таким образом, опираясь на отечественное руководство 2002 г., можно утверждать, что по риску лекарственных взаимодействий джозамицин уступает только кларитромицину и эритромицину, опережая в этом отношении рокситромицин, азитромицин и спирамицин. Вместе с тем, используя руководство 2007 г., можно «обоснованно» говорить и о джозамицине (а также о спирамицине и мидекамицине) как о макроли-

дах с минимальным риском лекарственных взаимодействий.

Четвертый библиографический источник – опубликованная в 2016 г. статья «Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы КАЙДЗЕН» [14]. В статье сообщается, что по сравнению с кларитромицином «джозамицин имеет меньшую аффинность к изоферменту CYP3A4 печени, вследствие чего риск взаимодействия с другими лекарственными препаратами невысок» [14]. Абзац, содержащий данное утверждение, завершается ссылкой на пять статей, и в одной из них, опубликованной в 2014 г., содержится аналогичное утверждение: «Джозамицин имеет меньшую аффинность к CYP3A4, ввиду чего риск формирования лекарственных взаимодействий у него меньше, чем у кларитромицина» [15].

В свою очередь статья 2014 г. содержит ссылки на два библиографических источника, одним из которых является отечественное Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии 2007 г. [12], другим – статья, подготовленная исследователями из Австрии и опубликованная в 2004 г. в журнале *Antibiotika Monitor* [16]. Статья 2004 г. посвящена сравнению джозамицина с другими макролидами. В разделе *Interaktionen* («Взаимодействия») со ссылками на исследования, результаты которых опубликованы в 1982–1992 гг., сообщается о взаимодействиях джозамицина с теофиллином и циклоспорином [16]. Кроме того, указано на необходимость соблюдать осторожность при совместном использовании джозамицина с препаратами эрготамина и антигистаминными препаратами, содержащими астемизол или терфенадин. Правда, подчеркивается, что по состоянию на 2004 г. астемизол в Австрии уже не зарегистрирован, а терфенадин недоступен [16]. Указаний на то, что джозамицин обладает меньшей аффинностью к CYP3A4 и/или меньшим риском лекарственных взаимодействий, нет ни в данном разделе, ни в остальной части статьи [16].



Таким образом, приведенное в статье 2016 г. утверждение («джозамицин имеет меньшую аффинность к изоферменту CYP3A4 печени, вследствие чего риск взаимодействия с другими лекарственными препаратами невысок» [14]) основано не на результатах соответствующих исследований, а на классификации макролидов из отечественного руководства 2007 г. [12]. Как уже отмечалось, данная классификация не имеет определенного источника происхождения и не согласуется со сведениями о джозамицине, приведенными в предыдущем издании руководства [13].

Пятый библиографический источник, на который дана ссылка в материалах симпозиума (анализируемая статья «Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных пациентов терапевтического и кардиологического профиля»), – инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Вильпрафен Солютаб (джозамицин 1000 мг в форме диспергируемых таблеток; владелец регистрационного удостоверения «Астеллас Фарма Юроп Б.В.») [17]. Из раздела инструкции «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» следует, что джозамицин может повышать плазменные концентрации и/или усиливать токсические эффекты ксантинов (теофиллина), циклоспорина, дигоксина, алкалоидов спорыньи, а также антигистаминных препаратов, содержащих терфенадин или астемизол [17]. Такой краткий перечень вполне согласуется с представлением о джозамицине как антибиотике с минимальным риском развития лекарственных взаимодействий, тем более что еще в 2002 г. антигистаминные препараты, содержащие терфенадин и астемизол, исключены из числа зарегистрированных в России [18].

Вместе с тем нельзя не учитывать, что инструкции к зарубежным препаратам джозамицина содержат более широкий перечень лекарственных взаимодействий. Так, согласно инструкции к зарегистрированному во Франции препарату Josacine (джозамицин 1000 мг в форме диспергируемых таблеток; владе-

лец регистрационного удостоверения Astellas Pharma), джозамицин способен повышать плазменные концентрации и/или усиливать токсические эффекты ивабрадина, эбастина, эрготамина, бромокриптина, каберголина, такролимуса, карбамазепина, циклоспорина, антагонистов витамина К, силденафила и теофиллина (аминофиллина), а также ряда других лекарственных средств, препараты которых в настоящее время не зарегистрированы в России (dihydroergotamine, cisapride, pimozone, colchicine, lisuride, pergolide, triazolam, halofantrine, disopyramide) [19].

На наш взгляд, особого внимания заслуживает отсутствие в отечественной инструкции упоминания о взаимодействии джозамицина с ивабрадином [17], в то время как во французской инструкции подчеркивается, что их совместный прием противопоказан [19]. Ивабрадин, замедляющий ритм сердца за счет ингибирования I_f-каналов синусового узла, разработан французской фармацевтической компанией Servier и с 2005 г. одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) для лечения стабильной стенокардии [20]. Как следует из документа, размещенного на сайте EMA в ноябре 2005 г., ивабрадин метаболизируется в организме человека при участии только CYP3A4. При этом в фармакокинетических исследованиях установлено, что кетоконазол в дозе 200 мг один раз в день и джозамицин в дозе 1 г два раза в день повышают плазменные концентрации ивабрадина в среднем в семь-восемь раз [21]. Примечательно, что и кетоконазол, и джозамицин охарактеризованы экспертами EMA как potent inhibitors of CYP3A4, то есть мощные (сильные) ингибиторы CYP3A4 [21].

В ноябре 2005 г. ивабрадин под торговым названием Кораксан зарегистрирован в России [22]. В отечественной инструкции к препарату в разделе, посвященном лекарственным взаимодействиям, отмечается следующее: «Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами

изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон, противопоказано. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (по 1 г 2 раза в сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7–8 раз» [23].

В исследованиях *in vitro*, проводимых после 2005 г., продемонстрировано, что ивабрадин является субстратом не только изофермента CYP3A4, но и транспортного белка P-gp [24]. Поскольку джозамицин, как и klarитромицин, ингибирует и CYP3A4, и P-gp [25], в настоящее время предполагается, что многократное повышение концентрации ивабрадина в плазме крови при совместном применении с джозамицином обусловлено влиянием последнего как на CYP3A4, так и на P-gp [26]. Как бы то ни было, результаты фармакокинетических исследований с ивабрадином дают основание предполагать, что джозамицин в дозе 1 г два раза в день (в дозе, рекомендованной для эрадикации *H. pylori* [8]) сопоставим с кетоконазолом в дозе 200 мг один раз в день по степени влияния на плазменные концентрации лекарственных средств, являющихся субстратами CYP3A4 и/или P-gp.

Предполагаемое влияние джозамицина на плазменные концентрации ПОАК

При поиске в базах данных PubMed, Google Scholar, ClinicalTrials.gov и e-library.ru нам не удалось обнаружить сведений о фармакокинетических исследованиях, в которых бы изучали влияние джозамицина на плазменные концентрации ПОАК. В то же время в ходе поиска были найдены публикации с результатами трех исследований, в которых оценивали изменение плазменных концентраций ривароксабана, апиксабана и дабигатрана при их совместном применении с кетоконазолом [4, 27, 28]. Во всех трех ис-

гастроэнтерология



следованиях, как и в исследованиях с кларитромицином, участвовали здоровые добровольцы. В исследовании с ривароксабаном кетоконазол в дозе 200 мг один раз в день повышал AUC ривароксабана в среднем в 1,82 раза (на 82%), а в дозе 400 мг один раз в день – в 2,58 раза (на 158%) [4]. Примечательно, что доза кетоконазола 200 мг один раз в день по сравнению с дозой 400 мг один раз в день оказывала на среднюю плазменную концентрацию дабигатрана примерно вдвое меньшее влияние (прирост AUC на 82% и на 158% соответственно: соотношение 0,52 (82/158)). В исследованиях с апиксабаном и дабигатраном дозу кетоконазола 200 мг один раз в день не изучали, а доза 400 мг один раз в день увеличивала AUC апиксабана в 1,99 раза (на 99%) [27] и AUC дабигатрана – в 2,53 раза (на 153%) [28]. Исходя из показателя 0,52, полученного в исследовании с ривароксабаном, можно предположить, что кетоконазол в дозе 200 мг один раз в день способен повышать AUC апиксабана в среднем на 51% ($99\% \times 0,52$) и AUC дабигатрана – в среднем на 80% ($153\% \times 0,52$), то есть соответственно в 1,51 и в 1,8 раза по сравнению с исходным уровнем. Учитывая результаты фармакокинетических исследований с ивабрадином, можно предположить, что джозамицин в дозе 1 г два раза в день может повышать AUC ривароксабана, апиксабана и дабигатрана примерно в такой же степени (в среднем в 1,5–1,8 раза) и, следовательно, практически не отличается от кларитромицина по влиянию на плазменные концентрации ПОАК.

Разумеется, эта гипотеза требует проверки в фармакокинетических исследованиях. Однако такой же проверки требует и альтернативная гипотеза, согласно которой пациентам, получающим ПОАК, целесообразно вместо кларитромицина назначать джозамицин как антибиотик с якобы минимальным риском развития лекарственных взаимодействий. Данные о том, что кларитромицин способен в 1,5–2 раза повышать AUC дабигатрана, в метаболизме которого изоферменты цитохрома P-450 не

участвуют, свидетельствуют том, что проблема лекарственных взаимодействий макролидов не может быть сведена исключительно к их влиянию на систему цитохрома P-450 и метаболизм других препаратов в печени. На наш взгляд, до получения результатов прямых сравнительных фармакокинетических исследований необходимо рассматривать кларитромицин и джозамицин как макролиды, обладающие примерно одинаковой способностью повышать плазменные концентрации ПОАК.

Практические рекомендации

Современные рекомендации по использованию ривароксабана, апиксабана и дабигатрана совместно с лекарственными средствами, влияющими на их плазменные концентрации, наиболее подробно и наглядно представлены в Практическом руководстве по применению ПОАК при фибрилляции предсердий (2018), подготовленном экспертами Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) [29]. В руководстве приведены таблицы, в которых обобщены сведения об установленном или предполагаемом влиянии различных лекарственных средств на AUC ривароксабана, апиксабана и дабигатрана. При этом для обозначения выраженности влияния того или иного лекарственного средства на плазменные концентрации ПОАК помимо средних количественных показателей, полученных в фармакокинетических исследованиях, использовано цветовое кодирование. Красный цвет указывает на то, что совместный прием данного лекарственного средства и ПОАК противопоказан/не рекомендован, а желтый цвет означает, что совместный прием лекарственного средства и ПОАК требует осторожности и учета факторов, увеличивающих риск развития кровотечений [29].

Сведения о влиянии кетоконазола на AUC ривароксабана, апиксабана и дабигатрана выделены в руководстве красным цветом, а сведения о влиянии кларитромицина – желтым [29]. Это говорит о том, что совместный прием кетоконазола с лю-

бым из трех ПОАК противопоказан/не рекомендован, а совместный прием кларитромицина возможен, но с учетом факторов, увеличивающих риск развития кровотечений. Согласно руководству, к числу таких факторов относятся:

- ✓ возраст ≥ 75 лет;
- ✓ масса тела ≤ 60 кг;
- ✓ нарушение функции почек;
- ✓ сопутствующая терапия антитромбоцитарными средствами, нестероидными противовоспалительными средствами, кортикостероидами для системного применения или другими антикоагулянтами;
- ✓ желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- ✓ недавно выполненная операция на «критическом» органе (головной или спинной мозг, глаз);
- ✓ синдром старческой астении/риск падений (в оригинале: frailty/falls risk);
- ✓ состояние после кровотечения (в оригинале: st.p. bleeding – status post bleeding) или состояния, указывающие на предрасположенность к развитию кровотечения (анемия, тромбоцитопения);
- ✓ сопутствующий прием амиодарона и/или некоторых других лекарственных средств, которые могут повышать, но в меньшей степени, чем кетоконазол, плазменные концентрации ПОАК [29].

Как следует из руководства, в отсутствие перечисленных факторов совместный прием кларитромицина с ривароксабаном, апиксабаном или дабигатраном вполне допустим. При этом на усмотрение врача доза ПОАК может оставаться стандартной, а может быть снижена [29]. Вместе с тем при наличии хотя бы одного из перечисленных факторов целесообразно либо отказаться от назначения кларитромицина, заменив его антимикробным препаратом, не влияющим или незначительно влияющим на плазменные концентрации ПОАК, либо в отсутствие альтернативы кларитромицину использовать в период совместного применения не стандартную, а сниженную дозу ПОАК. Под стандартными и сниженными в руководстве подразумеваются следующие дозы ПОАК: ривароксабан – 20 и 15 мг один раз в день, апиксабан – 5



и 2,5 мг два раза в день, дабигатран – 150 и 110 мг два раза в день соответственно [29]. При этом эксперты EHRA подчеркивают, что снижение дозы ПАОК в связи с повышенным риском кровотечений предусмотрено только в инструкции к дабигатрану, тогда как для ривароксабана и апиксабана такое снижение дозы является назначением off label [29].

С нашей точки зрения, последнее обстоятельство – не единственное, которое необходимо учитывать при использовании приведенных рекомендаций в повседневной практике. Дело в том, что в руководстве 2018 г. не нашли отражения опубликованные в 2017 г. результаты уже упомянутого перекрестного исследования, в котором кларитромицин продемонстрировал способность повышать AUC ривароксабана и дабигатрана в среднем в 1,94 и два раза соответственно [6]. Данные показатели так же высоки, как и приведенный в руководстве показатель двукратного прироста AUC апиксабана под влиянием кетоконазола, а совместное применение апиксабана и кетоконазола, по мнению экспертов EHRA, противопоказано [29]. Кроме того, не исключено, что даже эти показатели недооценивают возможное влияние кларитромицина на плазменные концентрации ПАОК, поскольку получены в исследовании с участием здоровых добровольцев. В исследовании с эритромицином, в котором участвовали испытуемые не только

с нормальной, но и нарушенной функцией почек, влияние эритромицина на экспозицию ривароксабана значительно увеличивалось по мере снижения функции почек [30]. Предполагается, что выявленная закономерность характерна и для взаимодействия других ингибиторов СYP3A4 и P-gp с любым из трех ПАОК. У значительной части пациентов, принимающих ПАОК, функция почек нарушена. Поэтому в повседневной практике у таких больных можно ожидать более существенного прироста плазменных концентраций ривароксабана, апиксабана и дабигатрана, чем у здоровых добровольцев [31].

Наконец, нельзя не учитывать, что рекомендации экспертов EHRA по коррекции доз ПАОК не соответствуют опубликованным к настоящему времени результатам фармакокинетических исследований. Наиболее выраженное снижение дозы рекомендовано экспертами для апиксабана (с 5 до 2,5 мг два раза в день – в два раза) [29], в то время как в фармакокинетическом исследовании кларитромицин повышал AUC апиксабана не в два, а в 1,6 раза [7]. Вместе с тем для ривароксабана и дабигатрана рекомендовано снижение доз всего на 25 (с 20 до 15 мг один раз в день) и 27% (с 150 до 110 мг два раза в день) соответственно [29]. В фармакокинетических исследованиях кларитромицин повышал плазменные концентрации ривароксабана и дабигатрана в зна-

чительно большей степени – на 54–94 (в 1,54–1,94 раза) и 49–100% (в 1,49–2 раза) соответственно [4–6]. Учитывая изложенное, наиболее приемлемым для повседневной практики представляется отказ от совместного применения ПАОК и кларитромицина с заменой последнего антимикробными средствами, не влияющими или незначительно влияющими на плазменные концентрации ПАОК. Поскольку до получения результатов фармакокинетических исследований джозамицин не может претендовать на роль одного из таких средств, для эрадикации *H. pylori* у пациентов, принимающих ПАОК, предпочтительно использовать схемы лечения, в состав которых не входят ни кларитромицин, ни джозамицин. Например, может использоваться квадротерапия: ингибитор протонной помпы (ИПП) + тетрациклин + метронидазол + висмута трикалия дицитрат. По данным российской части Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori*, в отечественной практике эта схема используется редко (0,5–7,8% больных) в связи с доступностью тетрациклина только в дозе 100 мг при необходимой суточной дозе 2000 мг [32]. Однако следует учитывать, что ее эффективность существенно выше таковой стандартной тройной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин), особенно в популяции с высокой распространенностью штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину [32]. ●

Литература

1. Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных пациентов терапевтического и кардиологического профиля // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 88–96.
2. Шубик Ю.В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. 2014. № 75. С. 50–75.
3. Herink M.C., Zhuo Y.F., Williams C.D., DeLoughery T.G. Clinical management of pharmacokinetic drug interactions with direct oral anticoagulants (DOACs) // Drugs. 2019. Vol. 79. № 15. P. 1625–1634.
4. Mueck W., Kubitz D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 76. № 3. P. 455–466.
5. Delavenne X., Ollier E., Basset T. et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 76. № 1. P. 107–113.
6. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A. et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin // J. Thromb. Haemost. 2017. Vol. 15. № 2. P. 273–283.
7. Garonzik S., Byon W., Myers E. et al. The effects of clarithromycin on the pharmacokinetics of apixaban in healthy volunteers: a single-sequence crossover study // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2019. [Epub ahead of print].
8. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (138). С. 3–21.
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латына Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter*

гастродуоденальная



- pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.
10. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides // Clin. Pharmacokinet. 1992. Vol. 23. № 2. P. 106–131.
 11. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.
 12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
 13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.
 14. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы «КАЙДЗЕН» // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 15. С. 12–23.
 15. Маев И.В., Кучерявый А.Ю., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии // Лечащий врач. 2014. № 4. С. 73–79.
 16. Georgopoulos A, Vuxbaum A. Josamycin – das bessere Makrolid? // Antibiotika Monitor. 2004. Vol. 4. P. 1–22.
 17. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Вильпрафен® Солютаб // <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 07.12.2019.
 18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники. Письмо от 21 августа 2002 г. № 291-22/125 «О приостановлении сертификации, реализации и применения препаратов, содержащих астемизол и терфенадин».
 19. Josacine (josamycin) 1000 mg, comprimé dispersible. Resume des caracteristiques du produit // <http://document-rcp.vidal.fr/49/41c0bdfd20ef46938609278cb0929949.pdf>.
 20. Marquis-Gravel G, Tardif J.C. Ivabradine: the evidence of its therapeutic impact in angina // Core Evid. 2008. Vol. 3. № 1. P. 1–12.
 21. European Medicines Agency. Procoralan (ivabradine): EPAR – Scientific Discussion // https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/procoralan-epar-scientific-discussion_en.pdf.
 22. Кораксан (ивабрадин) – новый препарат для лечения стабильной стенокардии // Клиническая фармакология и терапия. 2006. № 1. С. 80.
 23. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан // <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 07.12.2019.
 24. Young G.T, Emery E.C., Mooney E.R. et al. Inflammatory and neuropathic pain are rapidly suppressed by peripheral block of hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated ion channels // Pain. 2014. Vol. 155. № 9. P. 1708–1719.
 25. Zhou S.F, Xue C.C., Yu X.Q. et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring // Ther. Drug Monit. 2007. Vol. 29. № 6. P. 687–710.
 26. Yu J, Zhou Z., Tay-Sontheimer J. et al. Risk of clinically relevant pharmacokinetic-based drug-drug interactions with drugs approved by the U.S. Food and Drug Administration between 2013 and 2016 // Drug. Metab. Dispos. 2018. Vol. 46. № 6. P. 835–845.
 27. Frost C.E., Byon W., Song Y. et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor // Br. J. Clin. Pharmacol. 2015. Vol. 79. № 5. P. 838–846.
 28. Boehringer Ingelheim. Clinical study synopsis for public disclosure. BI trial No.: 1160.101 // https://trials.boehringer-ingelheim.com/public/trial_results_documents/1160/1160.101_U09-1350-01.pdf.
 29. Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 16. P. 1330–1393.
 30. Moore K.T, Vaidyanathan S, Natarajan J. et al. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function // J. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 54. № 12. P. 1407–1420.
 31. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. № 5. С. 716–724.
 32. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 2. С. 8–24.

Controversial Issues of *Helicobacter pylori* Eradication in Patients Taking Direct Oral Anticoagulants

S.N. Beldiev, PhD, I.V. Yegorova, PhD, A.G. Kononova, PhD, I.V. Medvedeva, PhD, D.Yu. Platonov, MD, PhD, S.V. Kolbasnikov, MD, PhD, Prof.

Tver State Medical University

Contact person: Alla G. Kononova, allakononova@mail.ru

Clarithromycin increases plasma concentrations of direct oral anticoagulants (DOAC), which can contribute to the development of bleeding when clarithromycin is included in Helicobacter pylori eradication regimen in patients taking DOAC. There is an opinion that josamycin has a minimal effect on cytochrome P-450 system and metabolism of other drugs in the liver, and therefore josamycin can be used as a safer alternative to clarithromycin for anti-Helicobacter therapy in patients taking DOAC. The paper discusses the validity of this opinion.

Key words: clarithromycin, josamycin, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, drug interactions, rivaroxaban, apixaban, dabigatran