

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬТЕРНАТИВНОЇ СХЕМИ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З *HELICOBACTER PYLORI*

Г.Д. Фадеєнко, К.О. Просоленко, А.М. Черняк

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

Ключові слова: *H. pylori*, гострий та хронічний гастрит, виразка, ерадикація, азитроміцин.

Доведено, що важливим агресивним фактором впливу на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки є мікроорганізм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1, 10]. Уперше це довели в 1983 р. австралійські науковці В. Marshall та J. Warren, які за величезний вклад у науку, пов'язаний з дослідженням *H. pylori*, отримали Нобелівську премію. Відтоді почалася так звана ера *H. pylori* у гастроентерології, яка характеризується величезною кількістю досліджень на цю тему. Роботи останніх років свідчать, що хронічна інфекція *H. pylori* є однією з найпоширеніших у людини, а частота виявлення становить приблизно 50% популяції у розвинутих країнах та до 90% у країнах, що розвиваються [5, 9]. За більше як двадцяти років встановлено, що *H. pylori* є етіопатогенетичним чинником таких поширених хвороб, як гострий та хронічний гастрит (тип В), пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, деякі види пухлин шлунка (МАLT-лімфома, аденокарцинома), функціональна диспепсія [8]. На сьогодні доведено участь цього мікроорганізму в етіопатогенезі таких позашлункових захворювань, як ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, залізодефіцитна анемія та інші [6].

Ерадикація *H. pylori* сприяє повній або частковій регенерації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та усуненню позашлункових виявів інфекції [2, 10]. Ерадикаційну терапію включено до міжнародних стандартів лікування *H. pylori*-асоційованих захворювань гастродуоденальної зони. Вперше міжнародні рекомендації стосовно діагностики та лікування інфекції *H. pylori* було затверджено в 1996 році у м. Маастрихт, Нідерланди. 2000 року прийнято Другий маастрихтський консенсус. Всесвітньо визнаними на сьогодні є рекомендації «Маастрихт III», затвержені у м. Флоренція (Італія) у 2005 році. Однак вивчення нових схем антигелікобактерної терапії не припиняється, тому що *H. pylori* має виражену

здатність до мутацій та вироблення резистентності до антибактеріальних препаратів [4, 7]. Наприклад, резистентність до метронідазолу в країнах СНД, зокрема і в Україні, перевищує 40% бар'єр, що робить дуже проблематичним його використання у схемах ерадикації [2, 4]. Таким чином, питання ефективності ерадикаційної терапії були й залишаються одними з головних для ведення таких пацієнтів. Згідно з рекомендаціями «Маастрихт III», хоча перевага віддається двотижневим схемам, використання тижневої ерадикації є припустимим, якщо високоякісними локальними дослідженнями продемонстровано їхню високу ефективність та рентабельність.

Терапія першої лінії: один з інгібіторів протонної помпи (ІПП — омепразол, лансопразол, пантопразол, езомепразол або рабепразол) + кларитроміцин + амоксицилін (або метронідазол) у стандартних дозах. Ця схема може використовуватися, якщо резистентність найпоширеніших штамів *H. pylori* у певному регіоні до кларитроміцину не перевищує 10%, до метронідазолу — 40%. Також у разі резистентності найпоширеніших штамів *H. pylori* до кларитроміцину або гіперчутливості до амоксициліну чи кларитроміцину в цьому регіоні як терапію першої лінії можна використовувати квадротерапію: ІПП + тетрациклін + вісмут трикалію дicitрат у стандартних дозах та метронідазол 1500 мг/добу.

Як терапію другої лінії рекомендовано таку комбінацію препаратів: ІПП 2 рази на добу + тетрациклін + вісмут трикалію дicitрат у стандартних дозах + метронідазол 1500 мг/добу, а в разі її недоступності: ІПП 2 рази на добу + амоксицилін 2 г/добу + тетрациклін по 2 г/добу або ІПП 2 рази на добу + амоксицилін 2 г/добу + фуразолідон по 400 мг/добу.

Існують чіткі вимоги до ерадикаційної терапії. Вона повинна бути простою, економічно вигідною,

добре переноситись та найголовніше — давати високий (понад 80%) рівень вдалої ерадикації [5, 10]. У схемах антигелікобактерної терапії широко використовують макроліди, здебільшого кларитроміцин. Однак цей високоефективний препарат коштує дуже дорого. За даними деяких дослідників, альтернативою кларитроміцину може бути перший макролід із підгрупи азолідів — азитроміцин. Азитроміцин є антибіотиком широкого спектра дії, в тому числі є активний до великого спектра грамнегативних мікроорганізмів, зокрема до *H. pylori* [3]. Серед позитивних властивостей препарату — тривалий період напіввиведення та повільне виділення з тканин, що дає змогу використовувати його раз на добу. Також, що важливо, азитроміцин високоефективний щодо *H. pylori*. Його МПК₉₀ становить лише 0,5 мг/л, а відсоток штамів *H. pylori* у популяції, що є резистентними до препарату, є низьким — 3,7%.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 32 пацієнти, які проходили лікування у відділенні захворювань печінки та ШКТ Інституту терапії імені Л.Т. Малої АМН України і дали письмову згоду на участь у дослідженні.

У всіх пацієнтів діагностовано хронічний гастрит, асоційований з *H. pylori*. Первинну діагностику гелікобактеріозу та контроль ерадикації проводили шляхом визначення антигену *H. pylori* у калі за допомогою тест-системи фірми CerTest Biotec. S.L., виробництва Іспанії. Контроль ерадикації проводили через п'ять тижнів після останнього дня прийому антибактеріальних препаратів. Усім хворим було призначено дієтотерапію — стіл № 1 за Певзнером. Використана схема включала такі препарати: «Зомакс» (азитроміцин), представлений в Україні компанією «Мегаком» — по 1 г на добу протягом 3 днів, амоксицилін (амоксициліну тригідрат) по 1 г двічі на добу протягом тижня, «Опразол» (омепразол) також представлений компанією «Мегаком» — по 20 мг двічі на добу протягом тижня. Також протягом трьох днів до антигелікобактерної терапії пацієнти приймали «Опразол» по 20 мг двічі на добу. Після описаного лікування пацієнти вживали «Опразол» по 40 мг/добу протягом 2 тиж.

Пацієнтів обстежували як до, так і після лікування. Враховували дані об'єктивного дослідження, відеоезофагогастроуденоскопії (з прицільною біопсією та подальшим гістологічним дослідженням), діагностику *H. pylori*, внутрішньошлункову експресрН-метрію, клінічний та біохімічний аналізи крові, клінічний аналіз сечі й копрограму. Серед хворих було 16 чоловіків та 16 жінок. Вік хворих від 22 до 61 років, середній — (44,9 ± 12,1) року. Середня тривалість захворювання становила (7,6 ± 1,7) року.

Ступінь симптомів оцінювали за шкалою Likert. Ознака (симптом) незначна — 1 бал, помірна — 2 бала, значна — 3 бала.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакетів комп'ютерних програм Excel 2003 (Microsoft), Statistica 6.0. (StatSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Під час первинного огляду всі пацієнти скаржилися на біль різноманітної інтенсивності у надчеревній ділянці, лівому підребер'ї, практично в усіх через 20—90 хв після їди. Значний біль зауважили (12,5 ± 5,8) % пацієнтів, помірний — (68,8 ± 8,2) %. Середній бал цього показника становив 1,8 балу (табл. 1 та 2).

У всіх хворих більшою чи меншою мірою були вияви шлункової диспепсії. Частіше зустрічалися нудота й тяжкість у шлунку — по (68,8 ± 8,2) %. Інтенсивність цих симптомів у середньому становила 1,8 балу.

Таблиця 1. Клінічні показники до та після лікування (n = 32), %

Симптом	До лікування	Після лікування
Біль у верхніх відділах живота	100	—
Біль у надчеревній ділянці під час пальпації	100	3,1 ± 3,1
Печія	56,3 ± 8,8	3,1 ± 3,1
Нудота	68,8 ± 8,2	3,1 ± 3,1
Відрижка	56,3 ± 8,8	13,3 ± 6,2
Тяжкість у шлунку	68,8 ± 8,2	3,1 ± 3,1
Блювання	13,3 ± 6,2	—
Порушення випорожнень	30,0 ± 8,4	21,9 ± 7,3
Слабкість, астенія	81,3 ± 6,9	43,3 ± 9,0

Таблиця 2. Оцінка симптомів захворювання до та після лікування (n = 32), середній бал

Симптом	До лікування	Після лікування
Біль у верхніх відділах живота	1,9	—
Біль у надчеревній ділянці під час пальпації	1,9	1
Печія	1,6	1
Нудота	1,8	1
Відрижка	1,8	1
Тяжкість у шлунку	1,8	1
Блювання	1,5	—
Порушення випорожнень	1,6	1,2
Слабкість, астенія	1,8	1,4

Печію було зафіксовано в $(56,3 \pm 8,8)$ %, при цьому інтенсивність цього симптому оцінювалася в середньому в 1,6 балу. Скарги на блювання виявлено в $(13,3 \pm 6,2)$ %, середній бал — 1,5. Відрижка непокоїла $(56,3 \pm 8,8)$ % хворих, інтенсивність цього симптому оцінювали в середньому в 1,8 балу. Порушення випорожнень у вигляді закрепів виявлялися у $(30,0 \pm 8,4)$ %, середній бал інтенсивності — 1,6.

Частими були вияви астеноневротичного синдрому: на слабкість та астенію скаржилися $(81,3 \pm 6,9)$ % пацієнтів, середній бал інтенсивності дорівнював 1,8.

Відеоезофагогастроуденоскопія у всіх пацієнтів виявляла ознаки катарального або атрофічного гастриту, в більшості випадків зміни локалізувалися в антральному відділі шлунка. Діагноз хронічного був верифікований за допомогою гістологічного дослідження.

Під час проведення інтрагастральної експресрН-метрії у $(50,0 \pm 8,8)$ % хворих зафіксовано гіперацидність й у такої ж кількості пацієнтів — нормоацидність.

Показники клінічних аналізів крові, сечі, калу, біохімічного аналізу крові не вказували на порушення ні до, ні після лікування.

Динаміка клінічних симптомів була позитивною у всіх хворих, симптоми або зникали, або зменшувалися їхня інтенсивність (див. табл. 1 і 2). Біль зникав у середньому на 4—5-й день лікування. На момент другого дослідження після терапії не було жодного пацієнта, у якого б виявлявся больовий синдром. При глибокій пальпації живота в одного пацієнта була незначна болючість живота в пілородуоденальній зоні. Після лікування простежувалася значна позитивна динаміка виявів диспепсичного синдрому. Печія, тяжкість у животі та нудота

практично зникли зовсім. Відрижка повітрям залишалася у $(13,3 \pm 6,2)$ %, закреп — у $(21,9 \pm 7,3)$ %. У цій ситуації пацієнтів закреп непокоїв протягом кількох років. Симптоми астенії залишалися в $(43,3 \pm 9,0)$ % випадків. Після чого пацієнтів додатково консультував психотерапевт.

Усім пацієнтам проводили контрольне визначення антигену *H. pylori* у калі. У 87,5% пацієнтів ерадикація було успішною. Переносність лікування також була доброю, лише в одного пацієнта на шостий день прийому на тілі виникли поодинокі елементи висипки, які швидко зникли після прийому антигістамінних препаратів. У цього ж пацієнта вже після завершення курсу виникли явища орофарингеального кандидозу. Хворому призначено антимикотичні препарати: ністатин та натаміцин. Усім пацієнтам, у яких ерадикація не була успішною, призначали резервну схему антигелікобактерної терапії згідно з рекомендаціями консенсусу «Маастрихт III».

ВИСНОВКИ

1. Схема потрійної антигелікобактерної терапії у складі: «Зомакс» (азитроміцин) по 1 г на добу протягом 3 днів, амоксицилін (амоксициліну тригідрат) по 1 г двічі на добу протягом тижня, «Опразол» (омепразол) по 20 мг двічі на добу протягом тижня є високоефективною — ерадикація становила 87,5%.

2. Добра переносність, висока ефективність й незначна вартість цієї схеми дає змогу рекомендувати її як терапію першої лінії для широкого використання у пацієнтів із захворюваннями, асоційованими з *H. pylori*.

3. «Зомакс» (азитроміцин) у разі триденної схеми використання засвідчив високу ефективність як препарат, що може слугувати альтернативою кларитроміцину з тижневим прийомом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бабак О.Я., Фагеєнко Г.Д.* Порівняльна ефективність потрійних схем антигелікобактерної терапії у хворих з виразкою дванадцятипалої кишки, асоційованою з резистентними штамми *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія.— 2002.— № 1 (17).— С. 39—41.

2. *Бабак О.Я.* Частота рецидивів дуоденальних язв, асоційованих з резистентними штаммами *H. pylori* после ерадикаційної терапії // *Врачеб. практик.*— 2002.— № 3.— С. 7—10.

3. *Буторов И.В., Осояну Ю.П., Буторов С.И.* Клиническая эффективность антигелікобактерной терапии язвенной болезни азитромицином и амоксициллином в условиях дневного стационара // Сучасна гастроентерологія.— 2005.— № 4 (24).— С. 58—62.

4. *Вдовиченко В.І., Демидова А.А.* Динаміка резистентності штамів *Helicobacter pylori* до антибіотиків та ефективність лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерологія.— 2006.— № 4 (30).— С. 55—59.

5. Современные подходы к лечению больных язвенной болезнью. Применение «β-клатинола» в схемах антигелікобактерной терапии / Н.В. Харченко, Е.В. Родонезская, Д.В. Токар и др. // Сучасна гастроентерологія.— 2007.— № 2 (34).— С. 69—74.

6. *Хомерики Н.М.* Маастрихт-2 и Маастрихт-3: что нужно знать практическому врачу // *Фарматека.*— 2007.— № 6.— С. 35—38.

7. *De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al.* Claritromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori* // *Ann. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 144, N 2.— P. 94—100.

8. *Goh R-L.* Management strategies for treatment failures // *H. pylori resistance and management strategies.*— World Congress of Gastroenterology.— Montreal, 2005.

9. *Leodolter A., Megraud F.* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Current opinion in gastroenterology.*— 2001.— Vol 17, suppl. 1.— P. S19—S23.

10. *Megraud F.* Management of *Helicobacter pylori* infection // *Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection.* 13 United European Gastroenterology Week.— Copenhagen, 2005.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ СХЕМЫ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С HELICOBACTER PYLORI

Г.Д. Фадеенко, К.А. Просоленко, А.Н. Черняк

В статье представлен собственный опыт использования альтернативной схемы антихеликобактерной терапии у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. Схема в составе опразола, амоксицилина (недельный прием) и «Зомакса» (трехдневный прием) является высокоэффективной — эффективность 87,5%.

THE EXPERIENCE OF APPLICATION OF ALTERNATIVE SCHEME OF ANTIHELICOBACTER THERAPY IN PATIENTS WITH THE CHRONIC GASTRITIS ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI

G.D. Fadeenko, K.O. Prosolenko, A.M. Chernyak

The article presents own experience of the use of the alternative scheme of antihelicobacter therapy in patients with the chronic gastritis associated with *H. pylori*. The scheme including oprozol, amoxicillin (administration during one week) and Zomax (three days administration) proves to be highly effective with the efficiency of 87.5%.