



Л.М. Мосійчук, І.В. Кушніренко

ДУ «Інститут гастроентерології АМН України»,
Дніпропетровськ

Аспекти медикаментозної терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, асоційованої з *Helicobacter pylori*

Ключові слова

Діагностика, лікування, *Helicobacter pylori*, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.

Чи є проблемою на сьогодні визначення тактики лікування гастроентерологічної патології, асоційованої з *Helicobacter pylori*? Відповідь на це запитання: так. Безумовним проривом у гастроентерологічній практиці є виявлення патогенного впливу цієї бактерії на перебіг цілої низки хвороб верхнього відділу травного каналу. На сьогодні відомо, що у значній кількості людей наявна інфекція *Helicobacter pylori*, у 15–20 % інфікованих виникає пептична виразка, менш ніж у 1 % розвивається рак шлунка. Таке поширення інфекції й зумовило потребу в чіткому визначенні показань до ерадикаційної терапії. За принципами доказової медицини у міжнародних рекомендаціях Маастрихтського консенсусу III визначено стани, за яких потрібно проводити ерадикаційну терапію. До них належать за класом рекомендацій А: диспепсія, виразка дванадцятипалої кишки і/або шлунка, MALT-лімфома, тривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів, бажання хворих. За класом рекомендацій В: атрофічний гастрит, стан після резекції раку шлунка, наявність у пацієнта родичів 1-го ступеня, хворих на рак шлунка, а також запланована тривала терапія інгібіторами протонної помпи (ІПП) [6].

А втім, як сьогодні показують дослідження, не всі практичні лікарі дотримуються єдиної думки щодо її проведення. До такого висновку дійшли дослідники Туреччини, Італії, Кореї [7, 12, 14]. Немає визначеності щодо патогенезу, діагностики та лікування здебільшого у лікарів загальної

практики. Такі дані представлено J. Huang зі співавторами на підставі вивчення ставлення до цієї проблеми лікарів загальної практики у 29 країнах [10]. Окрім того, дослідження засвідчили, що кількість лікарів загальної практики, які б скерували пацієнта до гастроентеролога у разі виявлення *Helicobacter pylori*, коливається від 25,0 до 36,0 %, а у Туреччині цей показник становить 51,4 % [7, 12, 14]. Усе викладене вище свідчить про потребу у висвітленні інформації про особливості діагностики та лікування інфекції *Helicobacter pylori* для лікарів загальної практики.

За даними тих самих досліджень, однією із проблем є визначення способу діагностики інфекції. Так, 15,6 % із 92 опитаних лікарів Туреччини не вважають за потрібне встановлювати її наявність, а прагнуть призначати лікування на підставі симптомів функціональної диспепсії або виразкового дефекту, виявленого під час ендоскопічного дослідження. У пошуках інфекції лікарі найчастіше (44,1 %) надають перевагу неінвазивному уреазному дихальному тесту, що відповідає міжнародним рекомендаціям, а найменший відсоток займає серологічна діагностика [7, 14]. За даними італійських дослідників, 55,0 % лікарів із 100 опитуваних надали перевагу гастроскопії із біопсією у якості первинної діагностики Нр інфекції [12]. У країнах, що розвиваються, більшість лікарів надали перевагу серологічній та гістологічній верифікації наявності бактерії — 43,0 і 32,0 % відповідно [11].

Контроль ефективності лікування не є стовідсотковим. Так, кількість лікарів загальної практики, які завжди перевіряють ефективність терапії, в європейських країнах становить 84,4 %, а за даними опитування лікарів у країнах, що розвиваються, цей показник становить 57,0 % [11]. Низький рівень контролю ефективності ерадикації є загрозою не тільки щодо погіршення ефективності лікування, а й виникнення у подальшому резистентних штамів бактерії. Проблема подолання резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків останнім часом постає особливо гостро.

Пороговий рівень резистентності у регіоні, за якого препарат не може бути рекомендований для застосування у схемах ерадикаційної терапії, становить 20,0 % для кларитроміцину та 40,0 % для метронідазолу [6]. Для подолання резистентності дослідники пропонують: збільшення доз антибіотиків, зокрема метронідазолу, застосування чотириккомпонентних схем із трьома антибіотиками або з двома антибіотиками та препаратом вісмуту, ступеневу терапію. Увагу привертають дані щодо ступеневої терапії. Так, італійський вчений D. Vaiga зі співавт. спостерігав підвищення ефективності ступеневої терапії за наявності резистентних до кларитроміцину штамів, які виявили у 12,5 % обстежених [13]. Безумовно, ідеальним є проведення ерадикаційної терапії із урахуванням індивідуальної чутливості виділених штамів до антибіотиків, але вивчення рівня резистентності потребує ретельного та складного мікробіологічного дослідження і є високозатратним. Вітчизняних даних щодо рівня резистентності на сьогодні небагато, а орієнтовні свідчать про високий рівень резистентності штамів до метронідазолу (> 40 %), оскільки цей препарат широко застосовували у недавньому минулому для лікування іншої патології. Тому використання ерадикаційних схем із цим антибіотиком значно обмежене у нашому регіоні. Подовження терапії до 10–14 діб дає змогу збільшити ефективність ерадикаційних схем на 12 % [6]. У роботах вчених нашого інституту доведено ефективність визначення терміну ерадикаційної терапії залежно від ступеня контамінації слизової оболонки *Helicobacter pylori*, яка становила до 10 діб при II ступені обсіменіння та 14 діб — при III [5].

Як терапію першої лінії цільно використовувати схеми, засновані на подвійній дозі ІПП та комбінації амоксициліну і кларитроміцину. Переважна кількість лікарів загальної практики також надає перевагу цій схемі: 61 % у країнах, що розвиваються, 88,0 % — у Кореї та 91,7 % — у Туреччині.

За висновками D.Y. Graham, A. Shiotani, на підставі вивчення низки досліджень у різних країнах, кількість пацієнтів у яких була не нижчою за 100, у разі застосування потрібної терапії з амоксициліном та кларитроміцином протягом 7 діб рівень ерадикації становить майже 80,0 % у Сполучених Штатах, Європі, Японії, Кореї тощо, що не є достатнім для ефективного лікування. Автори пропонують збільшувати дози антибіотиків і/або подовжити терапію до 14 діб для збільшення ефективності лікування [9].

Однією з умов високого рівня ерадикації є застосування ефективного кислотосупресивного препарату для досягнення рівня рН у шлунку не нижче 4,0 протягом не менше 21 год. Усім цим вимогам відповідають ІПП, які є обов'язковим компонентом антигелікобактерної терапії як засоби, що найефективніше пригнічують секрецію хлористоводневої кислоти та мають самостійний антигелікобактерний ефект. На сьогодні ІПП лансопразол є найдоступнішим за ціною серед препаратів, прийнятних за ефективністю і рівнем безпечності. Його розробили у 1992 р. в Японії. Сьогодні лансопразол має широке застосування у всіх країнах. Перевагою препарату є його кислотозалежний ефект: за нижчого значення рН швидше і повніше активуються молекули лансопразолу, а за рівня рН, що не перевищує 4,0, активується не більше 50,0 % молекул. Притаманні лансопразолу фармакологічні властивості надають йому низку переваг перед омепразолом. Це більша кількість ділянок зв'язування препарату в парієтальній клітині (4 проти 2), ліпші ліпофільність, біодоступність, тобто потрібно менше часу для досягнення максимальної концентрації, з чим пов'язане швидше досягнення антисекреторного ефекту [2]. У дозах 15 і 30 мг рівень рН починає зростати вже через 1–2 і 2–3 год відповідно, а секреція знижується на 80–97 %. Активність Н⁺/К⁺-АТФази відновлюється з напівперіодом 30–48 год [3].

Мета дослідження — визначення ефективності ерадикації у пацієнтів з гастроентерологічною патологією в разі застосування потрібної схеми.

Матеріали та методи

Обстежено 57 пацієнтів, які лікувалися у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки ДУ «Інститут гастроентерології АМН України» з приводу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Середній вік пацієнтів становив (45,6 ± 3,4) року, серед них було 29 жінок (50,9 %).

За результатами ендоскопічного обстеження пацієнтів розподілено на дві групи: 1-шу склали

46 (80,7 %) пацієнтів із ендоскопічно негативною ГЕРХ, 2-гу — 11 (19,3 %) хворих на ерозивну ГЕРХ. Критерієм уведення в дослідження була наявність інфекції *Helicobacter pylori*.

Схема ерадикаційної терапії передбачала призначення лансопрозолу («Лансопрол», Nobel) по 30 мг двічі на добу за 1 год до їди, амоксициліну по 1 г двічі на добу та кларитроміцину («Клабел», Nobel) по 0,5 г двічі на добу протягом 10 діб. Зручна форма випуску «Лансопролу» (капсули по 15 та 30 мг) дає змогу здійснити диференційований підхід до лікування залежно від ступеня ураження стравоходу. Після ерадикації пацієнти 1-ї групи отримували по 15 мг «Лансопролу» на добу, 2-ї — по 30 мг. Препарат приймали вранці за 1 год до їди протягом 3 тиж.

Усім пацієнтам проведено ендоскопічні дослідження (езофагогастроудоденоскопію) за загальноприйнятною методикою. Для стандартизації результатів ендоскопічного дослідження використовували «Минимальную стандартную терминологию в эндоскопии пищеварительной системы», рекомендовану для використання Всесвітньою організацією ендоскопії травної системи [4]. Ступінь езофагіту визначали за Лос-Анджелеською класифікацією [8]. Гастробіопсію проводили перед курсом лікування, матеріал брали зі слизової оболонки тіла та антрального відділу шлунка. У цитологічному матеріалі визначали наявність і ступінь гелікобактерного обсіменіння шлунка [1].

Кислототворну функцію шлунка досліджували за допомогою комп'ютерної системи рН-метрії «АГ-1Д-01» за методикою В.М. Чорнобрового. Перед лікуванням проводили експрес рН-метрію, потім дистальний кінець електрода розташовували на рівні дистального відділу стравоходу для проведення багатогодинного рН-моніторингу. За результатами визначали відсоток часу з рівнем рН < 5. Якщо він перевищував 5 % тривалості моніторингу, встановлювали наявність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Ефективність ерадикації контролювали через 6 тиж після закінчення прийому антибіотиків та відміни ІПП протягом 2 тиж. У пацієнтів 1-ї групи ефективність визначали за допомогою ¹³C-сечовинного дихального тесту. У 2-й групі у зв'язку із потребою в ендоскопічному дослідженні для контролю загоєння ерозивних змін у стравоході проводили гастробіопсію зі швидким уреазним тестом для виявлення *Helicobacter pylori*.

Результати та обговорення

У всіх пацієнтів підтверджено діагноз гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Середній

Таблиця. Частота і характер диспепсичних симптомів у хворих до лікування (n = 57)

Симптом	Кількість хворих
Печія	35 (61,4 %)
1–2 рази на тиждень	14 (40,0 %)
понад 2 рази на тиждень	60,7 (60,0 %)
Відрижка	35 (61,4 %)
повітрям	31 (88,6 %)
повітрям із домішкою їжі	4 (11,4 %)
Нудота	30 (52,6 %)
пов'язана з їжею	17 (56,7 %)
не пов'язана з їжею	13 (43,3 %)
Сухість у роті	20 (35,1 %)
незначна	10 (50,0 %)
помірна	4 (20,0 %)
значна	6 (30,0 %)
Гіркота у роті	27 (47,4 %)
періодична	18 (66,7 %)
постійна	9 (33,3 %)
Здуття живота	38 (66,6 %)

відсоток часу із рівнем рН < 5 у дистальному відділі стравоходу становив $(9,3 \pm 1,4)$ %.

На періодичний біль ретростернальної локалізації скаржилися 22 (38,6 %) пацієнти, на тяжкість у надчеревній ділянці після їди — 42 (73,7 %). Аналіз диспепсичних виявів до лікування наведено у таблиці.

У пацієнтів із ерозивною ГЕРХ виявляли переважно езофагіт ступеня А — у 9 (15,8 %), ступеня В — у 2 (3,5 %).

За даними цитологічного дослідження, в усіх пацієнтів була інфекція *Helicobacter pylori*.

Після лікування спостерігалася позитивна динаміка з боку больового синдрому: ретростернальний біль куповано у 55 (96,5 %) пацієнтів. У 2 пацієнтів (3,5 %) інтенсивність його значно зменшилася. Їм продовжили обстеження для уточнення причин збереження болю.

Динаміку диспепсичних виявів після лікування наведено на рисунку.

У пацієнтів, у яких диспепсичні вияви зберігалися, інтенсивність та частота їх були значно меншими, ніж до лікування.

Слід зазначити, що динаміка зниження інтенсивності диспепсичних виявів у пацієнтів обох груп вірогідної різниці не мала. На печію через тиждень після закінчення курсу ерадикації на тлі прийому ІПП скаржилися 7 (15,2 %) пацієнтів із 1-ї групи, і їм було збільшено дозу «Лансопролу»

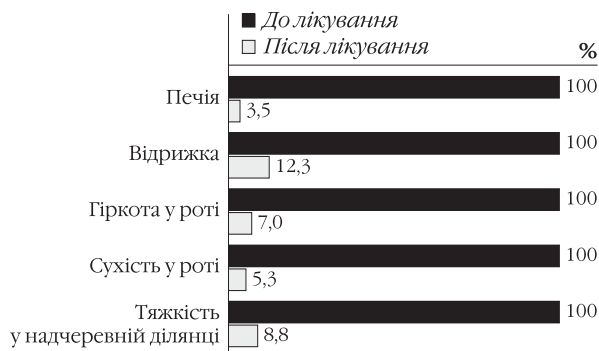


Рисунок. Диспепсичні вияви до та після лікування

до 30 мг/добу. Наприкінці лікування вони скарг на печію не мали. У 2 пацієнтів 2-ї групи (3,5 %) печія збереглася, але інтенсивність її була значно нижчою. Їм запропоновано продовжити прийом «Лансопролу» в стандартній дозі (30 мг/добу) з подальшим контролем.

У подальшому всім пацієнтам 1-ї групи запропоновано прийом «Лансопролу» в дозі 15 мг/добу в режимі терапії «за вимогою».

Результати ендоскопічного дослідження у пацієнтів 2-ї групи свідчать про позитивний ефект лікування, оскільки ерозивних змін у стравоході не виявлено.

Уреазний швидкий тест був негативний у 10 хворих з 2-ї групи, у 1 він розцінювався як «слабкопозитивний». За даними уреазного дихального тесту, негативний результат реєстрували у 45 хворих з 1-ї групи, у 1 пацієнта резуль-

тат був позитивним. У цілому ефективність ерадикаційної терапії становила 92,9 %, що є цілком задовільним.

Переносимість лікування пацієнтами була доброю. У 4 (7,0 %) на тлі антибіотикотерапії виникли диспепсичні вияви у вигляді нудоти, посилення гіркоти у роті, але це не стало приводом для відміни лікування.

Висновки

Аналіз літературних джерел свідчить про потребу в поширенні знань щодо етіології, діагностики та лікування ГЕРХ серед лікарів загальної практики.

Резистентність штамів *Helicobacter pylori* потребує моніторингу і визначення способів її подолання.

Застосування у комплексі ерадикаційної терапії препаратів «Лансопрол» та «Клабел» протягом 10 днів дозволяє досягти високого рівня ерадикації, який становить 92,9 %.

Пацієнтам з ендоскопічно негативною ГЕРХ доцільно починати терапію ІПП з призначення «Лансопролу» в дозі 15 мг/добу, а за потреби (недостатнє зменшення клінічної симптоматики) збільшувати дозу до 30 мг/добу.

Оригінальна форма дозування «Лансопролу» (15 та 30 мг) дає змогу диференційовано підходити до лікування пацієнтів із ГЕРХ, залежно від ступеня ураження стравоходу, а доза «Лансопролу» 15 мг/добу є зручною для підтримувальної терапії.

Список літератури

1. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков.— М.: Триада-Х, 1998.— 496 с.
2. Губергриц Н.Б. Сравнительное исследование клинической эффективности омепразола и лансопразола в лечении заболеланий, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / Н.Б. Губергриц, А.Н. Агибалов, Т.М. Белоконов // Здоров'я України.— 2004.— № 93.— Режим доступу до джерела: <http://www.health-ua.com/articles/682.html>.
3. Лопина О. Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2002.— № 2, т. 12.— С. 38—44.
4. Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы: пособие для врачей / Е.Д. Федоров, С.Ю. Орлов, П.Л. Чернякевич и др.— М.: ЗАО «Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2001.— 80 с.
5. Пат. 62791А UA, МПК6 А 61 К 31/00, А61 К 39/00. Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori* / Л.М. Мосійчук, Л.В. Демешкіна, Т.В. Бондаренко та ін.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут гастроентерології АМН України».— 2003054964.— заявл. 30.05.03.— опубл. 15.12.03, Бюл. № 12.
6. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al. // Gut.— 2007.— N 56.— P. 772—781.
7. Discrepancies between primary physician practice and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea / B.G. Kim, J.M. Kim, J.B. Jeong et al. // World J. Gastroenterol.— 2006.— N 12 (1).— P. 66—69.
8. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los-Angeles classification / L. Lundell, J. Dent, J. Bennett et al. // Gut.— 1999.— N 45 (2).— P. 172—180.
9. Graham D.Y. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections / D.Y. Graham, A. Shiotani // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.— 2008.— N 5.— P. 321—331.
10. Has education about *Helicobacter pylori* infection been effective? Worldwide survey of primary care physicians / J. Huang, S.K. Lam, P. Malfertheiner et al. // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2003.— N 18.— P. 512—520.
11. *Helicobacter pylori* infection: approach of primary care physicians in a developing country / S. Ahmed, M. Salih, W. Jafri et al. // BMC Gastroenterol.— 2009.— N 9 (1).— P. 23.
12. Management of *Helicobacter Pylori*-related gastrointestinal diseases by general practitioners in Italy / G. Maconi, C. Tosetti, G. Miroglio et al. // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1999.— N 13 (11).— P. 1499—1504.
13. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial / D. Vaira, A. Zullo, N. Vakil et al. // Ann. Intern. Med.— 2007.— N 146.— P. 556—563.
14. Survey of general practitioners' knowledge about *Helicobacter pylori* infection / S. Canbaz, A.T. Sunter, Y. Peksen et al. // BMC Gastroenterol.— 2005.— N 5.— P. 4.

Л.Н. Мосійчук, І.В. Кушніренко

Аспекты медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

В статье представлены данные, свидетельствующие о существующих проблемах диагностики, лечения и контроля эффективности лечения гастроэнтерологической патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, у врачей общей практики. Показана эффективность эрадикационной терапии с применением трехкомпонентной схемы и дальнейшим приемом ингибитора протонной помпы «Лансопрола» у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

L.N. Mosiychuk, I.V. Kushnirenko

The aspects of the drug therapy of gastroesophageal reflux disease associated with *Helicobacter pylori*

The article presents data concerning the existing problems in the diagnosis, treatment and control of the treatment efficiency of gastroenterological pathology, associated with *Helicobacter pylori* in general practitioners. The efficacy has been shown for the eradication therapy with the use of three-component complex and further administration of proton inhibitor Lansoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease.

Контактна інформація

Мосійчук Лідія Миколаївна, д. мед. н., заст. директора
49074, м. Дніпропетровськ, просп. Газети «Правда», 96

Стаття надійшла до редакції 18 листопада 2009 р.