

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, Я.В. Нікіфорова, Н.І. Черелюк,
 ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Як проводять антигелікобактерну терапію в Україні

За даними аналізу Українського реєстру Hp-EuReg – UKRAINE

Інфекція *Helicobacter pylori* протягом багатьох років є важливою медичною та соціально-економічною проблемою. *H. pylori* інфіковано понад половину людства. Інфекція *H. pylori* – основна причина хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, мальтоми шлунка та є визнаним чинником ризику розвитку раку шлунка.

Основні принципи діагностики та лікування захворювань, пов'язаних з інфекцією *H. pylori*, регулярно переглядають та публікують у вітчизняних і міжнародних рекомендаціях.

Згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу IV антигелікобактерну терапію (АГБТ) строго рекомендовано пацієнтам із виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, атрофічним гастритом, MALT-лімфомаю шлунка, після резекції шлунка з приводу раку шлунка чи при першому ступені спорідненості з хворим на рак шлунка, а також за бажанням інфікованого *H. pylori* пацієнта після консультації з лікарем. Рекомендована тривалість лікування становила 10-14 днів.

У Київському консенсусі і Маастрихтському консенсусі V містяться принципи доповнення щодо стратегії ведення хворих, інфікованих *H. pylori*. Зокрема у Маастрихтському консенсусі V зазначено, що *H. pylori* спричиняє хронічний активний гастрит (ХАГ) у всіх інфікованих осіб, тому було запропоновано новий термін – «бактеріальний гастрит». Звертається увага на те, що ХАГ може призвести до розвитку виразкової хвороби, атрофічного гастриту, аденокарциноми шлунка або MALT-лімфоми, тому успішна ерадикація *H. pylori* сприяє виліковуванню ХАГ і може запобігти прогресуванню захворювання, розвитку віддалених ускладнень або рецидивів хвороби. З цих причин захворювання, зумовлене *H. pylori*, вважають інфекційним незалежно від симптомів і стадії хвороби. Ерадикацію *H. pylori* слід рекомендувати всім інфікованим, оскільки вона усуває запалення слизової оболонки шлунка, запобігає розвитку атрофії та зменшує ризик розвитку раку шлунка.

Доведено, що ерадикація *H. pylori* зупиняє прогресування пошкодження слизової оболонки до розвитку атрофії, тому лікування інфекції найбільш ефективно з позиції канцеропревенції у пацієнтів з неатрофічним гастритом. Після ерадикації інфекції у хворих з розвинутою атрофією зберігається ризик виникнення раку шлунка, пропорційний ступеню і тяжкості атрофічного гастриту. Однак актуальність проведення АГБТ не зменшується. Вибір схеми АГБТ має ґрунтуватися на даних про ефективність режиму лікування в цій популяції, яка значною мірою визначається чутливістю *H. pylori* до антибіотиків. Як емпіричне лікування можна призначати схеми АГБТ, які достовірно забезпечують ефективність ерадикації не менше ніж 90%.

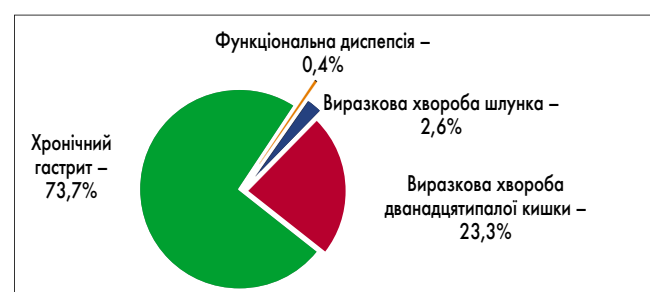


Рис. 1. Нозологічна характеристика хворих (власні дані)

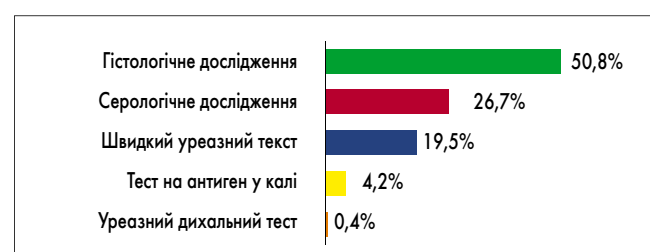


Рис. 2. Методи діагностики інфекції *H. pylori* до лікування (власні дані). У деяких хворих використали кілька методів діагностики інфекції *H. pylori*

У Маастрихтському консенсусі V рекомендовано збільшення тривалості потрійної терапії з кларитроміцином і квадротерапії до 14 днів як один з варіантів оптимізації АГБТ.

В економічно розвинених країнах останніми десятиліттями спостерігається значне зниження частоти раку шлунка, що пояснюється зменшенням поширеності *H. pylori* внаслідок упровадження комплексу профілактичних заходів (профілактика гелікобактерної інфекції та її ерадикація) і поліпшення умов життя. Однак невинне підвищення резистентності гелікобактера до раніше ефективних схем АГБТ викликає велике занепокоєння і потребує доопрацювання терапевтичних стратегій у країнах з високою поширеністю *H. pylori*. В Україні зберігається високий рівень як поширеності, так і захворюваності на *H. pylori*-асоційовані захворювання. Моніторинг скринінгу та ефективності ерадикаційної терапії в конкретних регіонах є важливим і актуальним.

Для оцінки ситуації з дотриманням сучасних рекомендацій у клінічній практиці проводять динамічні міжнародні дослідження. Одним з таких досліджень є проспективне багатоцентрове дослідження Європейський реєстр інфікування *H. pylori* (Європейський реєстр з питань лікування *H. pylori*, Hp-EuReg), розпочате у 2013 р. Європейською групою з вивчення *H. pylori* та мікробіоти (EHMSG; <http://www.helicobacter.org>). У цьому дослідженні беруть участь 27 країн, у кожній з яких задіяно не менше ніж 10 медичних закладів.

Метою реєстру Hp-EuReg є створення бази даних, яка дасть змогу систематизувати інформацію про реальну картину клінічної практики європейських гастроентерологів, котрі ведуть хворих, інфікованих *H. pylori*. За допомогою реєстру можна оцінити, наскільки реалізуються чинні клінічні рекомендації щодо діагностики та лікування хворих з інфекцією *H. pylori* в клінічній практиці в різних країнах та регіонах, а також ефективність різних схем АГБТ.

Аналіз даних щодо методів діагностики та лікування пацієнтів з *H. pylori* проводять на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Мета – оцінити ситуацію з діагностикою інфекції *H. pylori* і лікуванням пацієнтів з нею в Україні та їх відповідність сучасним міжнародним рекомендаціям.

Матеріали та методи

Уся необхідна для аналізу інформація збирається та опрацьовується за допомогою науково-дослідної електронної бази даних Research Electronic Data Capture (REDCap), розміщеної на серверах Асоціації гастроентерологів Іспанії (Asociacion Espanola

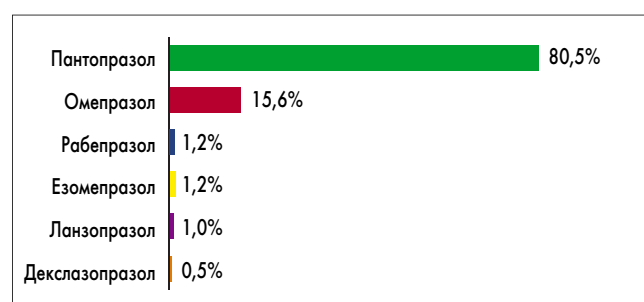


Рис. 3. Частота застосування інгібітора протонної помпи у схемах антигелікобактерної терапії (власні дані)



Г.Д. Фадєєнко

de Gastroenterologia – AEG, www.aegastro.es). AEG – некомерційна науково-медична асоціація гастроентерологів, метою якої є заохочення проведення незалежних міжнародних досліджень. Підтримка бази даних REDCap проводиться безкоштовно. В онлайн-базу даних на платформі AEG-REDCap вводять основні відомості про пацієнтів: стать, вік, етнічна належність, діагноз та клінічні симптоми, відомості про наявність раніше проведених курсів АГБТ, способи первинної діагностики *H. pylori*, вибір схеми та тривалості АГБТ, способи, застосовані для оцінки ефективності ерадикації, загальна ефективність та небажані ефекти АГБТ, прихильність пацієнтів до дотримання різних схем АГБТ.

Для проведення аналізу власних даних із REDCap Hp-EuReg – UKRAINE реєстру gfadeenko було взято дані пацієнтів, внесені з 2013 до 26.10.2018 р. Додатково проведено аналіз анкет обстежених хворих.

Результати та обговорення

Проаналізовано дані 500 пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, яким проводили АГБТ. Середній вік пацієнтів – $49,33 \pm 24,66$ року. Серед хворих переважали жінки (54,2%). Терапію завершили 488 (97,6%) хворих. Показанням до лікування була патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, асоційована з інфекцією *H. pylori*. Переважали хворі з патологією, віднесеною до рубрики «інші захворювання», та пацієнти з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки (рис. 1).

Серед скарг переважали прояви диспепсії (78,4%) та віднесені до рубрики «інші скарги» (біль – 88,2%). Крім того, значна частина хворих скаржилась на печію (65,6%).

У всіх хворих до призначення лікування проводили діагностику інфекції *H. pylori*. Дані щодо методів первинної діагностики наведено на рис. 2.

Переважали методи інвазивної діагностики, які потребували проведення відеоезофагогастродуоденоскопії: гістологічне дослідження і швидкий уреазний тест. Із неінвазивних методів найчастіше використовували серологічний із визначенням антитіл IgG до *H. pylori* у сироватці крові. Цей метод застосовували переважно у хворих, які вже приймали інгібітори протонної помпи (ІПП). Значно рідше використовували визначення антигену в калі та уреазний дихальний тест. У деяких хворих застосовували два методи первинної діагностики інфекції *H. pylori*: гістологічне дослідження та серологічний метод або гістологічне дослідження і швидкий уреазний тест.

Найчастіше (у 43,2% хворих) призначали потрійну терапію (ІПП, кларитроміцин, амоксицилін), а також потрійну терапію з додаванням вісмуту трикалію дицитрату (ВТД; 54,0% випадків). Стандартну квадротерапію (ІПП, тетрациклін, метронідазол, ВТД) використовували рідко (у 2,8% хворих).

З ІПП у схемах АГБТ найчастіше призначали пантопразол (80,5%; рис. 3).

Переважне застосування пантопразолу як складника схеми АГБТ зумовлене частою поліморбідністю хворих, які приймали супутню терапію (96%) і потребували ефективного та безпечного щодо міжлікарських взаємодій ІПП. За аналізом анкет виявили, що

Продовження на стор. 28.

Як проводять антигелікобактерну терапію в Україні

За даними аналізу Українського реєстру Hp-EuReg – UKRAINE

Продовження. Початок на стор. 27.

із препаратів пантопразолу в схемах первинної лінії АГБТ переважно призначали оригінальний пантопразол та його якісний європейський генеричний препарат Нольпаза, значно рідше – інші препарати (рис. 4).

При призначенні потрійної терапії найчастіше рекомендували 10-денний курс АГБТ (у 40,7% випадків), при призначенні потрійної терапії з додаванням ВТД – 14-денну терапію (у 57,1%), при призначенні квадротерапії – 10- та 14-денну (у 37,5 і 62,5% відповідно). Незважаючи на низьку ефективність 7-денних схем АГБТ, лікарі використали їх у 26% випадків потрійної терапії та у 7,8% випадків потрійної терапії з додаванням ВТД (рис. 5).

Контроль ерадикації проводили не раніше ніж через 30 днів після припинення прийому всіх препаратів схеми АГБТ, що відповідає рекомендаціям Маастрихтського консенсусу V та дає змогу запобігти отриманню хибнопозитивних результатів. Для контролю ерадикації використовували переважно неінвазивні методи (тест на виявлення антигену до *H. pylori* в калі; рис. 6). Однак у 2,9% пацієнтів для контролю ерадикації застосовано серологічний метод, що є суттєвою діагностичною помилкою. Позитивний результат серологічного тесту свідчить про наявність інфекції в минулому на підставі виявлення антитіл IgG до *H. pylori* та не може використовуватися для контролю ефективності ерадикаційної терапії. Ці антитіла з'являються через 3-4 тижні після інфікування *H. pylori* та можуть виявлятися ще протягом кількох місяців навіть після успішного лікування хворих. Саме тому серологічний метод є ефективним у первинній діагностиці інфекції *H. pylori*, але його не можна використовувати для контролю ерадикації.

Незважаючи на високу доступність у нашому регіоні неінвазивних тестів, у 5,7% випадків контролю ерадикації лікарі використовували інвазивний метод (гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки).

Загальна тривалість АГБТ у 15,4% випадків становила 7 днів, у 37,6% – 10 днів, у 47,0% – 14 днів. Відзначено істотну зміну частоти призначення різних схем лікування з роками. Якщо у 2013, 2014 та 2015 рр. часто призначали 7-денну потрійну терапію (у 34, 23 та 18% випадків відповідно), то у 2016 р. таку терапію було призначено лише у 5% випадків, а у 2017 та 2018 р. не призначали взагалі. Аналогічну ситуацію виявлено і щодо призначення 10-денної потрійної терапії (25% – у 2013 р., 42% – 2014 р., 20% – у 2015 р., 10% – у 2016 р., 2% – у 2017 р.). Потрійну 14-денну терапію призначали до 2016 р. (у 20-32% випадків).

Частота призначення схем 10- та 14-денної потрійної терапії із додаванням ВТД істотно зросла з 2015 р. (рис. 7). Потрійна 14-денна АГБТ із додаванням ВТД

є найпоширенішою терапією впродовж останніх 2 років (55 та 52% у 2017 та 2018 р. відповідно). Потрійну 7-денну терапію із додаванням ВТД призначали лише до 2016 р. Такий підхід до вибору схем АГБТ свідчить про відповідність призначень лікарів сучасним міжнародним рекомендаціям.

У Маастрихтському консенсусі V при виборі ІПП рекомендують віддавати перевагу езомепразолу та рабепразолу, що пояснюється поширеністю їх швидких метаболізаторів у Європі та Північній Америці. За даними реєстру Hp-EuReg – UKRAINE gfadeenko, найчастіше у схемах АГБТ призначали пантопразол (80,5%). Установлено високу ефективність та безпечність застосування оригінального пантопразолу та його якісного генеричного препарату (Нольпаза), особливо у поліморбідних хворих, які отримували супутню терапію та потребували безпечного щодо міжлікарських взаємодій ІПП. Відзначено зменшення частки хворих, які отримували у схемах АГБТ омепразол (15,6%), та низький рівень призначень у нашому регіоні рабепразолу та езомепразолу (по 1,2%).

При аналізі ефективності різних схем АГБТ залежно від тривалості лікування виявлено недостатню ефективність потрійної терапії та субоптимальну ефективність 10-денних схем АГБТ без призначення ВТД. Загальна ефективність 7-денної потрійної терапії становить 53,5%, 10-денної – 68,2%, 14-денної – 75,0% та не досягає рекомендованого міжнародними експертами рівня ефективності (90-95%). Ці дані свідчать про необхідність відмови від призначення схем потрійної терапії в нашому регіоні.

Дещо вищі показники ефективності відзначено при призначенні 7-денної потрійної терапії із додаванням ВТД (71,4%). Однак лише 10- та 14-денні схеми потрійної терапії із додаванням ВТД забезпечують ефективність лікування 92,6 та 94,1% відповідно.

Висновки

Аналіз даних пацієнтів, внесених до реєстру Hp-EuReg – UKRAINE, дає змогу оцінити клінічну практику та відповідність призначень міжнародним консенсусам і рекомендаціям. У деяких випадках відзначено недотримання рекомендацій експертів Маастрихтського консенсусу V щодо загальної тривалості АГБТ та контролю ефективності ерадикаційної терапії. Установлено недостатню ефективність потрійної терапії та субоптимальну ефективність 10- та 14-денних схем АГБТ без призначення ВТД. З ІПП найчастіше у схемах АГБТ призначали пантопразол. Доведено високу ефективність і безпечність застосування генеричного препарату пантопразолу (Нольпаза) порівняно з такими оригінального пантопразолу. Встановлено, що додавання ВТД до схем лікування забезпечує підвищення ефективності ерадикації (понад 90%), тому цей спосіб оптимізації АГБТ є актуальним в Україні.

У перспективі буде продовжено внесення даних до реєстру Hp-EuReg – UKRAINE з метою динамічного своєчасного аналізу клінічної практики та її відповідності міжнародним стандартам щодо ведення пацієнтів із захворюваннями, асоційованими з інфекцією *H. pylori*.

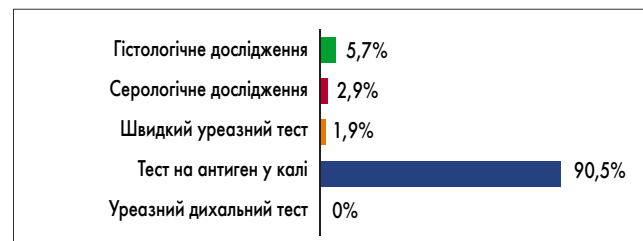


Рис. 6. Методи контролю ерадикації інфекції *H. pylori* (власні дані). У деяких хворих використали кілька методів контролю ерадикації

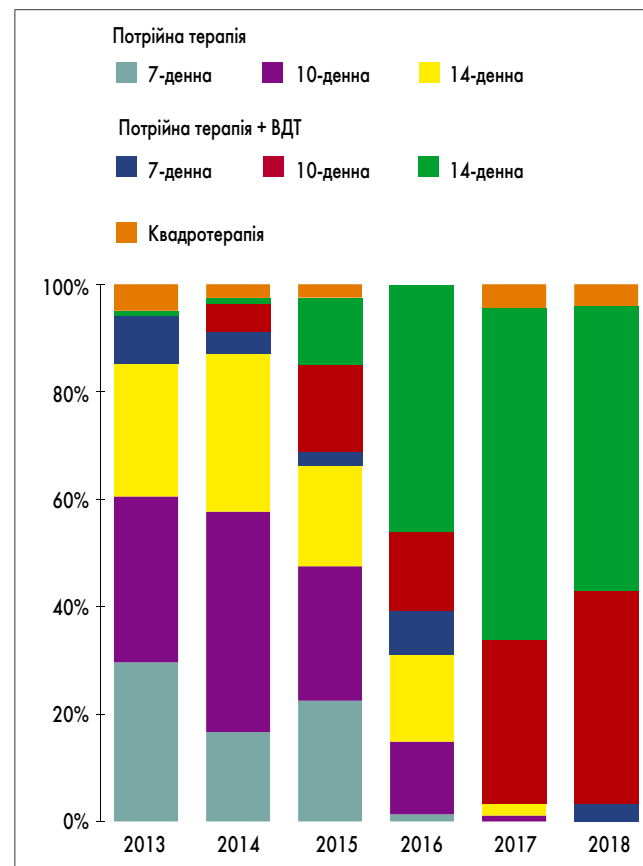


Рис. 7. Частота призначення різних схем ерадикації інфекції *H. pylori* (власні дані)

Література

- Бордін Д.С., Янова О.Б., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты Российских центров // Тер. архив. – 2016. – № 2. – С. 33-38.
- Бордін Д.С., Эмбунтис Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Тер. архив. – 2018. – № 2. – С. 35-42.
- Никифорова Я.В., Черелюк Н.И., Толстова Т.Н. Основные положения Согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* – Маастрихт V (2015) // Сучасна гастроентерол. – 2016. – № 6 (92). – С. 119-133.
- Фадєєнко Г.Д., Нікіфорова Я.В. Хронічний гастрит та канцеропревенція. Роль препаратів колоїдного субцитрату висмуту у профілактиці раку шлунка // Сучасна гастроентерол. – 2015. – № 5 (85). – С. 48-57.
- Фадєєнко Г.Д., Нікіфорова Я.В. Антигелікобактерная терапия. Роль препаратов висмута трикалия дицитрата в повышении эффективности стандартных схем терапии инфекции *H. p.* // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2016 (тематический номер). – С. 36-41.
- Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection // Am. J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 112 (2). – P. 212-239.
- Ferwana M., Abdulmajeed I., Alhajjia Ahmed A. et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. – P. 1305-1314.
- Malfetheriner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. – 2017. – Vol. 66 (1). – P. 6-30.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. – 2015. – Vol. 64 (9). – P. 1353-1367. Doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Chey W., Leontiadis G., Howden C., Moss S. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection // Am J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 112. – P. 212-238. Doi: www.nature.com/ajg.
- Zhang W., Chen Q., Liang X. et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy // Gut. – 2015. – Vol. 64. – P. 1715-1720.

Стаття друкується в скороченні.

Сучасна гастроентерологія, № 5 (103), 2018 р.

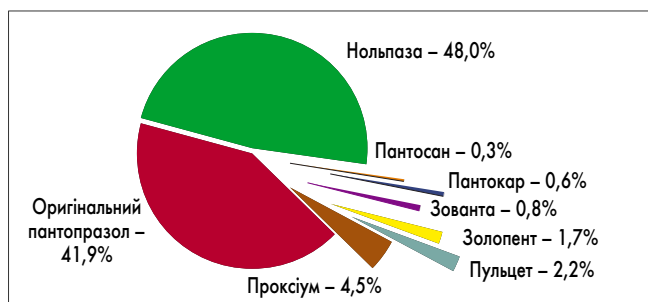


Рис. 4. Частота призначення препаратів пантопразолу (власні дані)

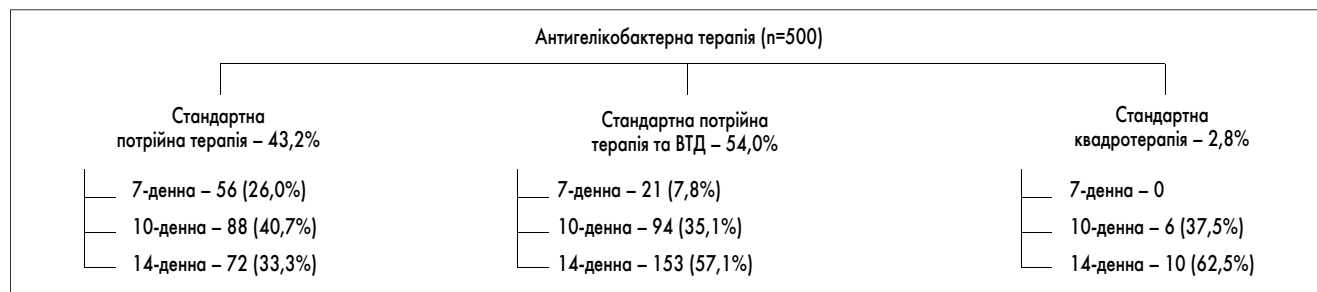


Рис. 5. Загальна тривалість антигелікобактерної терапії першої лінії за різними схемами (власні дані)



Препараты компании КРКА пользуются доверием
врачей более чем в 70 странах мира⁽¹⁾

ЦЕНА СНИЖЕНА*



НОЛЬПАЗА®



Нольпаза® – прием препарата 1 раз в сутки снижает уровень кислотности в желудке⁽²⁾.

Действующее вещество: пантопразол; 1 таблетка гастрорезистентная содержит 20 или 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата; 1 флакон содержит 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата. **Форма выпуска.** Гастрорезистентные таблетки по 20 и 40 мг пантопразола по 14 та 28 таблеток в упаковке; лиофилизат для раствора для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы. Код АТС А02ВC02. **Показания.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация *H. pylori* в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния гиперсекреции. **Побочные эффекты.** Боль в эпигастрии, диарея, вздутие живота, запор или метеоризм, тошнота, рвота. Иногда могут возникать головная боль, расстройство сна; высыпания/экзантема, кожный зуд; тромбофлебит в месте инъекции, повышение уровня ферментов печени. В отдельных случаях встречались обмороки, расстройства зрения (нечеткость зрения), повышение температуры тела, периферические отеки, которые исчезали после отмены препарата. *Редко и очень редко:* тромбоцитопения, лейкопения, повышенная чувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), гиперлипидемия, изменение массы тела, гипонатриемия,

депрессия, дезориентации, галлюцинации: спутанность сознания (особенно у склонных к этому пациентов, а также ухудшение этих симптомов в случае их присутствия), сухость во рту, повышение уровня билирубина, гепатоцеллюлярное поражение печени, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность, крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, полиморфная эритема, фоточувствительность, артралгия, миалгия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, астения, утомление и дискомфорт. **Фармакологические свойства.** Пантопразол является замещенным бензимидазолом, который блокирует секрецию соляной кислоты в желудке через специфическое воздействие на протонную помпу париетальных клеток. Пантопразол трансформируется в активную форму в кислой среде париетальных клеток, где он блокирует фермент $H^+/K^+-ATPase$, а именно конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты в желудке. **Отпуск препарата из аптеки.** По рецепту.

Регистрационные свидетельства:

Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 13.05.2013 до 13.05.2018;

40 мг № UA/7955/01/02 от 13.05.2013 до 13.05.2018;

Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 28.09.2017

1. KRKA, d.d., Novo Mesto, Annual report. 2010.

2. Инструкция по применению препарата.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для профессиональной деятельности специалистов здравоохранения и фармацевтических работников.

За подробной информацией обращайтесь:

ООО «КРКА Украина»: 01015, г. Киев, п/я 42, ул. Старонаводницкая, 13, оф. 127, тел. +38 044 354 26 68

*Под снижением цены подразумевается снижение цены на Нольпазу таблетки 20 мг № 14, 40 мг № 14, 20 мг № 28, 40 мг № 28 и Нольпазу флаконы - производитель КРКА д.д. Ново Место для дистрибьюторов на территории Украины с 01.09.2015



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.