ZU_2014_Gastro_2.qxd 06.06.2014 11:20 Page 31



**Г.В. Осьодло**, д.м.н., професор, **С.М. Прокопчук**, к.м.н., **О.М. Войцеховський**,
Українська військово-медична академія МО України, м. Київ, Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України, м. Київ, Військово-медичний клінічний центр УВМА, м. Ірпінь

# Складові ефективності антихелікобактерної терапії при H. pylori-асоційованих захворюваннях органів травлення

**Проблема лікування H. pylori (Hp)-асоційованих кислотозалежних захворювань є однією з найбільш актуальних тем сучасної гастроентерології. Збільшення кількості випадків невдалої антихелікобактерної терапії (АХБТ), зростання резистентності Hp-інфекції, застосування неадекватних схем ерадикації Hp та відсутність суворого контролю за її проведенням, низька чутливість до інгібіторів протонної помпи (ІПП) через генетичний поліморфізм ізоензиму CYP2C19, високий рівень реінфекції в країнах із низьким рівнем життя актуалізують проблему ефективної АХБТ. Високий рівень розповсюдженості метронідазол- та кларитроміцинрезистентних штамів H. pylori, короткі курси АХБТ унаслідок виникнення побічних ефектів, значне хелікобактерне обсіменіння шлунка, супутні ожиріння, цукровий діабет і тютюнопаління негативно відображаються на ефективності антихелікобактерних комплексів.**

Г.В. Осьодло

Одним із ключових факторів, що впливають на ефективність АХБТ, є рівень резистентності H. pylori до антибіотиків та антимікробних препаратів. Питанням антибіотикорезистентності Hp в Україні присвячені поодинокі наукові праці, зокрема дослідження, проведені в ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», зі встановленням значної частки (48-56%) пацієнтів, що мають метронідазолрезистентні штами Hp, та дослідження, проведені у Львівському ДМУ ім. Д. Галицького, з виявленням 9,1% резистентних штамів Hp до кларитроміцину. Згодом дослідження, проведені в НМУ ім. О.О. Богомольця, засвідчили високий рівень метронідазолрезистентності (70,2%) та кларитроміцинрезистентності (22,6%) H. pylori у центральному регіоні України.

Через близьке географічне розташування значний інтерес для наших науковців становить III Європейське багатоцентрове дослідження резистентності Hp, що охопило 32 центри 18 країн ЄС із включенням 2204 штамів Hp. Рівень стійкості Hp до амоксициліну, тетрацикліну і рифабутину був прогнозовано низьким – близько 1%; очікувано високим виявився рівень резистентності до метронідазолу – 34,9% і невтішно високим – до кларитроміцину – 17,5% і левофлоксацину – 14,1%.

У Російській Федерації резистентність Hp до кларитроміцину останніми роками зросла до 25-35%, що негативно позначається на ерадикаційній здатності антихелікобактерних комплексів. При цьому кореляційного зв'язку між використанням макролідів із коротким (еритроміцин) і середнім (кларитроміцин) періодом напіввиведення та зростанням стійкості Hp не виявлено, проте встановлена достовірна кореляція між збільшенням частоти макролідрезистентних штамів і вживанням макролідів із тривалим періодом напіввиведення (азитроміцин), що пояснюється «негастроентерологічними» причинами їх призначення.

Не дивлячись на широке розповсюдження стійких штамів Hp до метронідазолу як в Україні, так і в Росії, значного негативного впливу на частоту ерадикації, як у випадку макролідів і фторхінолонів, вони не спричиняють. Частота ерадикації у схемах трьохкомпонентної терапії Hp-інфекції, викликаної метронідазолрезистентними штамами, знижується не більше ніж на 25%, що пояснюється тим, що кларитроміцин та амоксицилін діють на вегетативні форми, а нітроімідазоли – на кокові. Використання високих доз і подовження курсу лікування метронідазолом дозволяє зберегти достатній рівень клінічної ефективності, проте немає чітких даних щодо взаємозв'язку між дозою препарату, тривалістю терапії та рівнем резистентності. Тому замість метронідазолу в схемах ерадикації Hp дедалі частіше використовують орнідазол і тинідазол, оскільки резистентність до них є незначною.

Аналіз досвіду східного і західного регіонів України щодо діагностики й лікування Hp-асоційованих захворювань дозволив, крім загальноприйнятих причин невдалої АХБТ, виділити місцеві особливості її проведення. До лікарських помилок, виявлених у ході дослідження, відносили необґрунтовані зміни схем лікування, що не відповідають рекомендаціям Маастрихтського консенсусу III та IV; неуважне вивчення індивідуального антибактеріального анамнезу пацієнта; повторення ерадикаційної терапії, не ефективної раніше; використання в схемах лікування препаратів низької якості. Помилками хворих були скорочення курсу та порушення схем, переривчастий характер лікування, повторне використання схем ерадикації з «профілактичною» метою, застосування дешевих і низькоякісних лікарських засобів. На наш погляд, необхідно також акцентувати увагу клініцистів на застосуванні в антихелікобактерних комплексах достатніх (стандартних чи подвійних) доз ІПП з відсутністю додаткових компонентів у їхньому складі (прокінетики, антациди), що не передбачені Маастрихтськими консенсусами.

Дослідження ефективності 7-денної стандартної АХБТ у Львові та львівській області за 10-річний період демонструє її зниження з 91,2 до 75,2% при пептичній виразці і з 91,8 до 76,1% при гастриті, що дає підстави для перегляду схем ерадикації та подовження їх термінів. У той же час подовження терапії до 10-14 днів здатне підвищити ефективність ерадикації на 5%, а застосування подвійних доз ІПП надає шанси додаткового її зростання на 8%. Включення до складу АХБТ пре- і пробіотичних препаратів дозволяє не тільки нівелювати явища антибіотикоасоційованого мікробного дисбалансу, а й покращити ефективність ерадикації. Однак результати реальної клінічної практики демонструють недостатній рівень ерадикації при застосуванні стандартної трьохкомпонентної схеми навіть за умови подовження її тривалості.

Аналітичні дослідження щодо ефективності стандартних та альтернативних антихелікобактерних комплексів демонструють найкращі результати ерадикації Hp при застосуванні чотирьохкомпонентних схем, які, крім основного складника ІПП, включають три антимікробних препарати – кларитроміцин, метронідазол/тинідазол і амоксицилін, що призначаються послідовно (10-денна послідовна АХБТ), чи одночасно (одночасна АХБТ) або препарати вісмуту, тетрацикліну й метронідазолу.

Переваги послідовної АХБТ підтверджують результати двох метааналізів порівняльної ефективності різних схем АХБТ із вивченням 46 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), включених до баз Medline, Embase, Cochrane Library та Chinese Biomedical Database, проведених за участі 13 532 хворих (5666 для послідовних і 7866 для інших видів терапії). У метааналізах продемонстровано вищу ефективність послідовної АХБТ (93,5%; 95% ДІ 93,4-93,6) порівняно із 7-денним (76,1%; 95% ДІ 75,8-76,4) та 10-денним стандартним трьохкомпонентним лікуванням (79,2%, 95% ДІ 76,7-81,7).

У ряді досліджень показано нижчий ступінь ерадикації при Hp-асоційованій функціональній диспепсії та хронічному гастриті порівняно з пептичною виразкою гастродуоденальної зони. Важливо відмітити вищу ерадикаційну здатність послідовної АХБТ порівняно з трьохкомпонентною як при виразковій (97,7% проти 81,2%), так і при невиразковій шлунковій диспепсії (91,6% проти 72,9%), що підтверджено трьома РКД.

У чотирьох дослідженнях щодо порівняння ефективності послідовної та стандартної АХБТ у хворих, інфікованих штамами Hp, резистентними до кларитроміцину, показано вдвічі вищий ступінь ерадикації (70,7%; 95% ДІ 60,4-81,0) у групі хворих, які отримували послідовну терапію, порівняно з групою стандартного лікування (33,8%; 95% ДІ 22,6-45,0). У трьох РКД, які включали групи пацієнтів зі встановленою метронідазолрезистентністю, застосування послідовної АХБТ також було ефективнішим (у 96%) порівняно з групами стандартної терапії (у 67,6%).

Механізми високої ефективності послідовного лікування допоки невідомі. Передбачається, що прийом амоксициліну знижує ступінь бактеріального обсіменіння СО шлунка на 50%, збільшуючи в подальшому ефективність комбінації кларитроміцину й тинідазолу. Можливо, що амоксицилін, порушуючи синтез клітинної стінки Hp, попереджує появу в ній мембранних каналів, через які може здійснюватись активне виведення кларитроміцину з мікробної клітини. Однією з причин вищої ефективності послідовної АХБТ може бути й застосування нітроімідазолового препарату, особливо тинідазолу, що має триваліший термін дії порівняно з метронідазолом.

Важливе значення для досягнення ерадикації Hp має вибір ІПП, який виступає незамінним компонентом усіх стандартних антихелікобактерних схем. Езомепразол вирізняється швидким пригніченням кислотопродукції, внаслідок стереоселективності S-ізомеру щодо системи P450 гепатоцитів із нижчим метаболізмом системою CYP2C19 (73%) порівняно з R-ізомером (98%). Це дозволяє долати наслідки поліморфізму гена цитохрому 2C19 і досягати необхідного рівня pH у перші дні застосування препарату, сприяючи ефективній дії антибіотиків та підвищенню частоти ерадикації порівняно з омепразолом. Результати проведених РКД продемонстрували вищу частоту ерадикації для езомепразолу в схемах трьохкомпонентної (80,9-81,7%) та послідовної АХБТ (95,4-97,1%) порівняно з омепразолом (75,7-80,6 і 84,6-95,7% відповідно для стандартної та послідовної схем).

Дослідження якості життя (ЯЖ) та фармакоекономічний аналіз становлять сьогодні невід'ємну частину процесу лікування пацієнта і покликані забезпечити раціональне використання фінансових ресурсів для досягнення максимальної ефективності терапії в поєднанні з якістю надання медичної допомоги. При плануванні та аналізі фармакоекономічних досліджень слід враховувати їх специфічність для кожної країни. Специфіка досліджень зумовлена різницею між країнами в епідеміології захворювань, вартості лікарських препаратів та медичних послуг, в організації системи охорони здоров'я та джерелах їх фінансування. У наших попередніх дослідженнях показано фармакоекономічні переваги застосування ІПП другого покоління та нітроімідазолів у стандартних антихелікобактерних схемах.

**Мета дослідження** – оцінка клінічної і фармакоекономічної ефективності 10-денної послідовної та стандартної АХБТ.

## Матеріали та методи

Обстежено 40 хворих на Hp-асоційовану пептичну виразку дванадцятипалої кишки (ПВДК), діагноз підтверджено клінічним та ендоскопічним дослідженнями. Фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) проводили до початку лікування, через 2 тиж та, за відсутності рубцювання виразкового дефекту, через 4 тиж. Усім обстеженим пацієнтам проводили загальноклінічні дослідження, ультрасонографічне обстеження органів черевної порожнини, індикацію Hp за допомогою швидкого і дихального уреазних тестів на початку лікування. Контроль ерадикації здійснювали з використанням швидкого тесту для визначення антигену Hp у фекаліях і уреазного дихального тесту через 4 тиж після закінчення терапії.

Для проведення фармакоекономічного аналізу порівнювались показники клінічної ефективності та вартості лікування в групах порівняння. Основними критеріями ефективності терапії було загоєння виразкового дефекту та ефективність АХБТ. Показники ЯЖ оцінювали згідно з шкалою MOS SF-36. Інтегральний показник ефективності лікування, який

**Продовження на стор. 32.**

ZU_2014_Gastro_2.qxd 06.06.2014 11:20 Page 32



**Г.В. Осьодло**, д.м.н., професор, **С.М. Прокопчук**, **О.М. Войцеховський**,
Українська військово-медична академія МО України, м. Київ, Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України, м. Київ, Військово-медичний клінічний центр УВМА, м. Ірпінь

# Складові ефективності антихелікобактерної терапії при H. pylori-асоційованих захворюваннях органів травлення

**Продовження. Початок на стор. 31.**

комплексно враховує динаміку клінічних проявів і ЯЖ, обчислювали за формулою А.П. Градова, В.Б. Гриневича, 2000: Е = клінічна ефективність (бали) 0,7 + ΔЯЖ 0,3, де ΔЯЖ – приріст якості життя обстежених у балах. Клінічну ефективність вираховували за формулою: $K_1 \cdot Xe_1 + K_2 \cdot Xe_2$, де $Xe_1$ – показник ефективності (від 1 до 7 балів), обернений до терміну регресії больового синдрому; $Xe_2$ – показник ефективності (від 1 до 7 балів), прямо пропорційний до частоти рубцювання виразки; $K_1$ та $K_2$ – відповідні коефіцієнти значущості ($K_1$=0,2, $K_2$=0,8).

## Результати та обговорення

У всіх обстежених хворих ПВДК була асоційована з хелікобактеріозом. 20 хворих групи I отримували езомепразол (Еманера) по 40 мг 2 рази на добу 10 днів, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу 5 днів із переходом на кларитроміцин (Фромілід) по 500 мг 2 рази на добу, 5 днів і тинідазол по 500 мг 2 рази на добу 5 днів, а 20 хворих групи II – омепразол по 20 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу 10 днів. У подальшому хворим групи I призначали езомепразол, а хворим групи II – омепразол по 40 мг до 4 тиж.

Вартість препаратів у аптечній мережі на момент проведення дослідження становила для пацієнтів I клінічної групи: для езомепразолу (Еманера 40 мг № 14) – 90,05 грн, для амоксициліну (1000 мг № 20) – 81,40 грн, для кларитроміцину (Фромілід 500 мг № 14) – 110,40 грн, для тинідазолу (500 мг № 4) – 7,60 грн. Витратна вартість місячного курсу лікування для представників цієї групи була 383 грн.

Вартість препаратів для пацієнтів II клінічної групи для омепразолу (20 мг № 30) становила 35,00 грн, для кларитроміцину та амоксициліну була аналогічною з групою порівняння. Витратна вартість місячного курсу лікування для хворих цієї групи – 304,40 грн.

Витратна вартість для проведення другої лінії АХБТ становила для вісмуту субцитрату (120 мг № 112) – 224,40 грн, для метронідазолу (250 мг № 20) – 27,50 грн, для тетрацикліну (100 мг № 20) – 7,56 грн. Вартість ендоскопічного обстеження становила 200 грн, а уреазного дихального тесту – 121 грн.

На тлі послідовної АХБТ на основі езомепразолу (Еманера) у пацієнтів I групи клінічної ремісії досягнуто на 5,1±1,3 добу, у хворих II групи на тлі стандартної АХБТ на основі омепразолу – на 6,1 1,8 добу від початку лікування. Ендоскопічна ремісія через 2 тиж мала місце у 18 (90,0%) пацієнтів I групи та у 13 (65,0%) представників II групи (табл. 1). Ерадикація, підтверджена через 4 тиж після закінчення АХБТ за допомогою двох тестів, відбулася у 18 (90,0%) хворих I групи та у 13 (65,0%) пацієнтів II групи.

Загальна клінічна ефективність (із врахуванням швидкості усунення больового синдрому та частоти рубцювання виразкового дефекту) у хворих на ПВДК групи I становила 5,9 бала, у пацієнтів групи II – 5,1 бала. Інтегральний показник ефективності лікування, в якому враховані клінічна ефективність та приріст якості життя на тлі лікування, у групі I досягнув 6 балів, а в групі II – 5,2 бала.

При аналізі ефективності різних режимів фармакотерапії на перебіг ПВДК встановлено позитивний вплив лікувальних комплексів на клінічні прояви захворювання зі зростанням ЯЖ у групі пацієнтів, які отримували езомепразол, амоксицилін, кларитроміцин і тинідазол із переходом на езомепразол на 6,1 бала, а в групі омепразолу, кларитроміцину та амоксициліну з переходом на омепразол – на 5,3 бала.

При аналізі витрат на різні варіанти антихелікобактерної та кислотосупресивної терапії ПВДК констатовано перевищення вартості лікування у I групі хворих, порівняно з II – в 1,3 раза (табл. 1). Однак при аналізі інших фармакоекономічних показників з'ясувалося, що витратна ефективність при курсовому лікуванні езомепразолом, амоксициліном, кларитроміцином і тинідазолом є у 1,5 раза нижчою (табл. 2), а корисність витрат – у 1,5 раза вищою, ніж при лікуванні омепразолом, кларитроміцином та амоксициліном (табл. 3). Антихелікобактерна активність другого лікувального комплексу не досягала значень, рекомендованих міжнародними угодами, і сприяла ерадикації Hp-інфекції у 65% пацієнтів.

Переносимість 10-денної послідовної АХБТ розцінювали як «добру» 16 пацієнтів (80%), 3 хворих (15%) відмічали короткочасне порушення частоти й характеру випорожнень на початку застосування схеми, у одного хворого мала місце алергічна реакція у вигляді кропив'янки. Переносимість стандартної трьохкомпонентної схеми розцінювали як добру 12 пацієнтів (60%), 6 хворих (30%) відмічали порушення частоти й характеру випорожнень, 2 хворих скаржились на нудоту та гіркий присмак в роті.

**Таблиця 1. Витратна вартість різних варіантів АХБТ та антисекреторної терапії ПВДК**

| Показник | I група | II група |
|---|---|---|
| Вартість 4-тижневого лікування (на 1 пацієнта), грн × кількість хворих | 383×20=7660 | 304×20=6080 |
| Додатково (АХБТ II лінії), грн × кількість пацієнтів (з відсутністю ерадикації) | 261,5×2=523 | 261,5×7=1831 |
| Додатково (ФЕГДС), грн × кількість хворих (з відсутністю ерадикації) | 200×2=400 | 200×7=1400 |
| Додатково (контроль ерадикації), грн × кількість пацієнтів | 121×2=222 | 121×7=847 |
| Додаткова консультація гастроентеролога, грн × кількість пацієнтів | 200×2=400 | 200×7=1400 |
| Разом, грн | 9205 | 11 558 |

**Таблиця 2. Вартісна ефективність лікувальних систем АХБТ та антисекреторної терапії ПВДК**

| Показник | I група | II група |
|---|---|---|
| Загальні витрати, грн | 9205 | 11 558 |
| Індекс клінічної ефективності, бали | 5,9 | 5,1 |
| Витратна ефективність, грн/бал | 1560 | 2266 |

**Таблиця 3. Корисність витрат лікувальних систем АХБТ та антисекреторної терапії ПВДК**

| Показник | I група | II група |
|---|---|---|
| Загальні витрати, грн | 9205 | 11 558 |
| Індекс клінічної ефективності, бали | 5,9 | 5,1 |
| Загальні витрати, грн | 9205 | 11 558 |
| Приріст якості життя, бали | 6,1 | 5,3 |
| Інтегральний показник ефективності лікування | 6,0 | 5,2 |
| Корисність витрат, грн/бал | 1 534 | 2233 |

## Висновки

У зв'язку з широким розповсюдженням Hp-асоційованих захворювань та зростанням резистентності хелікобактеріозу до стандартних антихелікобактерних комплексів проблема ефективності АХБТ є актуальною. Найкращі результати на сьогодні демонструють чотирьохкомпонентні схеми: 10-денна послідовна, одночасна та вісмутовмістка АХБТ.

Призначення 10-денної послідовної АХБТ із застосуванням езомепразолу, амоксициліну, кларитроміцину і тинідазолу у 90,0% випадків дозволяє досягти ерадикації Hp-інфекції у хворих на ПВДК. Ефективність лікувального комплексу, який складається з омепразолу, кларитроміцину і амоксициліну, не досягає значень, рекомендованих міжнародними угодами.

Витратна вартість лікувального комплексу для проведення послідовної АХБТ, що складається з езомепразолу, амоксициліну, кларитроміцину і тинідазолу, на 30% перевищує витрати на омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Проте низька антихелікобактерна активність стандартної терапії, переважання корисності витрат на 50% при застосуванні послідовної АХБТ та краща її переносимість дають підстави рекомендувати послідовну схему до широкого застосування при лікуванні Hp-асоційованих захворювань органів травлення.

## Перспективи подальших досліджень

У зв'язку зі зростанням резистентності Hp-інфекції до антихелікобактерної терапії потребують уточнення кларитроміцинрезистентність та ефективність схем АХБТ у різних регіонах України. Для досягнення максимальної ефективності терапії в поєднанні з якістю надання медичної допомоги доцільне проведення фармакоекономічного аналізу схем АХБТ при застосуванні подвійних доз ІПП та за умови додаткового включення пре- і пробіотичних препаратів.

Список літератури знаходиться в редакції.

## Новости

### Подтверждена обратная связь между инфекцией Helicobacter pylori и риском развития пищевода Барретта

Пищевод Барретта (ПБ) как осложненная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) относится к предраковым заболеваниям, поскольку ассоциируется с высоким риском развития аденокарциномы пищевода. Причинные факторы перехода ГЭРБ в ПБ продолжают изучаться. Бактерии Helicobacter pylori, колонизирующие слизистую оболочку желудка, могут предотвращать развитие ПБ, а возможно и аденокарциномы, за счет угнетения кислотопродукции. Инфекция H. pylori вызывает воспаление и атрофию слизистой оболочки желудка, а у некоторых пациентов может приводить к повреждению париетальных клеток и снижению продукции соляной кислоты (Wang F., Xia P., Wu F. et al., 2008).

В некоторых систематических обзорах и метаанализах показана обратная связь между инфекцией H. pylori и ГЭРБ (Raghunath A., 2003; Cremonini F., 2003; Saad A.M., 2012), а также между H. pylori и ПБ (Fischbach L.A., 2012; Wang C., 2009; Rokkas T., 2007). Однако данные о защитных свойствах H. pylori при ГЭРБ противоречивы из-за гетерогенности исследований. Этот пробел доказательной базы попытались заполнить ученые США, которые провели исследование типа случай-контроль, чтобы ответить на вопросы: действительно ли наличие инфекции H. pylori ассоциируется с меньшим риском развития ПБ и какие гистологические изменения слизистой желудка могут объяснять эту взаимосвязь.

В исследование включили две сопоставимые по демографическим характеристикам группы амбулаторных пациентов в возрасте 50-80 лет, наблюдавшихся в клиниках первичного звена: с диагнозом ПБ (218 случаев) и контрольную (n=439). Всем участникам проводили эзофагогастродуоденоскопию с картированием слизистой оболочки желудка и биопсией. Ассоциация инфекции H. pylori и ПБ определялась методом логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). После учета таких факторов, как возраст и раса, ОШ для ассоциации H. pylori и ПБ в общей выборке составило 0,55 (95% ДИ 0,35-0,84). Это означает, что лица, инфицированные H. pylori, имели в среднем на 45% меньше шансов заболеть ПБ, чем неинфицированные. Обратная зависимость была сильнее у пациентов с атрофией слизистой оболочки тела желудка, а также у больных, которые принимали антисекреторные препараты чаще 1 раза в неделю: ОШ 0,28; 95% ДИ 0,15-0,50. У пациентов без этих факторов обратная зависимость ПБ от инфекции H. pylori не подтвердилась (ОШ 1,32; 95% ДИ 0,66-2,63).

Авторы исследования сделали вывод о том, что наличие инфекции H. pylori ассоциируется с меньшим риском развития ПБ, и этот протекторный эффект действительно можно связать со снижением кислотопродукции в желудке, так как данная ассоциация наблюдалась только у пациентов с атрофическим гастритом или принимавших антисекреторные препараты.

Fischbach L.A. et al. Am J Gastroenterol. 2014; 109 (3): 357-368

*Подготовил* ***Дмитрий Молчанов***