



І. Г. Палій, С. В. Заїка, А. П. Піддубецька

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

До питання ефективності ерадикаційної терапії з використанням три- та чотирикомпонентних схем: місце препаратів вісмуту

Мета — провести порівняльний аналіз ефективності різних схем ерадикації *H. pylori*.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати 274 контрольних уреазних дихальних тестів ¹³C-сечовиною, виконаних у 127 чоловіків і 147 жінок у 2007—2012 рр. Усі хворі мали патологію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Залежно від схеми ерадикації хворих розділили на три групи. Першу групу становили 146 пацієнтів, яким призначали схему на основі ІПП в стандартній дозі 2 рази на добу, кларитроміцину 0,5 г 2 рази на добу і амоксициліну 1,0 г 2 рази на добу (ІПП+К+А). До другої групи увійшли 48 пацієнтів, яким призначали потрійну терапію на основі ІПП у стандартній дозі 2 рази на добу, кларитроміцину 0,5 г 2 рази на добу і орнідазолу 0,5 г 2 рази на добу (ІПП+К+О). До третьої групи увійшли 80 хворих, які отримували квадротерапію: ІПП у стандартній дозі 2 рази на добу, кларитроміцину 0,5 г 2 рази на добу, амоксицилін 1,0 г 2 рази на добу і вісмут субцитрат 0,24 г 2 рази на добу («Де-Нол») (ІПП+К+А+В). Тривалість терапії становила 7 днів.

Результати. Негативний результат дихального уреазного тесту з ¹³C-міченою сечовиною встановлено у 120 (82,2%) хворих першої групи, 37 (77,1%) — другої і у 74 (92,5%) — третьої групи. При порівнянні кількості успішної ерадикації *H. pylori* між першою (ІПП+К+А) і другою групою (ІПП+К+О) нами не було виявлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$). При цьому рівень успішної ерадикації в третій групі був достовірно вищим ($p < 0,01$), ніж у першій і другій.

Висновки. Таким чином, квадротерапія на основі ІПП, кларитроміцину, амоксициліну і вісмуту субцитрату («Де-Нол») — високоефективна схема ерадикації *H. pylori*, особливо якщо хворий приймав макроліди при захворюваннях внутрішніх органів.

Ключові слова: ерадикація *Helicobacter pylori*, вісмуту субцитрат колоїдний («Де-Нол»).

Нині вважається доведеною провідна роль в етіопатогенезі пептичної виразки, особливо при її дуоденальній формі, інфекційного агента — *Helicobacter pylori*. Епідеміологічні дані, отримані в різних країнах, свідчать про те, що практично 100% виразок, локалізованих у дванадцятипалій кишці (ДПК), і понад 80% виразок шлункової локалізації пов'язані з персистенцією *H. pylori* [1, 2, 12, 20]. *H. pylori* вважають найважливішим етіопатогенетичним чинником не лише при виразковій хворобі, а і при хронічному гастриті (тип В), дуоденіті (гастродуоденіті), MALT-лімфомі (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) і раку шлунка.

Відкриття *H. pylori* і доведення його провідної ролі у розвитку більшості гастродуоденальних захворювань кардинальним чином змінило підхід до їх лікування. Сучасна терапія гелікобактерасоційованої гастродуоденальної патології передбачає ерадикацію *H. pylori*. У розвинених країнах найпопулярнішою схемою лікування залишається традиційна «потрійна» терапія (інгібітор протонної помпи (ІПП) + кларитроміцин + амоксицилін або метронідазол) тривалістю від 7 до 14 днів. Однак жодна з рекомендованих схем ерадикаційної терапії не забезпечує 100% ефекту. За даними J. Luther та співавт. (2011), гелікобактерна інфекція зберігається у 25% пролікованих [41, 45].

Останніми роками спостерігається збільшення частоти неефективності лікування при засто-

суванні 7-денних потрійних схем ерадикаційної терапії [9, 14, 29]. Більше ніж 25-річний досвід лікування гелікобактерної інфекції свідчить, що ерадикація стає дедалі складнішим завданням, оскільки мікроорганізм швидко набуває стійкості до антибактеріальних препаратів. Незадовільні результати класичних ерадикаційних схем змушують проводити повторні курси лікування, у зв'язку з чим існує потреба не лише у пошуку нових схем ерадикації *H. pylori* першої лінії, які ефективні в умовах високої антибіотикорезистентності, а й у розробці нових напрямів антигелікобактерної терапії, які передбачають вплив на різні ланки патогенезу гелікобактерної інфекції.

Згідно із сучасними рекомендаціями схема першої лінії передбачає призначення ППП і двох антибіотиків (зазвичай це кларитроміцин і амоксицилін). Компоненти цієї схеми вдало збалансовані за ефективністю та побічною дією, роль кожного з них добре продумана щодо точок прикладання і патогенетичних механізмів. Ця схема отримала назву «стандартної потрійної терапії». За результатами метааналізу 112 досліджень, які включали 8383 пацієнтів, рівень ерадикації *H. pylori* при використанні цієї схеми становив 78–91 % [34, 47, 51].

За результатами багатоцентрових досліджень, проведених російською групою з вивчення *H. pylori* у 2000–2010 рр., рівень ерадикації *H. pylori* у схемах потрійної терапії без препаратів вісмуту дорівнював у середньому 71 % [7, 34], тоді як використання схем потрійної терапії з препаратами вісмуту забезпечує ерадикацію у 93 % хворих [14, 24].

Якщо при використанні стандартної потрійної терапії не вдалося досягти ерадикації *H. pylori*, то згідно з Маастрихтськими рекомендаціями призначають терапію другої лінії, так звану стандартну квадротерапію. Ця схема передбачає додаткове використання препаратів солей вісмуту при збереженні ППП як антисекреторного препарату. Рівень ерадикації при застосуванні квадротерапії як терапії другої лінії становить 74–98 % залежно від наявності у мікроорганізму резистентності до того чи іншого антибіотика [18, 44, 45, 51].

На перший погляд, відсутність ефективної ерадикації після терапії першої лінії нічого не змінює для хворого. Насправді ж наслідки неуспішної ерадикації *H. pylori* є досить серйозними.

Після курсу стандартної потрійної терапії суб'єктивно стан хворих помітно поліпшується, навіть якщо ерадикації не було досягнуто. Пізніше виникають нечіткі ознаки диспепсії у вигляді коротких нападів печії, які хворі самостій-

но «легко лікують» прийомом широкодоступних антисекреторних засобів. Однак дедалі більше даних свідчать про неприпустимість використання антисекреторних засобів як монотерапії у Нр-позитивних хворих. Як показали дослідження останніх років, монотерапія антисекреторними фармакопрепаратами за наявності *H. pylori* у слизовій оболонці шлунка призводить до розширення ареалу розповсюдження мікроорганізму [21, 55]. Якщо при високому рівні кислотної продукції *H. pylori* виявляється здебільшого в антральному відділі, то при підвищенні внутрішньошлункового рН на тлі монотерапії антисекреторними засобами цей мікроорганізм починає у великій кількості виявлятися і в тілі шлунка.

H. pylori колонізує нові ділянки слизової оболонки, поширюючись у зону розташування головних кислотопродукуючих залоз у тілі шлунка. Це супроводжується вираженим посиленням морфологічних та імунологічних виявів запалення слизової оболонки шлунка. При такому розвитку подій звичайний антральний гастрит перетворюється на пангастрит, що закладає основу для хронізації запалення з розвитком частих рецидивів пептичної виразки, хронічних ерозій, атрофічного гастриту і раку шлунка. Виходячи з цього, кількість спроб ерадикації *H. pylori* має бути мінімальною [17, 40, 53].

Вимоги до «ідеальних» препаратів, призначених для антигелікобактерного лікування:

- обмежений спектр дії, стабільність та активність за будь-якого рН шлунка та ДПК (кислий, нейтральний і навіть слаболужний), здатність проникати крізь шар слизу без зменшення антимікробних властивостей (або з просвіту шлунка, або з боку власної пластинки);
- комбінація антимікробних агентів повинна бути простою, високоєфективною, позбавленою серйозних побічних дій і забезпечувати високий рівень ерадикації *H. pylori* [28].

Серед препаратів, які використовують для проведення ерадикації *H. pylori* і які відповідають одночасно двом наведеним вище умовам, особливої уваги заслуговують препарати вісмуту [38].

Чому препарати вісмуту, зокрема вісмуту субцитрат колоїдний («Де-Нол»), рекомендується включати в схеми ерадикації першої лінії? Це пояснюється унікальними властивостями «Де-Нолу»:

- цитопротективною дією і здатністю утворювати захисну плівку на поверхні дефектів слизової оболонки;
- впливом на щільність і проникність шару шлункового слизу, утворенням комплексу віс-

мут — протеоглікан, що уповільнює дифузію H^+ , але не впливає на дифузію інших іонів;

- здатністю впливати на *H. pylori*, перешкоджати його адгезії до шлункового епітелію, пошкоджувати і фрагментувати мембрани бактеріальної клітини, спричиняти її вакуолізацію.

Існує значна кількість робіт зарубіжних та вітчизняних дослідників, в яких підтверджено високу ефективність антигелікобактеріальних схем з використанням препаратів вісмуту [3, 4, 13, 26, 30, 32]. Відзначено, що схеми антигелікобактерної терапії на основі вісмуту субцитрату колоїдного зберігають ефективність упродовж багаторічного використання. За даними російських дослідників, ефективність використання квадротерапії (вісмуту субцитрат колоїдний, омепразол, тетрациклін, метронідазол) у 1997 р. становила 95,3 %, а у 2002 р. — 93,9 % [10].

Результати використання схеми квадротерапії продемонстрували перевагу перед стандартною потрійною терапією. Група відомого американського гелікобактеріолога D. Y. Graham також апробувала схему стандартної квадротерапії, але не як терапію другої лінії (за Маастрихтськими рекомендаціями), а як терапію першої лінії. Встановлено, що використання стандартної квадротерапії у популяції первинних хворих стабільно забезпечує достатньо високий рівень ерадикації *H. pylori* [5, 33, 48].

Квадротерапія з використанням препарату вісмуту забезпечує ерадикацію *H. pylori* до 98 % незалежно від чутливості штамів *H. pylori* до антибіотиків [37].

Усі Маастрихтські домовленості рекомендують застосовувати вісмуту субцитрат разом з метронідазолом, тетрацикліном та ІПП [46]. Однак це не означає, що вісмуту субцитрат колоїдний не може бути використаний у схемах ерадикації *H. pylori* на основі кларитроміцину, адже вісмуту субцитрат колоїдний дає змогу подолати резистентність *H. pylori* не лише до метронідазолу, а і до кларитроміцину [37].

Використання вісмуту субцитрату колоїдного у схемах антигелікобактерного лікування на основі ІПП, кларитроміцину та амоксициліну знайшло відображення у матеріалах V засідання наукового товариства гастроентерологів Росії, об'єднаного з XXXI сесією ЦНІП, в лютому 2006 р., де були прийняті стандарти «Діагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori* (Третий Московский консенсус)» [3, 15]. Особливістю цих домовленостей є те, що практичному лікарю пропонується вибір першої лінії ерадикації *H. pylori* (3- або 4-компонентна

схема) залежно від розміру виразки і тяжкості перебігу захворювання. Що більшим є розмір виразки і тяжчим перебіг захворювання, то більш потужною має бути схема ерадикації. Пропонується така 4-компонентна схема: ІПП у стандартному дозуванні двічі на добу, вісмуту субцитрат колоїдний у дозі 240 мг двічі на добу, кларитроміцин у дозі 500 мг двічі на добу, амоксицилін у дозі 1000 мг двічі на добу. Тривалість застосування ерадикаційної схеми також залежить від тяжкості перебігу захворювання і становить 7–10 днів [3].

В Україні ще в 2005 р. були опубліковані результати дослідження, в якому використовували схему на основі ІПП, вісмуту субцитрату, кларитроміцину та амоксициліну. Особливістю дослідження було те, що в групу, яка отримувала цю схему, було залучено хворих, котрим попередньо проводили ерадикацію *H. pylori* 3-компонентною схемою на основі кларитроміцину або 4-компонентною схемою на основі тетрацикліну та метронідазолу, але безрезультатно. Ерадикації *H. pylori* досягнуто у 93,3 % пролікованих хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) [22].

Механізм антигелікобактерної дії вісмуту субцитрату пов'язаний з [25–27]:

1. Руйнацією бактеріальної стінки *H. pylori*.
2. Блокуванням (денатурацією) життєво важливих для існування *H. pylori* ферментів (каталаза, уреаз, ліпаза, фосфоліпаза).
3. Дією, на відміну від антибактеріальних препаратів, на коковидні форми *H. pylori*.
4. Здатністю до припинення адгезії *H. pylori* до слизової оболонки шлунка.
5. Високою проникаючою здатністю у слиз шлунка, куди антибактеріальні препарати потрапляють погано.
6. Здатністю бути провідником для дії антибактеріальних препаратів у слизовій оболонці шлунка.

Крім того, згідно з даними R. Williamson та G. A. Ripkin [56], «Де-Нол» запобігає розвитку первинної та вторинної резистентності до антибіотиків.

Антибактеріальний ефект препаратів вісмуту на відміну від антибіотиків реалізується за рахунок місцевого «антисептикоподібного» ефекту. При контакті препаратів вісмуту з *H. pylori* відбувається пригнічення синтезу АТФ, білків бактеріальної стінки, порушується бактеріальна адгезія, синтез бактеріальної протеази, фосфоліпази та уреаз, пошкоджується позаклітинний бактеріальний глікокалікс. Дослідження останніх

років засвідчили, що одним з механізмів пошкодження *H. pylori* є модифікація метаболізму заліза і нікелю в бактеріальній клітині [43, 49].

Можна припустити, що саме за рахунок відмінностей у реалізації антибактеріальної дії порівняно з антибіотиками, а також впливу на кілька мішеней резистентність *H. pylori* до препаратів вісмуту не розвивається. Завдяки зазначеним фармакодинамічним перевагам препаратів вісмуту вони є обов'язковим компонентом схем ерадикації (4-компонентна схема) у регіонах з високим рівнем стійкості та альтернативним режимом у регіонах з низьким рівнем резистентності до макролідів згідно з оновленими рекомендаціями Маастрихту IV.

Як відомо, в результаті зміни умов мікросередовища під впливом антибактеріальних та антисекреторних препаратів *H. pylori* здатний трансформуватися з бацилярних у кокові форми [6, 31, 39]. Антибіотики діють бактерицидно лише на вегетативні форми бактерій, порушуючи синтез ДНК або формування клітинної оболонки [19], а антисекреторні засоби призводять уреа-зопозитивну бактерію до «лужного самогубства». У коковій формі *H. pylori* не чутливий до дії антибіотиків і легко переносить більш високі значення рН, але при цьому зберігає деякі патогенні властивості. Кокові форми *H. pylori* спричиняють більш ранню і виражену перебудову цитоскелета епітеліальних клітин [8], а також володіють більш вираженим окиснювальним потенціалом [9, 11]. При раку шлунка ці форми виявляються у слизовій оболонці шлунка частіше і в більшій кількості, ніж при пептичній виразці [12]. Це свідчить про вираженіші канцерогенні властивості кокової форми *H. pylori*. Щоб не допустити персистенції *H. pylori* у слизовій оболонці шлунка, за наявності відповідних показань слід одразу проводити ерадикаційну терапію найефективнішими засобами. У цьому найкраще зарекомендували себе препарати вісмуту, зокрема вісмуту субцитрат («Де-Нол»). На відміну від антибіотиків та антисекреторних засобів вісмут субцитрат колоїдний токсично діє на всі форми *H. pylori* [35, 51], тому схеми з препаратами вісмуту завжди забезпечують вищу частоту ерадикації порівняно зі схемами, які включають ті самі антибіотики, але без вісмуту [14].

Застосування 4-компонентної схеми як терапії першої лінії забезпечує вищий рівень ерадикації, ніж при використанні стандартної потрійної терапії без препаратів вісмуту. Крім того, при включенні ІППІ схема з вісмутом забезпечує купірування больового синдрому швидше, ніж схе-

ми стандартної потрійної терапії на основі препаратів вісмуту [23, 40, 51, 54].

Наведені дані дають відповідь на запитання про можливість поєднаного використання ІППІ і препаратів вісмуту, яке тривалий час дискутувалось у науковій літературі. Вважалося, що препарати вісмуту найкраще працюють у кислому середовищі. На сьогодні відомо, що тільки вісмуту субцитрат колоїдний («Де-Нол») може використовуватися разом з ІППІ, оскільки він найкраще виявляє свої властивості при внутрішньошлунковому рН 4–5, тоді як інші хімічні сполуки вісмуту (вісмуту нітрат, вісмуту субсаліцилат, вісмуту галат) — лише в кислому середовищі шлунка. Крім того, вісмуту субцитрат колоїдний на відміну від інших хімічних форм вісмуту має найкращий бактерицидний ефект щодо *H. pylori* [27].

Вісмуту субцитрат колоїдний є безпечним фармакопрепаратом, який використовують для лікування пептичних ерозивно-виразкових захворювань шлунка та ДПК. В організм хворих потрапляє менше 1 % прийнятого препарату, що дає змогу застосовувати його впродовж тривалого часу, при цьому концентрація вісмуту в сироватці крові тримається на рівні 5–8 мкг/л, тоді як у шлунковому соку концентрація досягає 100 мг/л [27, 36]. Оскільки вісмут повільно виводиться з організму, його не рекомендують призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. У шлунку препарат може зв'язуватися з їжею та антацидними препаратами, його терапевтична дія в цьому випадку стає неможливою. Тому препарат рекомендують приймати за 30 хв до їди і на ніч, не раніше ніж через 2 год після останнього прийому їжі, і не поєднувати з прийомом антацидів.

Безпечність препарату підтверджує дозвіл для його використання у дитячій практиці [26].

Таким чином, проблема підвищення ефективності ерадикаційної терапії є актуальною. Ефективність терапії залежно від вибору схеми ерадикації *H. pylori* залишається недостатньо вивченою. За наявності показань до ерадикації *H. pylori*, зазначених у сучасних рекомендаціях, її відразу слід проводити найефективнішими засобами. Застосування 4-компонентних схем з амоксициліном і препаратами вісмуту як терапії першої лінії не завдає шкоди хворому, оскільки стійкість мікроорганізму до цих препаратів практично не виникає, і у випадку невдачі їх можна використовувати в наступних схемах лікування [17, 42, 50].

Мета роботи — провести порівняльний аналіз ефективності схем ерадикації *H. pylori* за 2007–2012 рр.

Матеріали та методи

Проаналізовано 274 результати контрольного уреазного дихального тесту із ^{13}C -сечовиною, проведеного у 127 чоловіків та 147 жінок у 2007–2012 рр. Дослідження виконане в клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Серед пацієнтів, яким проводили дихальний уреазний тест із ^{13}C -сечовиною для контролю ефективності антигелікобактерної фармакотерапії, було 123 (44,9 %) хворих на пептичну виразку ДПК, 47 (17,2 %) — з пептичною виразкою шлунка, 55 (20,1 %) — з ГЕРХ, 49 (17,8 %) — з функціональною шлунковою диспепсією. Усі групи хворих були порівнянними за середнім віком та співвідношенням статей ($p > 0,05$).

Залежно від призначеної схеми ерадикації хворих розподілили на три групи: у першу залучено 146 хворих, яким призначали потрійну схему ерадикації на основі ІПП у стандартному дозуванні 2 рази на добу, кларитроміцину в дозі 0,5 г 2 рази на добу та амоксициліну у дозі 1,0 г 2 рази на добу (ІПП + К + А). Тривалість застосування схеми становила 7 днів.

До другої групи залучено 48 пацієнтів, яким призначали потрійну схему ерадикації на основі ІПП у стандартному дозуванні 2 рази на добу, кларитроміцину в дозі 0,5 г 2 рази на добу та орнідазолу у дозі 0,5 г (ІПП + К + О). Тривалість застосування схеми становила 7 днів.

У третю групу залучено 80 хворих, які отримували квадротерапію на основі ІПП у стандартному дозуванні 2 рази на добу, кларитроміцину в дозі 0,5 г 2 рази на добу, амоксициліну — 1,0 г 2 рази на добу та вісмуту субцитрату («Де-Нол») у дозі 0,24 г 2 рази на добу (ІПП + К + А + В). Тривалість застосування схеми становила 7 днів.

Дихальний уреазний тест із ^{13}C -міченою сечовиною виконували через 4 тиж після завершення ерадикації *H. pylori*. Перед проведенням тестів для визначення інфікованості *H. pylori* у хворих було детально зібрано фармакологічний анамнез з обов'язковим обговоренням фармакопрепаратів (антибактеріальні, кислотоблокуючі, препарати вісмуту), які могли б пригнічувати уреазну активність *H. pylori*. Дослідження не проводили хворим, які приймали протягом останніх 4 тиж блокатори секреції хлористоводневої кислоти (ІПП, блокатори H_2 -рецепторів гістаміну), антибактеріальні фармакопрепарати та препарати вісмуту.

Уранці натще пацієнт надував перший мішок ємністю 500 мл з поміткою «0». Потім випивав

250 мл яблучного або апельсинового соку з розчиненою в ньому ^{13}C -міченою сечовиною в дозі 75 мг. Другий мішок з поміткою «30» пацієнт надував через 30 хв після випитого соку з розчиненим у ньому реактивом. Протягом 30 хв дослідження хворим було заборонено приймати їжу, курити.

Визначення приросту концентрації ^{13}C у видихнутому повітрі проводили на інфрачервоному аналізаторі фірми IRIS (фірми Wagner, Німеччина).

Якщо приріст ^{13}C становив 3,5 і більше, що свідчило про наявність інфікування слизової оболонки шлунка *H. pylori*, то результат тесту оцінювали як позитивний, а якщо приріст ^{13}C становив менше 3,5, що свідчило про відсутність інфікування слизової оболонки шлунка *H. pylori*, то як негативний.

Результати та обговорення

У першій групі (ІПП + К + А) зі 146 обстежених позитивний результат дихального уреазного тесту із ^{13}C -міченою сечовиною виявлено у 26 (17,8 %) пацієнтів, що свідчило про збереження інфікування *H. pylori*.

Із 48 пацієнтів другої групи (ІПП + К + О) результат дихального уреазного тесту із ^{13}C -міченою сечовиною виявився позитивним у 11 (22,9 %) хворих, незважаючи на проведене лікування.

У третій групі (ІПП + К + А + В) із 80 обстежених хворих позитивний результат дихального уреазного тесту із ^{13}C -міченою сечовиною виявлено у 6 (7,5 %) пролікованих.

При порівнянні результатів успішної ерадикації *H. pylori* між першою (ІПП + К + А) та другою (ІПП + К + О) групами встановлено, що вони мало відрізнялися ($p > 0,05$) — 82,2 % проти 77,1 %, тоді як у третій групі (ІПП + К + А + В) цей показник був вірогідно більшим (92,5 %) порівняно як з першою ($p < 0,01$), так і з другою ($p < 0,01$).

Частота успішної ерадикації *H. pylori* в другій групі (ІПП + К + О) була нижчою за рекомендовану в Маастрихтських домовленостях різних років [8, 25]. Схожі дані щодо низької успішності потрійних схем ерадикації *H. pylori* ІПП + К + О та ІПП + К + О отримано в інших країнах, зокрема в Росії [7, 34, 41, 45].

Можна припустити, що низька частота успішної ерадикації *H. pylori* при використанні потрійної терапії пов'язана з широким використанням кларитроміцину та похідних метронідазолу в лікуванні інших захворювань внутрішніх органів, зокрема в пульмонології, урології та гінекології

[14, 25]. Підтвердженням цього припущення є той факт, що у 2005 р. рівень успішної ерадикації *H. pylori* при використанні потрійної терапії на основі ІПП + К + А у м. Вінниці становив 86,7% [22], тоді як у 2007–2012 рр. — 82,2%.

На відміну від потрійної терапії квадротерапія на основі ІПП, «Де-Нолу», кларитроміцину та амоксициліну в м. Вінниці зберігає свою високу ефективність. Якщо у 2005 р. частота успішної ерадикації *H. pylori* при застосуванні цієї схеми становила 93,3% [22], то у 2007–2012 рр. — 92,5%. Схожі результати отримано в інших наукових центрах України [26]. За даними російських дослідників, ефективність використання квадротерапії (вісмуту субцитрат колоїдний, омепразол, тетрациклін, метронідазол) у 1997 р. становила 95,3%, а у 2002 р. — 93,9% [10].

З огляду на те, що визначення чутливості *H. pylori* до антибактеріальних фармакопрепаратів є поки що малодоступним для повсякденної практики як лікарів первинної ланки, так і

лікарів-гастроентерологів, доцільно використовувати вісмуту субцитрат колоїдний («Де-Нол») вже на етапі первинного призначення в схемах ерадикації *H. pylori*, особливо якщо з анамнезу відомо, що хворий приймав макроліди з приводу лікування інших захворювань.

Висновки

Частота успішної антигелікобактерної терапії при використанні потрійних схем ерадикації *H. pylori* (ІПП + К + А) та (ІПП + А + О) у 2007–2012 рр. у м. Вінниці становила 82,2 та 77,1% відповідно, різниця недостовірна ($p > 0,05$).

Квадротерапія (ІПП + К + А + В) порівняно з потрійними схемами ерадикації *H. pylori* достовірно ($p < 0,01$) підвищує ефективність антигелікобактерної терапії (рівень ерадикації *H. pylori* у 2007–2012 рр. становив 92,5% у м. Вінниці) і може використовуватися при первинному призначенні схем ерадикації *H. pylori*.

Список літератури

1. Алексеев С.А. Лансопразол — препарат выбора в лечении кислотозависимых заболеваний // Фарматека. — 2007. — № 13 (147). — С. 19–22.
2. Бабак О.Я. Сравнительная оценка клинической эффективности рабепразола и других ингибиторов протонной помпы по результатам метаанализа // Фарматека. — 2010. — № 7. — С. 11–16.
3. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь у больных пожилого возраста: диагностика и лечение // Справочник поликлинического врача. — 2006. — Т. 4, № 9. — С. 38–44.
4. Григорьев П.Я., Яковенко А.В., Яковенко Э.П. и др. Пути оптимизации лечения *Helicobacter pylori*-инфекции. Сравнительная эффективность тройной и квадротерапии, используемых в качестве схем первой линии // Современная гастроэнтерология. — 2004. — № 4 (18). — С. 66–74.
5. Губергриц Н.Б., Агибалов А.Н., Белоконов Т.Н. Эффективность антихеликобактерной терапии с использованием препаратов отечественного производства // Современная гастроэнтерология. — 2004. — № 3. — С. 77–84.
6. Демьяненко Д. Нексיום (эзомепразол) — новое слово в лечении кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 9. — С. 32–38.
7. Демьяненко Д.О. Эффективность и безопасность в лечении кислотозависимых заболеваний // Здоров'я України. — 2008. — № 6. — С. 34–38.
8. Ивашкин В.Т., Исаков В.А. Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны России? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. 11. — № 3. — С. 77–85.
9. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. — М.: Гэотар-Медиа, 2008. — С. 255–258.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата «Нексיום», рег. 013775 / 01–2006.
11. Исаков В.А. Де-Нол (колоидный субцитрат висмута): перспективы применения при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 2. — Прил. 10. — С. 32–35.
12. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса — основа антихеликобактерной терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 3. — С. 40–43.
13. Кляритская И.Л. Эффективность тройной терапии на основе коллоидного субцитрата висмута у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, инфицированных *Helicobacter pylori* // Современная гастроэнтерол. — 2003. — № 2 (12). — С. 68–70.
14. Кучерявый Ю.А. Как повысить эффективность лечения язвенной болезни // Consilium Medicum Ukraina. — 2011. — № 12. — С. 36–42.
15. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. и др. Стандарты «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциируемых с *Helicobacter pylori*» (Третье Московское соглашение, 4 февр. 2005 г.) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 3. — С. 1–4.
16. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: как оптимизировать лечение кислотозависимых заболеваний // Рус. мед. журн. — 2005. — № 2. — С. 32–36.
17. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике // Фарматека. — 2002. — № 9. — С. 11–16.
18. Лапина Т.Л. Рекомендации по лечению инфекции *Helicobacter pylori* // Рус. мед. журн. — 2008. — № 4. — С. 15–18.
19. Лапина Т.Л. Эзомепразол — первый блокатор протонной помпы — моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний // Фарматека. — 2008. — № 10. — С. 21–25.
20. Маев И.В. Место и значение ингибиторов протонной помпы в современном лечении язвенной болезни // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 12–13.
21. Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии I линии при использовании препаратов пантопразола и омепразола // Лечащий врач. — 2010. — № 2. — С. 93–95.

22. Палій І.Г., Зайка С.В. Деякі аспекти лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Укр. тер. журн. — 2005. — № 4. — С. 71—75.
23. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 3. — С. 32—40.
24. Пасечников В.Д., Чуков С.З., Бакланова О.А. Эрадикация *Helicobacter pylori* как мера профилактики развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка // *Consillium Medicum*. — 2010. — № 4. — С. 57—61.
25. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., Скопиченко С.В. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными заболеваниями: монография. — К: Тиса ЛТД, 2008. — 425 с.
26. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Кожевников А.Н., Пучков К.С. Опыт применения препарата висмута в схеме первой линии эрадикации *Helicobacter pylori* // *Здоров'я України XXI сторіччя*. — 2009. — № 6 (211). — С. 58—59.
27. Рысс Е.С., Звартау Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни. — СПб; М.: Невский диалект — Бино, 1998. — 253 с.
28. Самсонов А.А. Антибиотикосхем эрадикации *Helicobacter pylori*. Чем мы ограничены в выборе препаратов? // *ГЖТК*. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 63—68.
29. Степанов Ю.М., Власова А.Н. Современные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии // *Внутренняя медицина*. — 2009. — № 4. — С. 52—56.
30. Тищенко В.В. Порівняльна ефективність антихеликобактерної терапії хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки з обсіменінням високого ступеня слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* // *Сучасна гастроентерол.* — 2002. — № 3 (9). — С. 44—47.
31. Тумарева С.Н. Сравнительная оценка эффекта различных ингибиторов протонной помпы (париет, нексиум, омез, ланзап, контролок) в лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2009. — № 6. — С. 17—23.
32. Фадеенко Г.Д., Просоленко К.О. Шляхи подолання резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків. Порівняння класичної потрійної та послідовної терапії з використанням «Де-Нолу» при пептичних виразках // *Сучасна гастроентерол.* — 2009. — № 5 (49). — С. 98—103.
33. Хавкин А.И., Рачкова Н.С., Жихарева Н.С. и др. Перспективы применения ингибиторов протонной помпы // *Рус. мед. журн.* — 2009. — № 7. — С. 73—79.
34. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Опыт применения четырехкомпонентных лекарственных схем, отличных от стандартной квадротерапии, при лечении хеликобактерной инфекции // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2001. — Т. 11, № 2, прил. 13. — С. 103—105.
35. Цуканов В.В., Амелчугова О.С., Щербаков П.Л. Современные рекомендации эрадикации *Helicobacter pylori* // *Лечащий врач*. — 2010. — № 2. — С. 38—41.
36. Щербаков П.Л., Варгапетова Е.Е., Салмова В.С. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов висмута у детей // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2003. — № 3. — С. 56—59.
37. Щербинина М.Б., Ткач С.М., Бабак О.Я. Висмутсодержащие препараты в гастроэнтерологии // *Здоров'я України XXI сторіччя*. — 2009. — № 13—14. — С. 64—65.
38. Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* — 2006. — № 2. — С. 1—4.
39. Anagnostopoulou G.K., Tsiakos S., Margantinis G. et al. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: results of a randomized controlled study // *Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 6, N 38. — P. 503—506.
40. Flamm R.K., Beyer J., Tanaka S.K., Clement J. Kill kinetics of antimicrobial agents against *Helicobacter pylori* // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 38. — P. 719—725.
41. Florent C., Audiger J.C., Boyer J. et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of gastric ulcer: a multicentre study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1994. — Vol. 6. — P. 1135—1139.
42. Furuta T., Shirai N., Takashima M. et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 69 (3). — P. 158—168.
43. Ge R., Chen Z., Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update // *Metallomics*. — 2012. — Vol. 4. — P. 239—243.
44. Graham D.Y., Osato M.S., Hoffman J. et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 745—750.
45. Kositchaiwat C., Ovarltarnporn B., Kachintorn U., Atisook K. Low and high doses of rabeprazole vs. omeprazole for cure of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 12, N 18. — P. 1019—1021.
46. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection — Summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report // *Сучасна гастроентерол.* — 2005. — № 5 (25). — С. 84—91.
47. Segal E., Falkow S., Thompkins L.S. *Helicobacter pylori* attachment to gastric cells induces cytoskeletal rearrangement and tyrosine phosphorylation of host cell proteins // *Proc. Natl. Acad. Scien.* — 2003. — Vol. 93. — P. 1259—1264.
48. Sharara A.I. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 21, N 3. — P. 863—870.
49. Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E., Lilly N.A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43. — P. 659—666.
50. Subei I.M., Cardona H.J., Bachelet E. et al. One week of esomeprazole triple therapy vs. 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in *Helicobacter pylori*-positive patients // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52 (6). — P. 1505—1512.
51. Tulassay Z., Kryszewski A., Dite P. et al. 7-day treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *H. pylori* and heals patients with DU disease // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 16. — P. 118—122.
52. Tulassay Z., Kryszewski A., Dite P. et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — N 3. — P. 1457—1465.
53. Veldhuyzen van Zanten S., Lauritsen K., Delchier J.-C. et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 1605—1611.
54. Veldhuyzen van Zanten S., Chiba N., Barkun A. et al. A randomized trial comparing seven-day therapy for eradication of *Helicobacter pylori* // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 533—538.
55. Vergara M., Vallve M., Gisberty P. et al. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18. — P. 647—654.
56. Williamson R., Pipkin G.A. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*? // *Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998* / Ed. by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — London: Kluwer Acad. Publ., 1998. — P. 416—425.

И. Г. Палий, С. В. Заика, А. П. Поддубецкая

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

К вопросу об эффективности эрадикационной терапии с использованием трех- и четырехкомпонентных схем: место препаратов висмута

Цель — провести сравнительный анализ эффективности различных схем эрадикации *H. pylori*.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 274 контрольных уреазных дыхательных тестов ¹³C-мочевинной, выполненных у 127 мужчин и 147 женщин в 2007—2012 гг. У всех больных была патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В зависимости от использованной схемы эрадикации больные были разделены на три группы. Первую группу составили 146 пациентов, которым назначалась схема на основе ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицина 0,5 г 2 раза в сутки и амоксициллина 1,0 г 2 раза в сутки (ИПП + К + А). Во вторую группу вошли 48 пациентов, которым назначалась тройная терапия на основе ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицина 0,5 г 2 раза в день и орнидазола 0,5 г 2 раза в сутки (ИПП + К + О). В третью группу вошли 80 больных, которые получали квадротерапию: ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицин 0,5 г 2 раза в сутки, амоксициллин 1,0 г 2 раза в сутки и висмута субцитрат 0,24 г 2 раза в сутки («Де-Нол») (ИПП + К + А + В). Длительность терапии составила 7 дней.

Результаты. Отрицательный результат дыхательного уреазного теста с ¹³C-меченой мочевиной диагностирован у 120 (82,2%) больных первой группы, 37 (77,1%) — второй и у 74 (92,5%) — третьей группы. При сравнении количества успешной эрадикации *H. pylori* между первой (ИПП + К + А) и второй группой (ИПП + К + О) нами не было выявлено достоверных отличий ($p > 0,05$). При этом уровень успешной эрадикации в третьей группе был достоверно выше ($p < 0,01$), чем в первой и второй.

Выводы. Таким образом, квадротерапия на основе ИПП, кларитромицина, амоксициллина и висмута субцитрата («Де-Нол») — высокоэффективная схема эрадикации *H. pylori*, особенно если пациент использовал макролиды при заболеваниях внутренних органов.

Ключевые слова: эрадикация *Helicobacter pylori*, висмута субцитрат коллоидный («Де-Нол»).

I. G. Paliy, S. V. Zaika, A. P. Piddubetska

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

On the question of the effectiveness of eradication therapy using three- and four-schemes: a place bismuth preparations

Objective — to conduct a comparative analysis of the efficiency of the different schemes for *H. pylori* eradication.

Materials and methods. The analysis has been conducted on 274 results of the control urea breath test with ¹³C-urea, which was performed in 127 men and 147 women in years 2007—2012. All patients had pathology of the upper gastrointestinal tract. Depending on the used eradication scheme, patients were divided into three groups. The first group consisted of 146 patients who received treatment on the basis of PPI in a standard dose 2 times a day, clarithromycin 0.5 g 2 times a day and amoxicillin 1.0 g 2 times a day (PPI+C+A). The second group included 48 patients who were administered triple therapy based on PPI in standard dose 2 times a day, clarithromycin 0.5 g 2 times a day and 0.5 g ornidazole 2 times a day (PPI+C+O). The third group included 80 patients who received quadruple therapy: PPI in standard dose 2 times a day, clarithromycin 0.5 g 2 times a day, amoxicillin 1.0 g 2 times a day and bismuth subcitrate 0.24 g 2 times a day (*De-nol*) (PPI+C+A+B). The duration of therapy was 7 days.

Results. A negative result in respiratory urease test with ¹³C-labeled urea was diagnosed in 120 (82.2%) patients of the first group, 37 (77.1%) patients of the second group and in 74 (92.5%) patients in the third group. There was no significant differences ($p > 0.05$) between the results of successful *H. pylori* eradication between the first (PPI+C+A) and the second group (PPI+C+O). The level of successful eradication in the third group was significantly higher ($p < 0.01$) than in the first and second group, respectively.

Conclusions. This, quadruple therapy, including PPI, clarithromycin, amoxicillin and bismuth subcitrate (*De-nol*) is a highly efficient scheme for *H. pylori* eradication, especially for patients who used macrolides for the internal diseases treatment.

Key words: eradication of *Helicobacter pylori*, colloid bismuth subcitrate (*De-Nol*). □

Контактна інформація

Палий Ірина Гордіївна, д. мед. н., проф.

21027, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел. (432) 67-16-53. E-mail: dpaliy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 11 квітня 2014 р.