



В. В. Чернявський

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Сучасні аспекти та «підводні камені» лікування *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань

Представлено сучасні погляди щодо ролі інфекції *Helicobacter pylori* при захворюваннях гастродуоденальної зони. Розглянуто практичні аспекти лікування цієї інфекції у світлі останнього Маастрихтського консенсусу, а також особливості імплементації його основних положень у практичну діяльність. Проаналізовано шляхи подолання практичних проблем діагностично-лікувального процесу при *H. pylori*-асоційованих захворюваннях.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, лікування, Маастрихт V.

Епохальною подією для гастроентерології стало відкриття інфекції *Helicobacter pylori*, а присудження за нього Нобелівської премії в 2005 р. є свідченням його високої оцінки. Ерадикація цієї бактерії є запорукою успішного лікування хворих з пептичними виразками шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічним гастритом типу В, MALT-лімфомою, а також дає змогу перервати каскад змін у слизовій оболонці шлунка від атрофії до дисплазії та раку. Прийнято 5 європейських (Маастрихтських) консенсусів з діагностики та лікування *H. pylori*, причому принципи положення, зокрема щодо доцільності ерадикації та показань до неї, не зазнали змін, а нові дослідження проводяться для вдосконалення схем лікування залежно від регіональної резистентності *H. pylori* до антибіотиків. Так, саме відсутність 100 % ефективної схеми є наріжним каменем лікування *H. pylori*-залежних станів. Це зламало ще один стереотип, який існував у пацієнтів та лікарів: лікування захворювань гастродуоденальної зони залежить не від так званої кислотності, а від наявності чи відсутності *H. pylori*.

Користь від ерадикаційної терапії:

- повне вилікування *H. pylori*-асоційованої пептичної виразки (до якої раніше застосовували термін «виразкова хвороба»);

- запобігання розвитку атрофії слизової оболонки шлунка, передракових змін та некардіального раку шлунка;
- легше ведення хворих з недослідженою диспепсією, менша вартість лікування, зменшення кількості езофагогастродуоденоскопії на 30–70 % (без зменшення ефективності діагностики);
- полегшення перебігу функціональної диспепсії;
- зниження ризику, пов'язаного з гастропатіями, спричиненими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ);
- поліпшення перебігу негастроентерологічних захворювань (імунна тромбоцитопенія, залізодефіцитна анемія, шкірні, кардіоваскулярні хвороби тощо) [7].

Проте існують ризики, пов'язані з ерадикацією *H. pylori*: небажані явища антибіотикотерапії, зокрема алергійні реакції, а також гастроентерологічні наслідки антибіотикотерапії (кандидоз, антибіотик-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт, гепатити тощо). У віддаленій перспективі ризики можуть бути пов'язані з невдалою ерадикацією (рецидиви виразки, розвиток резистентності *H. pylori* до антибіотиків), не виключене також повторне інфікування [2].

Протягом тривалого часу спостерігається парадокс вітчизняної клінічної практики, коли антибіотикотерапію призначають часто недоцільно, і лікарі утримуються від її призначення, коли

вона є необхідною. Так, ерадикацію не проводять за наявності показань через можливі ризики (на відміну від лікування «німих» урогенітальних інфекцій). На багатьох терапевтичних конференціях, у публікаціях, науково-популярних медичних статтях і телевізійних програмах обговорюють питання щодо недоцільності призначення з метою профілактики антибіотиків при гострих респіраторних вірусних інфекціях.

Останнім часом ми звикли, що міжнародні консенсуси містять не лише чіткий алгоритм дій, а й дедалі більше практичних питань. Зокрема кожне положення консенсусу має вказівку на рівень доказів та клас рекомендацій. І те, що нам хотілося б взяти на озброєння в практичній діяльності, досить часто може бути недостатньо доведеним або не рекомендованим для клінічного застосування. Так, у Маастрихтському консенсусі V у 10-му положенні зазначено, що «використання високих доз інгібіторів протонної помпи (ІПП) двічі на добу збільшує ефективність потрійної терапії. Езомепразолу та рабепразолу можна віддати перевагу в Європі та Північній Америці, де висока поширеність екстенсивних метаболізаторів ІПП», проте вказується на низький рівень доведеності та слабкий клас рекомендацій, що в принципі зберігає поняття «класового ефекту» для ІПП і не віддає однозначної переваги цим препаратам [7].

Практичні рішення лікарю доводиться приймати, спираючись на кілька міжнародних керівництв. Наприклад, щодо гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) маастрихтські консенсуси II–V стверджують, що:

- *H. pylori* не впливає на вираженість симптомів, імовірність рецидиву та ефективність лікування;
- лікування *H. pylori* не спричиняє ГЕРХ;
- ерадикація *H. pylori* виліковує гастрит у пацієнтів, які тривало приймають ІПП.

Оскільки ГЕРХ завжди потребує підтримувальної терапії ІПП [5], ерадикація показана практично всім пацієнтам з ГЕРХ. Це свідчить про важливість індивідуального підходу. Успішна ерадикація *H. pylori* шкоди пацієнту з ГЕРХ не завдає.

Ще одним підводним каменем ерадикації *H. pylori* є проблема функціональної диспепсії. Так, у консенсусі Маастрихт IV зазначено, що: ерадикація *H. pylori* забезпечує тривале позбавлення від симптомів функціональної диспепсії у 1 з 12 пацієнтів, і це краще, ніж будь-який інший вид лікування [6]. Маастрихт-5 було прийнято після Кіотського консенсусу з хронічного гастриту та прийняття Римських критеріїв-4, тому

в ньому розмежовано гастрит і функціональну диспепсію. Зокрема *H. pylori*-гастрит має бути виключений для того, щоб діагноз функціональної диспепсії було верифіковано. При *H. pylori*-асоційованій диспепсії симптоматичний ефект ерадикації лише через 6 міс стає статистично значущим порівняно з групою без ерадикації [7].

Для клінічної практики актуальними є такі ситуації:

1. Коли до лікаря звертаються пацієнти, в яких *H. pylori* не є причиною скарг та симптомів, лікар має вирішити таке питання, чи може призначена ерадикація спричинити нові проблеми, не вирішивши попередніх.

2. Що робити, якщо при типових дуоденальних виразках *H. pylori* не виявлено?

3. Занадто рідко проводиться цілеспрямоване тестування та ерадикація перед призначенням НПЗЗ.

4. Що робити, якщо пацієнти відмовляються від лікування 2-ю і 3-ю лінією терапії;

5. Чи є якісними препарати, які призначають?

Клінічний випадок

Пацієнтка І., 52 роки. Звернулася за консультацією зі скаргами на інтенсивний біль в епігастрії, який виникає вночі, зранку натще, через 1,5 год після їди, зменшується при прийомі їжі, антацидів, ранітидину, омепразолу. Раніше пацієнтка самостійно викликала блювоту, після якої відчувала полегшення. Це загострення спостерігається близько 10 днів. Уперше схожі симптоми виникли близько 25 років тому і тоді вперше було діагностовано виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Кожного року виникало від 1 до 4 загострень, класичної «сезонності» не відзначено. Пацієнтка багаторазово проходила обстеження та лікування, зокрема в стаціонарі. У 2005 р. вперше було діагностовано інфекцію *H. pylori*, проведено ерадикацію: рабепразол — 20 мг двічі на добу, кларитроміцин — 500 мг двічі на добу, орнідазол — 500 мг двічі на добу. Через 1 рік мав місце рецидив виразки. СЛО-тест (уреазний) — позитивний. Повторну ерадикацію не проводили до 2010 р., коли була призначена схема: рабепразол (20 мг двічі на добу), левофлоксацин (500 мг 1 раз на добу) та амоксицилін (1 г двічі на добу). Контрольне дослідження через 2 міс: сечовинний дихальний тест — позитивний. Періодично приймає H_2 -блокатори, омепразол, від операції відмовилася. За даними відеоезофагогастродуоденоскопії виявлено виразку цибулини дванадцятипалої кишки, компенсований рубцевий стеноз воротаря, *H. pylori*-статус позитивний.

Терапевтичні рішення приймали згідно з сучасними науковими даними. Із труднощами, але пацієнтку вдалося умовити приймати схему: пантопризол («Пульцет») – 40 мг двічі на добу, тетрациклін – 100 мг по 4 таблетки 4 рази на добу, фуразолідон – 0,05 мг по 4 таблетки тричі на добу, вісмуту субцитрат – 120 мг 4 рази на добу. Про небажані явища та хід лікування пацієнтка мала повідомляти по телефону або під час візиту. Проте на телефонний зв'язок пацієнтка не вийшла, на контрольний візит не з'явилася. І лише через 3 роки під час випадкової зустрічі з'ясувалося, що вона переносила схему дуже погано, на 4-ту добу на тлі вираженої нудоти, блювоти і головного болю піднялася температура до 37,5 °С, у зв'язку з чим припинила приймати препарати. Однак відтоді жодного рецидиву болю в епігастрії не було. Пацієнтка через 2 дні після зустрічі зробила контрольний ¹³С-сечовинний дихальний тест, який підтвердив негативний *H. pylori*-статус. У подальшому пацієнтка проходила щорічне обстеження – скарг з боку шлунково-кишкового тракту немає, *H. pylori*-статус – негативний.

Наведений приклад свідчить, що навіть вірна тактика лікаря, яка ґрунтується на чинних рекомендаціях, може наштовхнутися на «підводні камені», які досить часто перешкоджають успішному лікуванню. В цьому випадку після невдалої ерадикації схемою з кларитроміцином як другу

лінію було обрано схему з левофлораксацином, а результат отримано навіть після чотирьох днів прийому схеми з тетрацикліном. Хоча доза була меншою від рекомендованої (400 мг замість 500 мг), непереносність лікування не дала змоги закінчити його, але інфекція була чутливою до схеми і навіть зменшеного курсу виявилася достатньою. Тому потрібно шукати можливості призначати більш короткі курси лікування, хоча нині є чітка тенденція до призначення 14-денних схем.

Вибір стартової емпіричної схеми ерадикації згідно з Маастрихтським консенсусом залежить від локальної стійкості *H. pylori* до кларитроміцину та метронідазолу, проте достовірних досліджень надзвичайно важливої в цьому сенсі кларитроміцин-резистентності в Україні не проведено, тому ми можемо спиратись на дані вітчизняних авторів щодо ефективності тих чи тих схем ерадикації, зокрема на власні дані (таблиця).

У схемах ерадикаційної терапії перевагу ми віддаємо пантопризолу. Вибір саме цього ІПП ґрунтувався насамперед на ефективності та безпечності. Перевагою пантопризолу є гастропецифічність (рН-селективність), відсутність міжлікарської взаємодії, зокрема з іншими препаратами ерадикаційної схеми [3]. Для лікаря важливим є призначення препарату, в ефекті якого він упевнений. Тому слід звертати увагу на доведеність біоеквівалентності. Так, препарат «Пульцет» (пантопризол) має європейське

Таблиця. Ефективність схем ерадикації

Схема	Тривалість лікування, дні	Успішність ерадикації, %	Кількість спостережень
ІПП, кларитроміцин, амоксицилін	7	86,1 ± 5,8	30
ІПП, кларитроміцин, метронідазол	7	88,6 ± 4,3	30
ІПП, кларитроміцин, орнідазол	7	90,4 ± 4,1	30
ІПП, кларитроміцин, секнідазол	7	85,7 ± 5,9	30
ІПП, кларитроміцин, фуразолідон	7	69,8 ± 6,2	20
ІПП, кларитроміцин, вісмуту субцитрат	7	82,3 ± 5,2	20
ІПП, кларитроміцин, вісмуту субцитрат, фуразолідон	7	89,0 ± 5,0	20
ІПП, тетрациклін, вісмуту субцитрат, метронідазол	10	93,3 ± 3,0	15
ІПП, тетрациклін, вісмуту субцитрат, фуразолідон	10	93,3 ± 3,0	15
ІПП, левофлораксацин, амоксицилін	10	82,7 ± 5,2	15
ІПП, левофлораксацин, вісмуту субцитрат, фуразолідон	10	93,3 ± 3,0	15

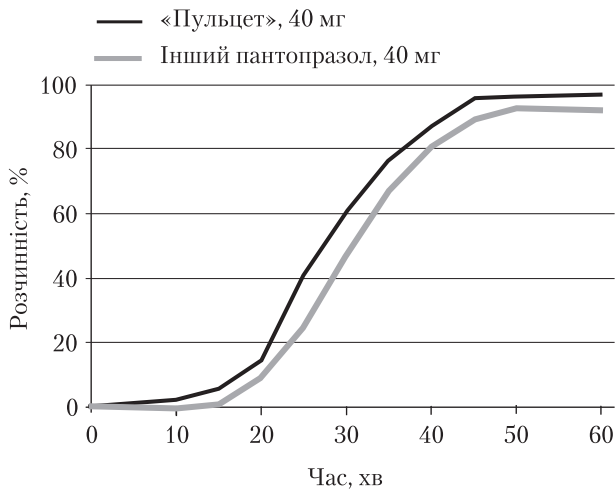


Рисунок. Розчинність таблетки «Пульцету» та іншого пантопразолу за даними дослідження біоеквівалентності

підтвердження біоеквівалентності (рисунок). Для боротьби з підробками виробник використовує сучасні методи електронного контролю за кількістю вироблених на заводі та реалізованих у Туреччині упаковок препарату [1]. Із 2013 року в Україні є подібний проект системи захисту якості ліків. Щодо швидкості настання антисекреторного ефекту, то «Пульцет» усмоктується та починає діяти вдвічі швидше порівняно з аналогами за рахунок наявності симетикону. Останній прискорює всмоктування, запобігаючи утворенню піни навколо таблетки при її розчиненні в тонкій кишці, завдяки цьому не потрібно прив'язуватися до прийому їжі [4]. Останній Маастрихтський консенсус не рекомендує застосовувати так звану послідовну терапію, коли протягом 5 днів призначають ІПП та амоксицилін, а потім ще 5 днів — ІПП, кларитроміцин

Статтю опубліковано за підтримки компанії «Нобель».

Список літератури

1. Бармина А. Система отслеживания препаратов: эффективное решение в борьбе с фальсификатом // Ежемесячный Аптека. — 2013. — № 27 (898).
2. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Как вылечить хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и предупредить рак желудка. В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту. — Луганск: ЛОТ, 2005. — 315 с.
3. Степанов Ю.М., Косинська С.В. Інноваційні технології діагностики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на різних етапах надання медичної допомоги: Метод рекомендації. — Дніпропетровськ, 2015. — С. 8—10.

та нітроїмідазоловий препарат. Рекомендована квадротерапія: ІПП, амоксицилін, кларитроміцин, метронідазол.

Можливі шляхи подолання «підводних каменів», які є спільними для клінічної практики у різних країнах, проте мають певні вітчизняні особливості. Маючи справу з *H. pylori*-асоційованим захворюванням в українських реаліях необхідно:

- діагностувати *H. pylori* будь-яким доступним методом, у сумнівних випадках продублювати обстеження іншим тестом;
- критично оцінити будь-який результат будь-якого тесту в будь-якій лабораторії — не абсолютизувати лабораторне обстеження, оскільки це лише один з додаткових методів;
- лікувати необхідно відповідно до сучасних наукових даних;
- необхідно бути в контактi з пацієнтом протягом усього часу лікування (до успішного завершення);
- контроль ерадикації є обов'язковим, оскільки його результат визначає подальшу тактику і прогноз (серологія не є методом контролю успішності ерадикації!);
- використовувати якісні препарати (як антибіотики, так і ІПП), спираючись на власний досвід та досвід колег.

Слід констатувати, що 100% ефективної схеми ерадикації немає, однак наявність ефективних резервних схем практично вирішує цю проблему. Проте навіть найефективніші схеми лікування досить нелегко довести до логічного завершення, а щоб подолати 2-гу чи 3-тю лінію терапії, успішно пройшовши всі «підводні камені», лікарю доводиться виявляти справжнє мистецтво, професіоналізм і терпіння.

4. Чернявский В.В. Рациональное ведение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перспективы излечения // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 5 (79). — С. 85—90.
5. Katz P. et al. ACG Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 308—328.
6. Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 646—664.
7. Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. — 2017. — Vol. 66. — P. 6—30.

В. В. Чернявский

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Современные аспекты и «подводные камни» лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний

Представлены современные взгляды на роль инфекции *Helicobacter pylori* при заболеваниях гастродуоденальной зоны. Рассмотрены практические аспекты лечения данной инфекции в свете последнего Маастрихтского консенсуса, а также особенности имплементации его основных положений в практическую деятельность. Проанализированы пути преодоления практических проблем диагностически-лечебного процесса при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, лечение, Маастрихт V.

V. V. Chernyavskiy

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Current aspects and «underwater rocks» in the treatment of *H. pylori*-associated diseases

The authors presented current views on the role of *H. pylori*-infection in gastroduodenal diseases. The consideration has been given to the practical aspects of the infection treatment in the light of the last Maastricht consensus, as well as to the peculiarities of implementation of its basic provisions in the practical activities. The analysis has been made for the methods to overcome practical problems in the diagnosis and the treatment of *H. pylori*-associated diseases.

Key words: *Helicobacter pylori*, treatment, Maastricht V. □

Контактна інформація

Чернявський Володимир Володимирович, к. мед. н., доцент кафедри
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17. Тел. (44) 235-62-35

Стаття надійшла до редакції 14 липня 2017 р.