

ПЕРЕВАГИ ПОСЛІДОВНОЇ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ ВІСМУТА НАД ПОТРІЙНОЮ СХЕМОЮ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПЕПТИЧНИХ ВИРАЗКАХ

Просоленко К.О.

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків

Загальновідомо, що важливим агресивним фактором впливу на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки є мікроорганізм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [9]. Загальновизнаним є чіткий зв'язок *H. pylori* з пептичними виразками шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). Так доведено, що *H. pylori* є причиною 95% виразок ДПК та більш ніж 50% виразок шлунка.

Ерадикація *H. pylori* сприяє повній або частковій регенерації слизової оболонки гастродуоденальної зони [1, 10]. Всесвітньо визнаними на сьогодні є рекомендації „Маастрихт III”, які були прийняті у м. Флоренція, Італія у 2005 р. Основою ерадикаційної терапії першої лінії залишились інгібітори протонної помпи (ІПП), кларитроміцин, амоксицилін або метронідазол. Найбільш розповсюджена схема терапії „першої лінії” в Україні наступна: один з інгібіторів протонної помпи (омепразол, лансопразол, пантопразол, езомепразол або рабепразол) + кларитроміцин + амоксицилін (або метронідазол) у стандартних дозах. Однак, вивчення нових схем антигелікобактерної терапії (АГБТ) не припиняються, тому що *H. pylori* має виражену спроможність до мутацій та виробки резистентності до антибактеріальних препаратів [5, 8]. Останнім часом стає питання зростання резистентності до кларитроміцину. Зокрема, згідно останніх досліджень (Бардах Л.Б., 2008), в Україні первинна резистентність *H. pylori* до кларитроміцину складає 22,6% [2]. Таким чином, питання ефективності ерадикаційної терапії були та залишаються одними з головних для курації таких пацієнтів.

На думку багатьох дослідників проблеми пептичних виразок, асоційованих *H. pylori*, виходом зі складної ситуації з резистентністю основних антигелікобактерних засобів є використання препаратів вісмуту трикалія діцитрату (ВТД) у АГБТ першої лінії [3, 6]. Механізм дії препаратів вісмуту на *H. pylori* вивчений достатньо. Відомо, що солі вісмуту діють на *H. pylori* бактерицидно — руйнують бактеріальну стінку, інгібують ферменти бактерій (уреазу, каталазу, ліпазу, фосфоліпазу), запобігають адгезії до епітеліальних клітин шлунка. Треба враховувати, що антигелікобактерний ефект ВТД є незначним та відсоток ерадикації знаходиться у

межах 14-40%. Його перевага в тому, що до нього не існує природної або набутої резистентності *H. pylori* [5].

Для препаратів на основі солей вісмуту визначені мінімальні інгібуючі концентрації (MIC) — MIC90, при цьому найменшу інгібуючу концентрацію — від 4 мг/л — виявлено у ВТД. Дослідження рівня мінімальних концентрацій різних інгібуючих солей вісмуту відносно 46 штамів *H. pylori* виявило, що саме ВТД має найбільшу активність при невеликих концентраціях препарату (MIC50–8 мг/л). Саме колоїдна форма ВТД дозволяє йому ефективно пенетрувати у шлунковий слиз, тому препарат легко проникає в глибину шлункових ямок та навіть може потрапляти в епітеліоцити, що дозволяє йому знищувати бактерії, які є недосяжними для інших антибактеріальних засобів [1, 4].

Ще задовго до з'ясування ролі *H. pylori* в патогенезі пептичних виразок була відома властивість ВТД зв'язуватися з продуктами деградації протеїну на дні виразки та створювати таким чином захисний шар в ділянці утворення виразки. Це дозволяє запобігти хронізації патологічного процесу та забезпечує своєчасну епітелізацію виразкового дефекту.

Таким чином, ВТД не тільки знищує *H. pylori*, але й відновлює порушені механізми репаративної регенерації. Бактерицидна дія ВТД запобігає первинній і вторинній резистентності *H. pylori* до антибіотиків. Бактерій, резистентних до ВТД, не виявлено. Ефективність АГБТ з використанням ВТД підтверджена багатьма дослідженнями [4, 6].

Іншим важливим способом подолання зростаючої резистентності до *H. pylori* стало використання послідовної терапії [8]. Така терапія проводиться десять днів. Перші п'ять днів пацієнт отримує ІПП + амоксицилін, останні п'ять днів ІПП + кларитроміцин + тинідазол. Існує декілька закордонних досліджень порівняння класичної та послідовної схем АГБТ (табл. 1).

Цікаве дослідження послідовної терапії з використанням ВТД було отримано в Росії Старостіним Б.Д. та ін., 2008. Відсутність інфекції *H. pylori* через 4 тижні після завершення курсу лікування виразкової хвороби за схемою послідовної терапії з ВТД зареєстровано в 95% випадків

Таблиця 1
Порівняльні дослідження ефективності
послідовної та класичної потрійної схем АГБТ

Автор	Кількість пацієнтів	Частота ерадикації (%)	
		послідовна терапія	потрійна терапія
Vaira et al., 2007	300	89	77
Choi et al.	158	78	72
Scaccianoce et al.	213	94	76 (7 днів) 82 (10 днів)
Zullo et al., 2003	179	94	80
De Francesco et al., 2004	342	80	71

[6]. Проведений Jafri N.S., 2008 мета-аналіз (2747 пацієнтів) свідчить про наявність переваги послідовної терапії – 93,4% ерадикації проти 76,9% при використанні «класичної» схеми [8].

Враховуючи постійне зростання резистентності до „класичних” препаратів у схемах АГБТ, у тому числі до кларитроміцину, та наявність позитивного досвіду використання послідовної АГБТ з використанням препаратів вісмуту у таких схемах, нами проведено власне дослідження цих препаратів.

Мета дослідження

Визначити ефективність десятиденної послідовної схеми АГБТ у складі кларитроміцину, амоксициліну та рабепразола, тинідазолу та ВТД у пацієнтів з пептичними виразками дванадцятипалої кишки, асоційованими з *H. pylori* та проведення порівняльної її оцінки з «класичною» десятиденною схемою з використанням кларитроміцину, амоксициліну та рабепразолу.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 63 пацієнти, які проходили лікування на базі ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», які дали письмову згоду на участь у дослідженні. У всіх пацієнтів було діагностовано пептичні виразки малого та середнього розміру луковиці ДПК, асоційовані з *H. pylori*; у 23 серед цих пацієнтів виявлялася гастроєзофагеальна рефлексна хвороба (ГЕРХ) 0-1 ступеня. Діагностику гелікобактеріозу та контроль ерадикації проводили шляхом визначення антигену *H. pylori* у калі. Контроль ерадикації проводили через п'ять тижнів після останнього дня прийому антибактеріальних препаратів. Схеми лікування включали наступні препарати: перша група (32 пацієнт) приймала оригінальний рабепразол – по 20 мг двічі на добу, оригінальний кларитроміцин - по 1 г на добу та амоксициліну тригідрат по 1 г двічі на добу на протязі десяти днів; друга група (31 пацієнт) на першому етапі приймала - амоксициліну тригідрат по 1 г двічі на

добу та оригінальний рабепразол – по 20 мг двічі на добу протягом п'яти днів, на другому етапі лікування – оригінальний кларитроміцин та ВТД по 240 мг 2 рази на добу. Після описаного лікування пацієнти приймали рабепразол по 10 мг/добу протягом 4 тижнів. Критеріями ефективності були: досягнення клінічної ремісії та ерадикація *H. pylori*.

Пацієнти обстежувались як до, так і після лікування. Враховувались дані об'єктивного дослідження, відеоезофагогастро-дуоденоскопії (з прицільною біопсією та послідовним гістологічним дослідженням), діагностику *H. pylori*, внутрішнь-

ошлункову експрес-рН-метрію, клінічний та біохімічний аналізи крові, клінічний аналіз сечі та копрограму. В гістологічних зразках, приготовлених за Гімзою, визначали ступінь контамінації *H. pylori*, ступінь інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами (ПЯЛ), ступінь інфільтрації мононуклеарними клітинами (МНК), ступінь атрофії, наявність та ступінь кишкової метаплазії. Серед хворих було 37 чоловіків та 25 жінок. Хворі були у віці від 25 до 60 років. Середній вік – 42,6±4,3 років. Середня тривалість захворювання складала (8,8±2,3) років.

Ступінь симптомів оцінювались за шкалою Likert. Ознака (симптом) характеризувалася як незначна – 1 бал, помірна – 2 бали, значна – 3 бали. Оцінювали частоту та вираженість побічних ефектів терапії.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакетів комп'ютерних програм MS “Excel”, “Statistica 6.0. for Windows”.

Результати та їх обговорення

При первинному огляді 96,8% з першої групи та 100% пацієнтів з другої скаржились на біль у надчеревній ділянці, пілородуоденальній зоні, практично у всіх через 1,5-2 години після їжі, натще та у нічний час. Середній бал цього показника склав 2,1-2,2 (табл. 2).

У всіх хворих у більшій чи меншій мірі виявлялись прояви шлункової диспепсії. Частіше зустрічались відрижка та нудота – 64,5% та 32,3% у першій групі та 51,6% та 38,7% у другій групі. При цьому інтенсивність цих симптомів у середньому складала 1,7 та 1,5 балів відповідно.

Печія була зафіксована більше ніж у половини пацієнтів в обох групах - по 51,6%, при цьому інтенсивність цього симптому оцінювалася в середньому у 1,5 балів. Цей симптом виявлявся частіше у пацієнтів з ГЕРХ. На блювання скаржилися 22,5% та 19,4% пацієнтів відповідно, та його інтенсивність оцінювалася в середньому у 1,2 бали. Закреп виявлялися у третини пацієнтів, середній бал інтенсивності цього симптому склав – 1,3.

Динаміка клінічних проявів у досліджених пацієнтів*

Симптоми	Потрійна				Послідовна			
	До, %	Після, %	До, бал	Після, бал	До, %	Після, %	До, бал	Після, бал
Біль	96,8	6,5	2,1	1,5	100,0	3,2	2,2	1
Печія	51,6	3,2	1,5	2	51,6	3,2	1,5	2
Нудота	32,3	3,2	1,4	1,2	38,7	-	1,2	-
Відрижка	64,5	6,5	1,7	1,2	51,6	3,2	1,5	1,1
Бльовання	22,5	-	1,2	-	19,4	-	1,2	-
Закреп	29	16,2	1,3	1,1	32,3	19,4	1,3	1,2
Астенія	45,2	22,5	1,8	1,1	41,9	19,4	1,7	1,2

*- у розрахунок середнього балу включалися тільки пацієнти з наявністю того чи іншого симптому

Частими були прояви астеноневротичного синдрому: на слабкість та астенію скаржились 45,2% пацієнтів першої та 41,9% другої груп, при цьому середній бал інтенсивності складав 1,8 та 1,7 відповідно.

При проведенні відеоезофагогастродуоденоскопії у всіх пацієнтів виявлялися виразкові дефекти луковиці ДПК, розмірами 4-6 мм.

При проведенні інтрагастральної експрес-рН-метрії у 64,5% хворих першої групи зафіксована гіперацидність та у 35,5% пацієнтів - нормаацидність. У другій групі пацієнтів з гіперацидністю було дещо більше – 67,7%, нормаацидність виявлялася у 32,3%.

Показники клінічних аналізів крові, сечі, калу, біохімічного аналізу крові не виявляли ніяких порушень ні до, ні після лікування.

Динаміка клінічних симптомів була позитивною у всіх хворих, симптоми або зникали, або зменшувалися їх інтенсивність (табл. 2). Біль значно зменшувався у середньому на 4-5 день лікування та на момент другого дослідження; після лікування було лише три пацієнта, у яких би були прояви больового синдрому. У дослідженій групі після проведеного лікування була виявлена значна позитивна динаміка проявів диспепсичного синдрому. Печія, відрижка та нудота практично зникли зовсім. На блювання не скаржився жоден пацієнт. Симптоми астенії залишалися у 22,5% першої групи та у 19,4% - другої групи хворих. Після чого пацієнти були додатково консультовані психотерапевтом.

Всім пацієнтам проводилось контрольне визначення антигену *H. pylori* у калі. У першій групі ерадикація склала 72%. У групі послідовної терапії з ВТД було виявлено високий відсоток ерадикації – 96,8% (рис.). Різниця між групами достовірна ($p < 0,01$).

Всім пацієнтам, у яких ерадикація не була успішною, призначалась схема АГБТ другої лінії згідно рекомендації консенсусу „Маастрихт III” у складі тетрацикліну, метронідазолу, ВТД, рабепразолу.

Нами також були досліджені побічні ефекти двох схем АГБТ, що порівнювались (табл. 3). При цьому також оцінювалась частота та вираженість

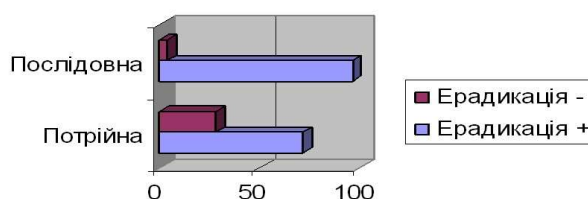


Рисунок Частота ерадикації *H. pylori* у досліджених групах

Таблиця 3
Частота і вираженість побічних ефектів досліджених схем АГБТ

Симптоми	Потрійна			Послідовна		
	n	%	Бали	n	%	Бали
Гіркота та сухість у роті	3	9,7	2,7	2	6,5	2
Дискомфорт у епігастрії	4	12,9	2	0	0	0
Нудота	2	6,5	2,5	1	3,2	1
Алергія	2	6,5	1,5	1	3,2	1
Діарея	3	9,7	2,3	1	3,2	2
Метеоризм	4	12,9	2,5	2	6,5	2
Середня вираженість, бали		2,25			1,6	

побічних ефектів за тією ж самою шкалою.

Серед побічних ефектів зустрічались гіркота та сухість у роті, дискомфорт у епігастрії, нудота, алергія, діарея та метеоризм. Виявлено, що у першій групі побічні ефекти зустрічались частіше та вираженість їх була більшою. Цим пацієнтам додатково призначалися гепатопротектори, про- та пребіотики, антигістамінні препарати, прокінетики.

Висновки

1. Схема послідовної антигелікобактерної терапії у складі: амоксициліну тригідрат, рабепразол, кларитроміцин та ВТД є вискоєфективною – ефективність ерадикації 96,8% та достовірно відрізняється від класичної потрійної десятиденної схеми з кларитроміцином, амоксициліном тригідратом та рабепразолом, ефективність ерадикації якої склала 72%. Це дозволяє рекомендувати її у якості терапії першої лінії у пацієнтів з пептичними виразками, асоційо-

ваними з *H. pylori*.

2. Окрім високої ефективності схема послідовної терапії з ВТД краще переноситься пацієнтами, ніж класична потрійна схема.

3. Подвійний вплив на резистентність *H. pylori* до антибіотиків за допомогою використання послідовної АГБТ та ВТД є обґрунтованим, тому що дозволяє забезпечити високий процент ерадикації *H. pylori* на тлі задовільних показників безпеки лікування. Крім того таке поєднання є ще більш доцільним у пацієнтів з пептичними виразками завдяки наявності потужних репаративних спроможностей ВТД.

Таким чином, проблема резистентності *H. pylori* до антибіотиків виходить на перший план в курації пацієнтів з пептичними виразками, що асоційовані з *H. pylori*. Основними шляхами її подолання є використання нових, більш ефективних схем ерадикації, зокрема послідовної терапії, яка за даними більшості досліджень, у тому числі власних, переважає класичну потрійну схему АГБТ. Використання ВТД, в схемах першої лінії АГБТ при пептичних виразках, є доцільним завдяки подвійному позитивному ефекту: збільшенню проценту ерадикації та підвищенню якості загоювання виразок.

Література

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология. Роль методов патогенетической терапии // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2006. №5.

2. Бардах Л.Б. Хронический гастрит с эрозиями: особ-

ливості перебігу та лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2008. 19 с.

3. Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г. Висмута трикалия дицитрат в схемах лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. №1. С. 71-75.

4. 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. 2009. №6 (211). С. 58-59.

5. Самсонов А.А., Маев И.В., Голубев Н.Н. Препараты висмута в лечении больших язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. 2008. №9.

6. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Новый антихеликобактерный режим при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Прил. 32. Материалы четырнадцатой российской гастроэнтерологической недели. 2008. №5. С.39.

7. *Helicobacter*. 2008. Vol. 13 (Suppl. 1). P. 35-40.

8. Jafri N.S., Hornung C.A., Howden C.W. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 148. P. 923-931.

9. Megraud F. Management of *Helicobacter pylori* infection // Maastricht-3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection/ 13 United European Gastroenterology Week. Copenhagen, 2005.

10. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication // Lancet. 2007. Vol. 370. P. 1010-1012.

Поступила в редколлегию 27.11.2009

Преимущества последовательной терапии с использованием препарата висмута над тройной схемой антихеликобактерной терапии при пептических язвах / Просоленко К.А.

// Медицина и... – 2009. – № 4(26). – С. 61-64

*Представлен собственный опыт использования десятидневной последовательной схемы антихеликобактерной терапии у пациентов с пептическими язвами, ассоциированным с *H. pylori*. Последовательная схема в составе рабепразола, амоксициллина, кларитромицина и висмута трикалия дицитрата является высокоэффективной – эрадикация в 96,8% случаев. При этом последовательная терапия является более эффективной, чем классическая тройная десятидневная терапия – эрадикация в 72% случаев.*

*Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, лечение, последовательная терапия, висмута трикалия дицитрат, переносимость*

Преваги послідовної терапії з використанням препарату висмута над потрійною схемою антихеликобактерної терапії при пептичних виразках / Просоленко К.О. // Медицина і... – 2009. – №4(26). – С. 61-64.

*Представлений власний досвід використання десятиденної схеми антихеликобактерної терапії у пацієнтів з пептичними виразками, що асоційовані з *H. pylori*. Послідовна схема у складі рабепразола, амоксициліну, кларитроміцину та висмуту трикалія діцитрату є вискоєфективною – ерадикація у 96,8% випадків. При цьому послідовна терапія є більш ефективною, ніж класична потрійна десятиденна терапія – ерадикація у 72% випадків.*

*Ключові слова: *Helicobacter pylori*, лікування, послідовна терапія, висмуту трикалія діцитрат, переносимість*

Preferences of sequential therapy with the use of colloidal bismuth versus triple scheme of antihelico-bacter therapy at peptic ulcers / Prosolenko K.O. // Medicine and... – 2009. – № 4(26). – С. 61-64.

*In the article has been presented own experience of the use of 10-day sequential scheme of antihelico-bacter therapy at patients with the peptic ulcers associated with *H. pylori*. A scheme in composition rabeprazol, amoxicillin, clarithromycin and colloidal bismuth is high effective – eradication in 96,8% cases. And sequential therapy was more efficacious versus 10-day standard triple therapy – eradication in 72% cases.*

*Key words: *Helicobacter pylori*, treatment, sequential therapy, colloidal bismuth, transference*