



І. Г. Палій, С. В. Заїка

Вінницький національний медичний університет  
імені М. І. Пирогова

## Роль пантопразолу в успішній ерадикації *Helicobacter pylori*: критерії кислотопригнічувальної дії

**Мета** — вивчити показники добового внутрішньошлункового рН під час проведення ерадикації *Helicobacter pylori* трикомпонентною схемою (пантопразол + кларитроміцин + амоксицилін) у хворих із кислотозалежними захворюваннями стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки з успішною ерадикацією *H. pylori* і провести порівняльний аналіз результатів експрес-гастро-рН-моніторингу у пацієнтів з успішною та неуспішною ерадикацією *H. pylori*.

**Матеріали та методи.** Обстежено і проліковано 15 хворих на кислотозалежні захворювання, інфікованих *H. pylori* (основна група). Пацієнтам було призначено: пантопразол («Нольпаза») 0,04 г двічі на добу + кларитроміцин 0,5 г двічі на добу + амоксицилін 1,0 г двічі на добу. Експрес-гастро-рН-моніторинг та добовий гастро-рН-моніторинг проводили під час прийому 3-компонентної схеми ерадикації *H. pylori*. Контрольний дихальний уреазний тест із  $^{13}\text{C}$ -міченою сечовиною у всіх пацієнтів у групі був негативним. Крім того, проаналізовано результати експрес-гастро-рН-моніторингу 10 хворих на кислотозалежні захворювання, інфікованих *H. pylori* із невдалим результатом антигелікобактерної терапії (контрольна група). Пацієнтам було призначено: інгібітори протонної помпи (стандартна доза) двічі на добу + кларитроміцин 0,5 г двічі на добу + амоксицилін 1,0 г двічі на добу. Експрес-гастро-рН-моніторинг проводили під час прийому 3-компонентної схеми ерадикації *H. pylori*. Контрольний дихальний уреазний тест із  $^{13}\text{C}$ -міченою сечовиною у пацієнтів цієї групи був позитивним.

**Результати.** За добу в основній групі тривалість внутрішньошлункового рН  $\geq 5$  становила ( $14,9 \pm 1,9$ ) год., а добові Мо рН та Ме рН — відповідно  $5,8 \pm 0,57$  і  $5,4 \pm 0,41$ . У контрольній групі порівняно із основною показники внутрішньошлункового рН експрес-гастро-рН-моніторингу були статистично значущо ( $p < 0,01$ ) меншими: min рН ( $3,6 \pm 0,45$  проти  $5,4 \pm 0,34$ ); max рН ( $5,6 \pm 0,56$  проти  $6,9 \pm 0,23$ ); X рН ( $4,2 \pm 0,61$  проти  $5,9 \pm 0,24$ ); Мо рН ( $3,9 \pm 0,76$  проти  $6,1 \pm 0,42$ ) та Ме рН ( $4,0 \pm 0,55$  проти  $5,9 \pm 0,36$ ).

**Висновки.** Успішність ерадикації *H. pylori* залежить від значень внутрішньошлункового рН під час проведення лікування. Підтримка рівня внутрішньошлункового рН  $\geq 5,0$  упродовж ( $14,9 \pm 1,9$ ) год на добу є достатньою для успішної ерадикації *H. pylori* у хворих із кислотозалежними захворюваннями. Експрес-гастро-рН-моніторинг може бути використаний як скринінгова методика для контролю ефективності антисекреторної дії блокаторів секреції хлористоводневої кислоти та прогнозування успішності антигелікобактерного лікування. Пантопразол («Нольпаза») в дозі 0,04 г двічі на добу забезпечує достатнє блокування секреції хлористоводневої кислоти для успішної ерадикації *H. pylori*.

**Ключові слова:** ерадикація *Helicobacter pylori*, дихальний уреазний тест, гастро-рН-моніторинг, пантопразол («Нольпаза»).

Відкриття мікроорганізму *Helicobacter pylori* та встановлення його ролі в етіології багатьох захворювань не лише органів травлення, а й інших органів та систем організму дало змогу здійснити значний прорив у медицині та підстави говорити про можливість вилікування та профілактики низки захворювань шлунка та

дванадцятипалої кишки [13, 30]. Сучасні дослідження щодо *H. pylori*-інфекції відбуваються у двох основних напрямках:

1) вивчення ролі мікроорганізму в етіології та патогенезі різних захворювань внутрішніх органів [23, 27, 40];

2) пошук оптимальних схем антимікробної фармакотерапії, які б максимально ефективно спричиняли ерадикацію *H. pylori* [30].

Чому пошуку оптимальних схем ерадикації *H. pylori* приділяється значна увага медичної спільноти?

Останніми роками відзначено збільшення кількості невдач при проведенні ерадикаційної терапії [5, 7, 16]. 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 ефективних схем ерадикації *H. pylori* першої лінії, які оптимально працюють в умовах високої антибіотикорезистентності, а й в розробці нових підходів до проведення антигелікобактерної терапії, які впливали б на різні ланки патогенезу гелікобактерної інфекції.

Проблеми, пов'язані із проведенням ерадикації *H. pylori*:

- кількість антибактеріальних фармакопрепаратів, до яких чутливий мікроорганізм (макроліди — кларитроміцин, напівсинтетичні пеніциліни — амоксицилін, тетрацикліни — тетрациклін, похідні імідазолу — метронідазол та ін., фторхінолони — левофлоксацин, нітрофурані — фуразолідон та препарати вісмуту), є обмеженою;

- для *H. pylori* властивий швидкий розвиток вторинної резистентності до антибактеріальних засобів і, зокрема, до метронідазолу, кларитроміцину та левофлоксацину [2, 15, 24, 30];

- екологічна ніша *H. pylori* (поверхня слизової оболонки шлунка) не сприяє оптимальному здійсненню ефектів антибактеріальних препаратів і реалізації імунної відповіді. Це пов'язано з тим, що хлористоводнева кислота частково призводить до інактивації імуноглобулінів [42] та руйнує навіть кислотостійкі антибактеріальні препарати. Зокрема в кислому середовищі шлунка руйнується до 20% кларитроміцину, амоксициліну та метронідазолу [22, 37]. Крім того, в умовах кислого середовища шлунка ускладнюється потрапляння антибактеріальних препаратів у слизу та слизову оболонку [25].

Існують кілька основних напрямів вирішення зазначених проблем:

- визначення чутливості *H. pylori* до найчастіше вживаних антибактеріальних препаратів;
- розробка та апробація нових антибактеріальних препаратів, до яких буде чутливий *H. pylori*;
- подолання резистентності *H. pylori* шляхом збільшення кількості антибактеріальних препаратів у схемі ерадикації *H. pylori* або подовження тривалості прийому антигелікобактерних схем;

- досягнення потужного кислотосупресивного ефекту при застосуванні інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Визначення чутливості *H. pylori in vitro* до найчастіше вживаних препаратів є обмеженим для широкого застосування у повсякденній медичній практиці для більшості країн. В Україні такі дослідження виконано у великих клінічних центрах Харкова, Львова та Києва [1, 2, 13]. Однак нині цей метод зазвичай використовують у вигляді скринінгових програм з метою визначення змін чутливості *H. pylori* до антибактеріальних препаратів і розробки нових підходів до антигелікобактерної фармакотерапії [13]. Це зумовлено як високою вартістю дослідження, яке потребує як спеціальних поживних середовищ для вирощування культури *H. pylori*, так і потребою в спеціальному лабораторному обладнанні зі створенням мікроаерофільних умов для культивування мікроорганізму [1, 2].

Синтез будь-яких нових антибактеріальних препаратів, і зокрема антигелікобактерних, є тривалим і дорогим. Найближчим часом оптимізація схем ерадикації *H. pylori* ґрунтуватиметься на розробці нових комбінацій вже відомих антибактеріальних препаратів із антигелікобактерною активністю [30].

Останнім часом у схемах антигелікобактерної фармакотерапії почали використовувати рифабутин та левофлоксацин [30]. Однак, враховуючи епідемічну ситуацію, яка склалася в Україні із туберкульозом, рекомендується використання рифабутину лише у разі призначення «терапії спасіння». Крім того, існують обмеження щодо широкого використання схем із левофлоксацином у зв'язку із можливим швидким розвитком резистентності *H. pylori* до цього препарату.

Дослідження, проведені безпосередньо в Україні, виявили поширеність резистентності до кларитроміцину від 10,1% [14] до 16,7% [8], що перевищує порогове значення 15%, рекомендоване Маастрихтським консенсусом V як межа, при якій слід уникати емпіричного використання стандартної протрийної терапії (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін). Для подолання можливої резистентності *H. pylori* до антигелікобактерних препаратів вже при першому зверненні хворого рекомендують розпочинати ерадикацію *H. pylori* із 4-компонентних схем на основі вісмуту субцитрату [4, 10, 19, 30].

Останніми роками у багатьох фахівців виникли запитання, пов'язані з ерадикацією *H. pylori*, зокрема щодо ефективності ерадикаційної терапії залежно від вибору ІПП [30].

*Чому кислотоінгібування — важливий компонент у контексті ефективності ерадикаційної антигелікобактерної фармакотерапії?*

Вибір ІПП може впливати на ефективність ерадикаційної терапії, що було підтверджено в метааналізах. Так, дані досліджень *in vitro* свідчать, що рабепразол володіє вираженішою активністю проти росту і рухливості кларитроміцин-резистентних штамів *H. pylori*, ніж інші ІПП [39]. За даними тих же авторів, прийом рабепразолу в зниженому дозуванні (10 мг двічі на добу) дає змогу досягти ерадикації у 75–89% випадків.

Метааналіз ефективності різних ІПП (омепразол, лансопразол, рабепразол і езомепразол) в потрійній терапії *H. pylori* проведено у 2005 р. у Барселоні (Іспанія) [44]. Установлено, що ефективність ерадикації *H. pylori* при застосуванні омепразолу і лансопразолу дорівнювала відповідно 74,7 і 76,0%, омепразолу та рабепразолу — 77,9 і 81,2%, омепразолу та езомепразолу — 87,7 і 89,0%, лансопразолу та рабепразолу — 81,0 і 85,7%, тобто ефективність ерадикації *H. pylori* залежно від обраного ІПП була різною.

Нещодавно було опубліковано результати метааналізу, який досліджував ефективність рабепразолу та езомепразолу порівняно з ІПП першого покоління в ерадикації *H. pylori* [32]. Ефективність езомепразолу (20 мг) та ІПП першого покоління становила 82,3 і 77,6% відповідно, рабепразолу та ІПП першого покоління — 80,5 і 76,2%, езомепразолу (40 мг) та ІПП першого покоління — 83,5 і 72,4%, езомепразолу (40 мг) та рабепразолу (20 мг) — 78,7 і 76,7%. Автори дійшли висновку, що рабепразол та езомепразол мають більшу ефективність в ерадикаційних схемах, ніж ІПП першого покоління. Висновки про ефективність езомепразолу є суперечливими, оскільки цей препарат застосовували в подвійній дозі (40 мг) порівняно з рабепразолом у дозі 10–20 мг.

Для ефективної антигелікобактерної фармакотерапії необхідно, щоб внутрішньошлунковий рН був більше 5,0 не менше ніж 8 год на добу. При цьому концентрація антибактеріальних препаратів у шлунку збільшується на 15–20%, а їх бактерицидна дія починає реалізовуватися безпосередньо в шлунку [13, 18, 36]. Крім того, слід враховувати, що ІПП мають діяти максимально ефективно в нічний період часу [33].

Експериментальним шляхом було встановлено, що чутливість *H. pylori* до кларитроміцину, амоксициліну та тетрацикліну залежить від рівня шлункового рН. Зокрема, мінімальною чутливість *H. pylori* до зазначених антибіотиків

буде при рН середовища від 1,0 до 5,0. При цьому при збільшенні рН середовища від 5,5 до 7,0 спостерігається збільшення чутливості *H. pylori* до кларитроміцину, амоксициліну та тетрацикліну [31, 38].

Відомо, що за рахунок збільшення внутрішньошлункового рН зменшується руйнація антигелікобактерних препаратів, таких як метронідазол та кларитроміцин, що збільшує їх вміст у просвіті шлунка та підвищує їх концентрацію у слизовій оболонці шлунка [22, 37]. Тому підтримання високих значень внутрішньошлункового рН є необхідною умовою для проведення ефективної ерадикації *H. pylori* [26].

Для досягнення високих значень внутрішньошлункового рН пропонують використання збільшених доз ІПП. Зокрема в низці досліджень, у яких використовували подвійні стандартні дози омепразолу разом із антибіотиками, встановлено пряму залежність успішності ерадикації *H. pylori* від дози ІПП [29, 44].

Установити безпосередню залежність успішності ерадикації *H. pylori* від рівня кислотоінгібування вдалося в дослідженні М. Sugimoto і співавт. (2007). Автори провели добовий гастро-рН-моніторинг на 6-ту добу прийому антигелікобактерної фармакотерапії (лансопразол + кларитроміцин + амоксицилін) із контролем успішності ерадикації *H. pylori* через 1 міс після завершення лікування.

Залежно від успішності ерадикації *H. pylori* було проаналізовано результати добового гастро-рН-моніторингу. Встановлено, що у хворих, в яких вдалося досягти елімінації *H. pylori*, медіана добового внутрішньошлункового рН була статистично значущо більшою (6,4 (5,0–7,6)), ніж у хворих із неуспішною ерадикацією *H. pylori* (5,2 (2,2–6,2)). Подальші дослідження виявили взаємозв'язок між кислотосупресією та активністю ізоензиму CYP2C19 у обстежених пацієнтів [41].

Метаболізм ІПП відбувається в печінці за участі двох ізоформ цитохрому P450 — CYP2C19 і CYP3A4, які забезпечують окиснення СН<sub>3</sub>-групи піримідинового циклу, атома сірки молекули омепразолу та його аналогів до гідроксисульфонів [34, 35]. Тому кислотоблокувальний ефект ІПП залежатиме від активності ізоензиму CYP2C19. Генний поліморфізм CYP2C19 поділяє людську популяцію на три фенотипові підгрупи: швидкі, проміжні та повільні метаболізатори [28]. На думку деяких дослідників, 2/3 представників білої раси належать до швидких метаболізаторів і тому у таких пацієнтів ефективність ерадикації *H. pylori* може знижуватися

аж до 20% [43]. Застосування езомепразолу та рабепразолу як препаратів, чий кислотоблокувальний ефект не залежатиме від активності цитохрому P450, рекомендоване Маастрихтським консенсусом V для переважного використання в ерадикаційних схемах у пацієнтів в Європі і Північній Америці, де відзначено високу поширеність саме швидких метаболізаторів ІПП [30].

Однак у клінічній практиці не доцільно було б нехтувати використанням в ерадикаційних схемах пантопразолу, адже цьому препарату також притаманний шлях метаболізму, який відбувається шляхом кон'югації (сульфатування) практично без участі ізоферментів CYP2C19 та CYP3A4. За рахунок цього, по-перше, забезпечується постійна величина його біодоступності вже після першого прийому, по-друге, пантопразол має найменший серед інших ІПП вплив на метаболізм інших лікарських засобів [17, 20].

На кафедрі внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова накопичено значний досвід щодо вивчення кислотосупресивної дії сучасних ІПП та зокрема пантопразолу [9, 11, 12].

Мета роботи — вивчити показники добового внутрішньошлункового рН під час проведення ерадикації *H. pylori* 3-компонентною схемою (пантопразол + кларитроміцин + амоксицилін) у хворих із кислотозалежними захворюваннями стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки з успішною ерадикацією *H. pylori* та провести порівняльний аналіз результатів експрес-гастро-рН-моніторингу у пацієнтів з успішною та неуспішною ерадикацією *H. pylori*.

### Матеріали та методи

Нами було обстежено і проліковано 15 (9 чоловіків та 6 жінок) хворих на кислотозалежні захворювання стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, інфікованих *H. pylori* (основна група).

Середній вік пацієнтів — (38,7 ± 3,6) року, зріст — (170,7 ± 2,2) см, маса тіла — (69,9 ± 3,3) кг. Пацієнтам цієї групи було призначено 3-компонентну антигелікобактерну фармакотерапію: пантопразол («Нольпаза») 0,04 г двічі на добу + кларитроміцин 0,5 г двічі на добу + амоксицилін 1,0 г двічі на добу.

Експрес-гастро-рН-моніторинг та добовий гастро-рН-моніторинг проводили на (6,7 ± 0,3) добу прийому трикомпонентної схеми ерадикації *H. pylori*.

Контрольний дихальний уреазний тест із <sup>13</sup>C-міченою сечовиною (IRIS, Wagner, Німеччина), який виконували через 4 тиж після завершення лікування, в усіх пацієнтів був негативним.

Крім того, нами проаналізовано результати експрес-гастро-рН-моніторингу 10 хворих (5 чоловіків та 5 жінок) на кислотозалежні захворювання стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки, інфікованих *H. pylori* із невдалим результатом антигелікобактерної терапії (контрольна група).

Середній вік — (46,4 ± 5,8) року, зріст — (169,6 ± 2,1) см, маса тіла — (68,8 ± 2,6) кг. Було призначено 3-компонентну антигелікобактерну фармакотерапію: ІПП (стандартна доза) двічі на добу + кларитроміцин 0,5 г двічі на добу + амоксицилін 1,0 г двічі на добу. Пацієнти цієї групи отримували такі ІПП: омепразол — 3 хворих, лансопразол — 4, езомепразол — 1, рабепразол — 1, пантопразол — 1 пацієнт.

Експрес-гастро-рН-моніторинг проведено на (6,5 ± 0,4) добу прийому трикомпонентної схеми ерадикації *H. pylori*.

Контрольний дихальний уреазний тест із <sup>13</sup>C-міченою сечовиною (IRIS, Wagner, Німеччина), який виконували через 4 тиж після завершення лікування, у пацієнтів цієї групи виявився позитивним.

Експрес-гастро-рН-моніторинг та добовий гастро-рН-моніторинг проводили з використанням ацидогастрографа АГ-1рН-М та електродної системи гастроентерологічної. Експрес-гастро-рН-моніторинг виконували згідно з методикою, розробленою проф. В. М. Чернобровим [3].

Під час проведення добового гастро-рН-моніторингу рН-мікрозонд вводили пацієнтам у шлунок на глибину 55–57 см так, щоб активний електрод був розташований у середній третині тіла шлунка. Орієнтиром для вибору глибини введення рН-мікрозонда слугували мінімальні значення рН в шлунку. Накопичувач рН-метричної інформації виконував заміри внутрішньошлункового рН з інтервалом 8 с [21].

Аналіз результатів добового-гастро-рН-моніторингу проведено за такими параметрами:

- 1) тривалість часу із внутрішньошлунковим рН ≥ 3,0;
- 2) тривалість часу із внутрішньошлунковим рН ≥ 4,0;
- 3) тривалість часу із внутрішньошлунковим рН ≥ 5,0.

Дані добового гастро-рН-моніторингу вивчали за добу і нічний (22:00–07:00) період.

Додатково вивчено комплекс показників внутрішньошлункового рН за добу та нічний період: мінімальний рН (min рН), максимальний рН (max рН), середньоарифметичний рН (X рН), моду рН (Mo рН) і медіану рН (Me рН).

Аналіз результатів експрес-гастро-рН-моніторингу проводили шляхом вивчення комплексу

показників рН шлунка: мінімальний рН (min рН), максимальний рН (max рН), середньоарифметичний рН (X рН), мода рН (Mo рН), медіана рН (Me рН). Додатково вивчали значення середньоарифметичного рН та стандартної похибки кожного виміру внутрішньошлункового рН при введенні та виведенні рН-мікросонда.

При статистичній обробці отриманих результатів розраховували середню арифметичну і стандартну похибку середнього арифметичного [6].

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft office.

### Результати та обговорення

У хворих основної групи показники добового внутрішньошлункового рН при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії були такими: min рН —  $1,8 \pm 0,29$ , max рН —  $8,1 \pm 0,19$ , X рН —  $5,4 \pm 0,33$ , Mo рН —  $5,8 \pm 0,57$  та Me рН —  $5,4 \pm 0,41$ .

Результати аналізу добового гастро-рН-моніторингу показали (рис. 1), що за добу кількість вимірів із внутрішньошлунковим рН  $\geq 3,0$  становила в середньому ( $85,2 \pm 5,0$ )% від усіх вимірів внутрішньошлункового рН протягом усього дослідження, або ( $20,4 \pm 1,2$ ) год, кількість вимірів із внутрішньошлунковим рН  $\geq 4,0$  — відповідно ( $76,0 \pm 6,6$ )% та ( $18,4 \pm 1,6$ ) год, кількість вимірів із внутрішньошлунковим рН  $\geq 5,0$  — ( $62,4 \pm 7,9$ )% і ( $14,9 \pm 1,9$ ) год.

У нічний період часу (22:00—07:00) у хворих з успішною ерадикацією *H. pylori* показники внутрішньошлункового рН були такими: min рН —  $2,9 \pm 0,49$ , max рН —  $7,7 \pm 0,31$ , X рН —  $5,3 \pm 0,43$ , Mo рН —  $5,6 \pm 0,61$  та Me рН —  $5,1 \pm 0,49$ .

Частка вимірів із внутрішньошлунковим рН  $\geq 3,0$  за нічний період часу дорівнювала ( $81,9 \pm 7,5$ )% від усіх вимірів внутрішньошлункового рН цього періоду, або ( $7,4 \pm 0,7$ ) год, частка вимірів із внутрішньошлунковим рН  $\geq 4,0$  — відповідно ( $72,9 \pm 7,8$ )% та ( $6,6 \pm 0,7$ ) год, частка вимірів із внутрішньошлунковим рН  $\geq 5,0$  — ( $62,5 \pm 8,8$ )% і ( $5,6 \pm 0,8$ ) год.



Рис. 1. Тривалість кислотоблокувальної дії пантопразолу («Нольпаза») відповідно до критеріїв ефективного ацидоінгібування при лікуванні кислотозалежних захворювань органів травлення

Отже, пантопразол («Нольпаза») забезпечує достатній кислотоінгібувальний ефект (внутрішньошлунковий рН  $\geq 5,0$  підтримувався ( $14,9 \pm 1,9$ ) год) упродовж доби. Такий рівень кислотосупресії є достатнім для забезпечення успішної ерадикації *H. pylori*. Це дає підставу рекомендувати застосування «Нольпази» в схемах для проведення антигелікобактерної терапії.

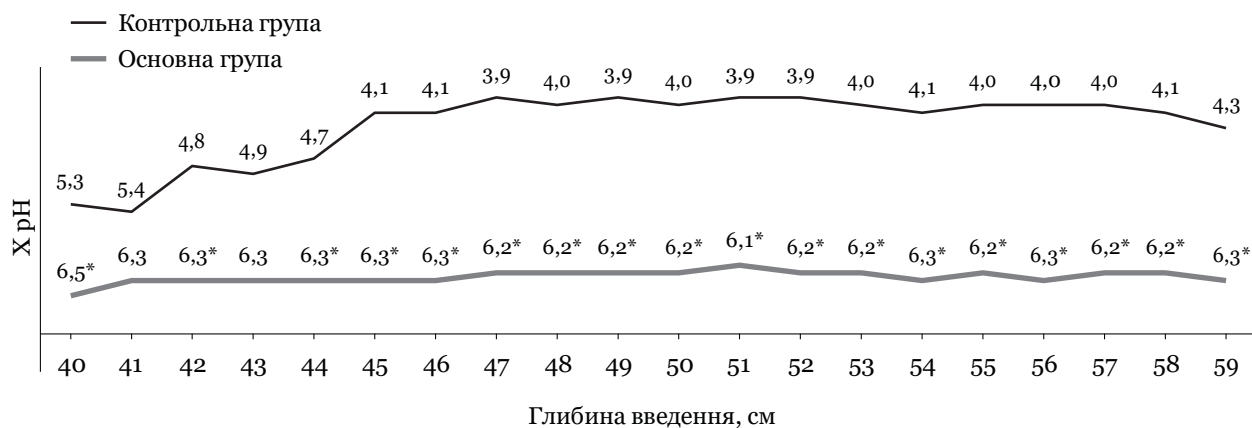
Добовий гастро-рН-моніторинг є золотим стандартом вивчення ефективності тих чи тих кислотоблокувальних препаратів. Однак його широке використання обмежене низкою причин, зокрема певною незручністю для хворого, тривалістю дослідження, раціональністю використання обладнання. Тому для практичних гастроентерологів було б важливим вивчити можливість застосування більш швидкої і простої у виконанні, але достатньо інформативної методики внутрішньошлункової рН-метрії для оцінки ефективності кислотоблокувальної дії ІПП та можливості прогнозування за її результатами успішності ерадикації *H. pylori*. Такою методикою є експрес-гастро-рН-моніторинг.

Проводячи порівняльну оцінку результатів експрес-гастро-рН-моніторингу у хворих основної та контрольної групи ми встановили певні відмінності секреції хлористоводневої кислоти на тлі прийому ІПП. Зокрема при введенні рН-мікросонда у шлунок (згідно з методикою експрес-гастро-рН-моніторингу) встановлено, що у хворих основної групи, які отримували в лікувальній схемі пантопразол («Нольпаза»), що сприяло успішній ерадикації на відміну від пацієнтів контрольної групи внутрішньошлунковий рН (рис. 2) був вірогідно більшим ( $p < 0,01$ ) у кардіальному відділі, тілі та антральному відділі шлунка на глибині вимірювання 40, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 і 60 см ( $6,7 \pm 0,24$ ,  $6,3 \pm 0,26$ ,  $6,3 \pm 0,37$ ,  $6,3 \pm 0,47$ ,  $6,3 \pm 0,45$ ,  $6,2 \pm 0,44$ ,  $6,2 \pm 0,44$ ,  $6,2 \pm 0,39$ ,  $6,1 \pm 0,42$ ,  $6,2 \pm 0,41$ ,  $6,3 \pm 0,37$ ,  $6,2 \pm 0,36$ ,  $6,2 \pm 0,38$ ,  $6,2 \pm 0,39$ ,  $6,2 \pm 0,38$ ,  $6,3 \pm 0,39$ ,  $6,3 \pm 0,29$  проти  $5,3 \pm 0,58$ ,  $4,8 \pm 0,59$ ,  $4,7 \pm 0,6$ ,  $4,1 \pm 0,73$ ,  $4,1 \pm 0,73$ ,  $3,9 \pm 0,73$ ,  $4,0 \pm 0,72$ ,  $3,9 \pm 0,42$ ,  $4,0 \pm 0,57$ ,  $3,9 \pm 0,37$ ,  $3,9 \pm 0,32$ ,  $4,1 \pm 0,57$ ,  $4,1 \pm 0,78$ ,  $4,0 \pm 0,8$ ,  $4,0 \pm 0,79$ ,  $4,0 \pm 0,77$ ,  $4,1 \pm 0,77$ ,  $4,3 \pm 0,79$  відповідно).

Отримані результати засвідчили, що пантопразол («Нольпаза») у пацієнтів основної групі сприяв потужному блокуванню секреції хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка.

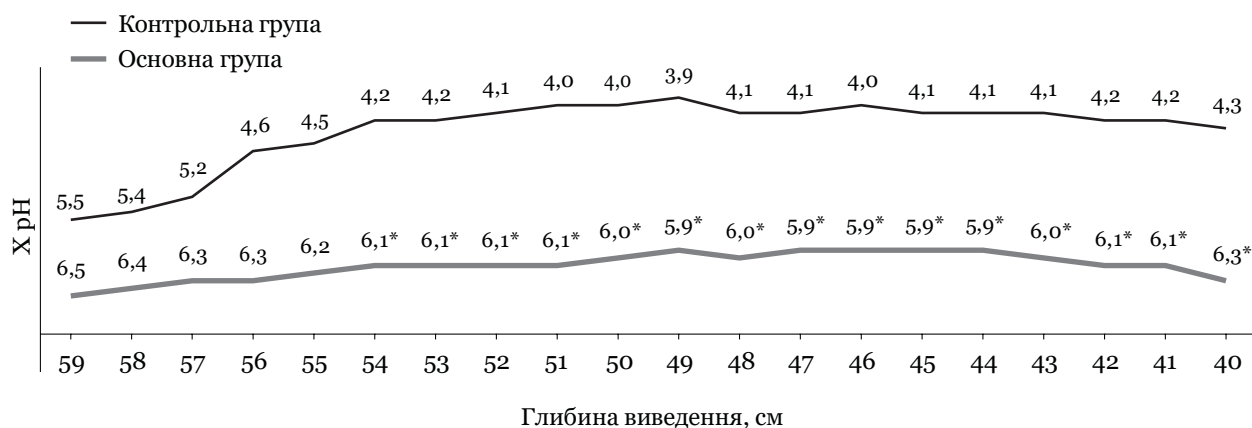
При проведенні замірів рН під час виведення рН-мікросонда зі шлунка (рис. 3) встановлено, що внутрішньошлунковий рН в основній групі порівняно із контрольною був статистично значущо більшим ( $p < 0,05$ ) у тілі та кардіальному

може це дати таблицю, але треба усі значення, а не лише ті, де різниця значуща (а в рис. числа позніма-ти)



\* p < 0,01.

Рис. 2. Рівень блокування секреції хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка при введенні рН-мікросонда в шлунок у хворих з успішною (основна група) та неуспішною (контрольна група) ерадикацією *H. pylori*



\* p < 0,05.

Рис. 3. Рівень блокування секреції хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка при виведенні рН-мікросонда зі шлунка у хворих з успішною (основна група) та неуспішною (контрольна група) ерадикацією *H. pylori*

відділі шлунка на глибині вимірювання рН 54, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41 і 40 см ( $6,1 \pm 0,44$ ,  $6,1 \pm 0,46$ ,  $6,1 \pm 0,47$ ,  $6,0 \pm 0,48$ ,  $5,9 \pm 0,5$ ,  $6,0 \pm 0,5$ ,  $5,9 \pm 0,51$ ,  $5,9 \pm 0,5$ ,  $5,9 \pm 0,42$ ,  $6,0 \pm 0,42$ ,  $6,1 \pm 0,46$ ,  $6,1 \pm 0,47$ ,  $6,1 \pm 0,36$ ,  $6,3 \pm 0,38$  проти  $4,2 \pm 0,8$ ,  $4,1 \pm 0,8$ ,  $4,0 \pm 0,8$ ,  $3,9 \pm 0,8$ ,  $4,1 \pm 0,77$ ,  $4,1 \pm 0,73$ ,  $4,0 \pm 0,72$ ,  $4,0 \pm 0,72$ ,  $4,1 \pm 0,7$ ,  $4,1 \pm 0,7$ ,  $4,0 \pm 0,77$ ,  $4,1 \pm 0,7$ ,  $4,2 \pm 0,78$ ,  $4,3 \pm 0,8$ ).

Під час проведення експрес-гастро-рН-моніторингу в групі із неуспішною ерадикацією *H. pylori* середні значення внутрішньошлункового рН > 5,0 відзначено лише у 5 (12,5%) точках вимірів (40 і 41 см під час введення рН-мікросонда та 60, 59 і 58 см під час виведення рН-мікросонда), тоді як у пацієнтів основної групи середні значення внутрішньошлункового рН > 5,0 зафіксовано в усіх точках вимірів як під час введення рН-мікросонда, так і під час його

виведення зі шлунка, що підтверджує ефективне блокування секреції хлористоводневої кислоти пантопразолом («Нольпаза») у групі хворих із успішною ерадикацією *H. pylori*.

Порівняння комплексу показників експрес-гастро-рН-моніторингу у пацієнтів основної та контрольної груп (таблиця) показало, що у хворих із неуспішною ерадикацією *H. pylori* були статистично значущо менші ( $p < 0,01$ ) показники внутрішньошлункового рН порівняно із пацієнтами з успішною ерадикацією *H. pylori*.

За результатами експрес-гастро-рН-моніторингу, у хворих із успішною ерадикацією *H. pylori* мало місце потужніше блокування секреції хлористоводневої кислоти, ніж у хворих із невдалим лікуванням *H. pylori*, завдяки застосуванню в ерадикаційній схемі препарату пантопразол («Нольпаза»).

Таблиця. Комплекс показників експрес-гастро-рН-моніторингу хворих з успішною (основна група) та неуспішною (контрольна група) ерадикацією *H. pylori*

Група	min рН	max рН	X рН	Mo рН	Me рН
Основна (n = 15)	5,4 ± 0,34	6,9 ± 0,23	5,9 ± 0,24	6,1 ± 0,42	5,9 ± 0,36
Контрольна (n = 10)	3,6 ± 0,45*	5,6 ± 0,56*	4,2 ± 0,61*	3,9 ± 0,76*	4,0 ± 0,55*

\* p < 0,01.

Отримані нами дані підтверджують необхідність контролю ефективності кислотосупресивної фармакотерапії для прогнозування успішності антигелікобактерної терапії лікування та можливості проведення вчасної корекції схеми лікування.

### Висновки

Успішність ерадикації *H. pylori* залежить від значень внутрішньошлункового рН під час проведення антигелікобактерної фармакотерапії.

Підтримка рівня внутрішньошлункового рН ≥ 5,0 упродовж (14,9 ± 1,9) год на добу є достат-

ньою для успішної ерадикації *H. pylori* у хворих із кислотозалежними захворюваннями стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки.

Експрес-гастро-рН-моніторинг може бути використаний як скринінгова методика для контролю ефективності антисекреторної дії блокаторів секреції хлористоводневої кислоти та прогнозування успішності антигелікобактерного лікування.

Пантопразол («Нольпаза») в дозі 0,04 г двічі на добу забезпечує достатнє блокування секреції хлористоводневої кислоти для успішної ерадикації *H. pylori*.

Роботу виконано за підтримки ТОВ «КРКА Україна».

Участь авторів:

### Список літератури

- Бабак М. О., Фадесенко Г. Д. Порівняльна ефективність потрібних схем антихелікобактеріальної терапії у хворих з виразкою дванадцятипалої кишки, асоційованою з резистентними штамами *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 1 (7).— С. 39—41.
- Вдовиченко В. І., Демидова А. А. Динаміка резистентності штампів *Helicobacter pylori* до антибіотиків та ефективність лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 4(30).— С. 55—59.
- Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту / За ред. В. М. Чернобрового.— Вінниця, 1999.— 80 с.
- Зак М. Ю. Динаміка серологічних та морфологічних показників атрофічного гастриту в результаті ерадикації *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерол.— 2013.— № 3 (71).— С. 53—57.
- Иванкин В. Т., Лапина Т. А. Гастроэнтерология: национальное руководство.— М.: Гэотар-Медиа, 2008.— С. 255—258.
- Колде Я. К. Практикум по теории вероятностей и математической статистике.— М.: Медицина, 1991.— 157 с.
- Кучерявый Ю. А. Как повысить эффективность лечения язвенной болезни // Consilium Medicum Ukraina.— 2011.— № 12.— С. 36—42.
- Новицький А. О. Оптимізація мікробіологічного виявлення *Helicobacter pylori*: Автореф. дис. ...канд. мед. наук / Вінниця, НМУ.— Вінниця, 2015.— 16 с.
- Палій І. Г., Вавринчук В. В., Салабай І. О., Зайка С. В. Сучасні вимоги до проведення ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 4(54).— С. 111—119.
- Палій І. Г., Зайка С. В. Деякі аспекти лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Український терапевтичний журнал.— 2005.— № 4.— С. 71—75.

- Палій І. Г., Зайка С. В., Чернова І. В. Порівняння впливу S-ізомеру пантопразолу («Ультера»), омепразолу та лансопразолу за результатами добового гастро-рН-моніторингу пацієнтів з пептичними ерозивно-виразковими захворюваннями шлунка та дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 5(55).— С. 90—97.
- Палій І. Г., Зайка С. В., Колісник С. П. та ін. Роль інноваційної форми пантопразолу в лікуванні хворих на НПЗП-гастропатію // Сучасна гастроентерол.— 2012.— № 1 (63).— С. 88—93.
- Передерій 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 — К.: Тиса ЛТД 2008.— 425 с
- Передерій В. Г. Бактеріологічний метод визначення чутливості *Helicobacter pylori* до антибактеріальних препаратів // Сучасна гастроентерол.— 2011.— № 3.— С. 7—10.
- Скринник І. М., Вахненко А. В. Порівняльний аналіз ефективності і безпечності режимів першої лінії антигелікобактеріальної терапії у хворих на виразкову хворобу, асоційовану з *Helicobacter pylori*, із супутнім цукровим діабетом // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 3(55).— С. 77—86.
- Степанов Ю. М., Власова А. Н. Современные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии // Внутренняя медицина.— 2009.— № 4.— С. 52—56.
- Ткач С. М. Сходство и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 2(12).— С. 89—92.
- Фадесенко Г. Д. Ингибиторы протонной помпы: критерии выбора // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 4 (14).— С. 74—76.
- Фадесенко Г. Д. Де-Нол переборює резистентність *Helicobacter pylori* до антибактеріальних препаратів // Сучасна гастроентерол.— 2000.— № 1.— С. 31—33.

переклад/  
трансліт.  
укр./рос.  
джерел



20. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2008.— N 4.— P.471—483.
21. Burget D. W., Chiverton S. G., Hunt R. H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterol.*—1990.—Vol.99.—P.345—351.
22. Calafatti A. S., Santos A., Da Silva C. M. F. et al. Transfer of metronidazole to gastric juice: impact of *Helicobacter pylori* infection and omeprazole // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol.35.— P.699—704.
23. Chan F. K., Sung J. J., Chung S. C. et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers // *Lancet.*— 1997.— Vol.350.— P.975—979.
24. Debets-Ossenkopp Y. J., Herscheid A. J., Pot R. G. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43.— P.415—511.
25. Goddard A. F., Jessa M. J., Barrett D. A. et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice // *Gastroenterol.*— 1996.— Vol.111.—P.358—367.
26. Gustarson L. E., Kaiser J. F., Edmonds A. L. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1995.— Vol.39.—P.2078—2083.
27. Huang X., Qu X., Yan W. et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori* // *Postgrad. Med. J.*—2010.—Vol.86.—P.272—278.
28. Ishida Y., Goto Y., Kondo T. et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* according to genotypes of CYP2C19, IL-1 $\beta$ , and TNP- $\alpha$  // *Int. J. Med. Sci.*—2006.— Vol.3.— P.135—140.
29. Labenz J., Beker J. A., Dekker C. P. et al. Doubling the omeprazole dose (40 mg b.d. vs. 20 mg b.d.) in dual therapy with amoxicillin increases the cure rate of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1997.— Vol.11(3)—P.515—522.
30. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V. Florence Consensus Report // *Gut.*— 2017.— N 1.— P.6—30.
31. Marcus E. A., Inatomi N., Nagami G. T. et al. The effects of varying acidity on *Helicobacter pylori* growth and the bactericidal efficacy of ampicillin // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012.— Vol. 36 (10)— P. 972—979.
32. McNicholl A. G., Linares P. M., Nyssen O. P. et al. In vitro activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of *Helicobacter pylori* // *MedScape.*—2012.— Vol.86,N7.— P.245—253.
33. Mearin F., Ponce J. Potent acid inhibition: summary of the evidence and clinical application // *Drugs.*— 2005.— Vol. 65(1)— P. 113—126.
34. Meyer U. A., Zanger U. M. Molecular mechanisms of genetic polymorphism of drug metabolism // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*—1997.—Vol.37.—P.269—296.
35. Miura M. Enantioselective disposition of lansoprazole and rabeprazole in human plasma // *Yakugaku Zasshi.* — 2006.— Vol.126.—P.395—402.
36. Modlin I. M., Sachs G. Acid related diseases: biology and treatment.— 2nd ed.— Philadelphia and others: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.— 522 p.
37. Pedrazzoli J., Jr, Calafatti S. A., Ortiz R. A. et al. Transfer of clarithromycin to gastric juice is enhanced by omeprazole in *Helicobacter pylori*-infected individuals // *Scand. J. Gastroenterol.*—2001.— Vol. 36.— P.1248—1253.
38. Sachs G., Scott D., Wen Yi. Gastric infection by *Helicobacter pylori* // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2011.— Vol. 13 (6)— P. 540—546.
39. Sharara A. I. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication // *Gastroenterol.*—2005.— Vol.21,N3.— P.863—870.
40. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J. B. et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review // *Blood.*— 2009.— Vol.113.— P.1231—1240.
41. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy // *Helicobacter.*— 2007.— Vol.12(4)— P. 317—323.
42. Sutton P., Doidge C. *Helicobacter pylori* vaccines spiral into the new millennium // *Dig. Liver Dis.* — 2003.— Vol.35.— P.675—687.
43. Treiber G., Schwab M., Klotz U. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors (ppi) in *Helicobacter pylori* eradication therapy — a meta-analysis // *Helicobacter.*— 2004.— Vol.9.—P.571.
44. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Aliment. Pharmacol. Ther.*—2008.—Vol.28.—P.868—877.

И. Г. Палий, С. В. Запка

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

## Роль пантопразола в успешной эрадикации *Helicobacter pylori*: критерии кислотоподавляющего действия

**Цель** — изучить показатели суточного интрагастрального рН во время проведения эрадикации *Helicobacter pylori* трехкомпонентной схемой (пантопразол + кларитромицин + амоксициллин) у больных с кислотозависимыми заболеваниями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с успешной эрадикацией *H. pylori* и провести сравнительный анализ результатов экспресс-гастро-рН-мониторинга у пациентов с успешной и неудачной эрадикацией *H. pylori*.

**Материалы и методы.** Обследовано и пролечено 15 больных с кислотозависимыми заболеваниями, инфицированных *H. pylori* (основная группа). Пациентам было назначено: пантопразол («Нольпаза») 0,04 г дважды в сутки + кларитромицин 0,5 г дважды в сутки + амоксициллин 1,0 г дважды в сутки. Экспресс-гастро-рН-мониторинг и суточный гастро-рН-мониторинг проводили во время приема 3-компонентной схемы эрадикации *H. pylori*. Контрольный дыхательный уреазный тест с <sup>13</sup>C-меченой мочевиной после лечения у всех пациентов данной группы был отрицательным. Кроме того, проанализированы результаты экспресс-гастро-рН-мониторинга 10 больных с кислотозависимыми заболеваниями, инфици-



цированными *H. pylori* с неудачным результатом антихеликобактерной терапии (контрольная группа). Пациентам было назначено: ингибиторы протонной помпы (стандартная доза) дважды в сутки + кларитромицин 0,5 г дважды в сутки + амоксицилин 1,0 г дважды в сутки. Экспресс-гастро-pH-мониторинг выполняли во время приема данной эрадикационной схемы. Контрольный дыхательный уреазный тест с <sup>13</sup>C-меченой мочевиной у *H. pylori*-пациентов этой группы был положительным.

**Результаты.** За сутки в основной группе длительность интрагастрального pH  $\geq 5$  составила ( $14,9 \pm 1,9$ ) ч, а суточные Мо pH и Ме pH — соответственно  $5,8 \pm 0,57$  и  $5,4 \pm 0,41$ . В контрольной группе по сравнению с основной показатели интрагастрального pH экспресс-гастро-pH-мониторинга были статистически значимо ( $p < 0,01$ ) меньше: min pH ( $3,6 \pm 0,45$  против  $5,4 \pm 0,34$ ); max pH ( $5,6 \pm 0,56$  против  $6,9 \pm 0,23$ ); X pH ( $4,2 \pm 0,61$  против  $5,9 \pm 0,24$ ); Мо pH ( $3,9 \pm 0,76$  против  $6,1 \pm 0,42$ ) и Ме pH ( $4,0 \pm 0,55$  против  $5,9 \pm 0,36$ ).

**Выводы.** Успешность эрадикации *H. pylori* зависит от значений интрагастрального pH во время проведения лечения. Уровень интрагастрального pH  $\geq 5,0$  в течение ( $14,9 \pm 1,9$ ) ч в сутки является достаточным для успешной эрадикации *H. pylori* у больных с кислотозависимыми заболеваниями. Экспресс-гастро-pH-мониторинг может быть использован как скрининговая методика для контроля эффективности антисекреторного действия блокаторов секреции хлористоводородной кислоты и прогнозирования успешности антихеликобактерного лечения. Пантопразол («Нольпаза») в дозе 0,04 г дважды в сутки обеспечивает достаточное блокирование секреции хлористоводородной кислоты для успешной эрадикации *H. pylori*.

**Ключевые слова:** эрадикация *Helicobacter pylori*, дыхательный уреазный тест, гастро-pH-мониторинг, пантопразол («Нольпаза»).

THE ROLE OF PROTON PUMP INHIBITORS IN SUCCESSFUL ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI: THE PLACE OF PANTOPRAZOLE

I. G. Paliy, S. V. Zaika

Vinnitsya National Pirogov memorial Medical University

The aim is to study the indicators of daily intragastric pH during *Helicobacter pylori* (*H.p.*) eradication according to three-component scheme (pantoprazole + clarithromycin + amoxicillin) in patients with acid-dependent diseases of esophagus, stomach and duodenum with successful *H.p.* eradication and to make comparative analysis of the results of express-gastro-pH-monitoring in patients with successful and not successful *H.p.* eradication.

Materials and methods. We examined and treated 15 patients with acid-dependent diseases infected with *H.p.* The patients were treated with pantoprazole (Nolpaza) 0.04 g  $\times$  2 times a day + clarithromycin 0.5 g  $\times$  2 times a day + amoxicillin 1.0 g  $\times$  2 times a day. Express-gastro-pH-monitoring and daily gastro-pH-monitoring was carried out during three-component scheme of *H.p.* eradication. Control urea <sup>13</sup>C-breath test (IRIS, Wagner, Germany) in all the patients of the group was negative. In addition, we analyzed the results of express-gastro-pH-monitoring of 10 *H.p.* infected patients with acid-dependent diseases with not successful result of anti-*Helicobacter* therapy (control group).

The treatment scheme of these patients consisted of: proton pump inhibitor (standard dose)  $\times$  2 times per day + clarithromycin 0.5 g  $\times$  2 times a day + amoxicillin 1.0 g  $\times$  2 times a day.

Express-gastro-pH-monitoring was carried out during three-component scheme of *H.p.* eradication. Control of urea <sup>13</sup>C-breath test in this group was positive.

Results: It was found that during the day in the main group intragastric pH  $\geq 5$  units was  $14.9 \pm 1.9$  h, and diurnal Mo pH Me pH accordingly were  $5.8 \pm 0.57$  and  $5.4 \pm 0.41$  units. In addition, it was revealed that in the control group compared to the core group the set of indicators of intragastric pH express-gastro-pH-monitoring was significantly ( $p < 0.01$ ) lower: min pH ( $3.6 \pm 0.45$  vs  $5.4 \pm 0.34$ ); max pH ( $5.6 \pm 0.56$  vs  $6.9 \pm 0.23$ ); X pH ( $4.2 \pm 0.61$  vs  $5.9 \pm 0.24$ ); Mo pH ( $3.9 \pm 0.76$  vs  $6.1 \pm 0.42$ ) and Me pH ( $4.0 \pm 0.55$  vs  $5.9 \pm 0.36$ ).

Conclusions: Successful *H.p.* eradication depends on the values of intragastric pH during treatment. Maintaining of intragastric pH  $\geq 5.0$  during  $14.9 \pm 1.9$  hours per day is sufficient for successful *H.p.* eradication in patients with acid-dependent diseases.

Express-gastro-pH monitoring can be used as a screening technique for controlling the effectiveness of antisecretory action of PPI and forecasting of antihelicobacter treatment success.

Pantoprazole (Nolpaza) at a dose of 0.04 g  $\times$  2 times a day provides sufficient blocking of hydrochloric acid secretion for successful eradication of *H.p.*

Key words: *Helicobacter pylori* eradication, urea <sup>13</sup>C-breath test, gastro-pH-monitoring, pantoprazole (nolpaza).

---

**Контактна інформація**

Палій Ірина Гордіївна, д. мед. н., проф.  
21027, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56  
Тел. (432) 67-16-53. E-mail: prof.iryna@gmail.com

*Стаття надійшла до редакції 2017 р.*