

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-04

УДК: (616.33-002.2+616.342-002):579.8:615.281.9

ЕРАДИКАЦІЯ *HELICOBACTER PYLORI*: ВІД ЧОГО ЗАЛЕЖИТЬ ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ (ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ АНАЛІЗУ ДИХАЛЬНИХ УРЕАЗНИХ ТЕСТІВ, ВИКОНАНИХ У 2006-2019 РОКАХ У ВІННИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ)

Палій І. Г., Заїка С. В., Кондратюк Н. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: intmed@vnmui.edu.ua

Статтю отримано 25 березня 2022 р.; прийнято до друку 27 квітня 2022 р.

Анотація. Одним з глобальних викликів сучасної гастроентерології, що перешкоджає забезпеченню прийнятних рівнів ерадикації *Helicobacter pylori*, є проблема зростаючої резистентності *Helicobacter pylori* до раніше ефективних схем антибіотиків. Мета роботи - оцінити ефективність ерадикації *Helicobacter pylori* залежно від обраної схеми антигелікобактерної фармакотерапії та використаних інгібіторів протонної помпи. Нами проаналізовано результати 906 дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною, які проводились з метою контролю ефективності антигелікобактерної терапії за період з 2006 по 2019 роки. Для аналізу отриманих результатів обстежені пацієнти розподілялись по групам залежно від схеми проведеної ерадикації *Helicobacter pylori* та від використаних інгібіторів протонної помпи. Дози, кратність і тривалість прийому схем ерадикації *Helicobacter pylori* відповідали вимогам Маастрихтських консенсусів на той час, коли діяв той чи інший консенсус. Для оцінки достовірних відмінностей між досліджуваними групами нами використовувалась t-критерій Ст'юдента для відносних величин. За період 2006-2019 років спостерігається значний рівень (32,1% від всіх тестів, проведених щодо контролю антигелікобактерної фармакотерапії) використання лікарями Вінницької області схем ерадикації *Helicobacter pylori*, які не відповідають критеріям Маастрихтських консенсусів і характеризуються низькою ефективністю (рівень ерадикації *Helicobacter pylori* 65,6%), однак, з 2016 року відзначено достовірне ($p < 0,01$) зменшення таких призначень: 2016 - 29,4%, 2017 - 22,7%, 2018 - 14,8%, 2019 - 8,2% відповідно. Серед схем антигелікобактерної фармакотерапії (2006-2019 рр.), лікарі Вінницької області віддають перевагу призначенням ІПП+Кл+Ам та ІПП+Кл+Ам+В (61,6% та 20,7% серед всіх тестів, проведених для контролю ерадикації *H.p.* відповідно) із тенденцією до збільшення призначення схеми ІПП+Кл+Ам+В з 2016 року: 2016 - 22,7%, 2017 - 22,7%, 2018 - 34,1%, 2019 - 29,2%. Наведені схеми продемонстрували найвищу ефективність впродовж усього періоду спостереження: ІПП+Кл+Ам - 81,6%, ІПП+Кл+Ам+В - 87%. Вибір омепразолу в схемі ерадикації *Helicobacter pylori* на основі ІПП+Кл+Ам+В призводить до достовірно ($p < 0,01$) гірших результатів ерадикації порівняно із використанням пантопрозолу, лансопрозолу, рабепразолу та езомепразолу: 68% проти 87,1%, 100%, 100% та 88,9% відповідно.

Ключові слова: дихальний уреазний тест, ерадикація *Helicobacter pylori*, інгібітори протонної помпи, омепразол, пантопрозол, лансопрозол, рабепразол, езомепразол.

Вступ

Етіологічна та патогенетична роль *Helicobacter pylori* (*H.p.*) у виникненні як захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки [17, 29], так і ряду захворювань інших органів і систем є доведеною [26]. Доведеною є і той факт, що успішне знищення *H.p.* сприяє загоєнню ерозивно-виразкових пошкоджень шлунка та дванадцятипалої кишки, а також призводить до ремісії захворювань, асоційованих із цим мікроорганізмом [26].

Розроблені критерії (відсоток успішної ерадикації *H.p.*) оцінки ефективності застосування схем антигелікобактерної фармакотерапії: 95% і більше - відмінний результат, 90-94% - добрий, 85-89% - прийнятний, 81-84% - поганий, менше 80% - незадовільний [11]. У той же час слід зазначити, що в деяких європейських консенсусних рекомендаціях щодо лікування *H.p.* інфекції було констатовано, що рівень ефективності лікування, що дорівнює або більше 80%, можна вважати достатнім.

Однак, метою лікування, спрямованого на знищення будь-якого мікроорганізму, має бути досягнення

100% успіху. З огляду на це, наразі ми маємо схеми антибіотикотерапії з близькими показниками ефективності лікування (90 і більше відсотків) для більшості бактеріальних інфекцій. Інфекція *H.p.* також не повинна бути винятком. Думка більшості експертів наразі є такою: цей поріг ефективності, хоча й вибраний довільно, має бути застосованим і до вибору схем ерадикації *H. pylori* (як для терапії першої лінії, так і для терапії порятунку), щоб вважати запропоновані схеми ефективними. Для досягнення цієї мети необхідна оптимізація ерадикаційних схем з огляду на їх тривалість, дози та інтервали введення антибіотиків та ІПП [10].

Однак, одним з глобальних викликів сучасної гастроентерології, що перешкоджає забезпеченню прийнятних рівнів ерадикації *H.p.*, є проблема зростаючої резистентності *H.p.* до раніше ефективних схем антибіотиків [26]. Зокрема, в дослідженнях М. Selgrad et al. (2013), яке виконувалось в Центральних Землях Німеччини протягом 7 років (2005-2012), було проаналізовано ре-

зистентність *H.p.* до антибіотиків у хворих із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Авторами встановлено, що первинна, вторинна та третинна резистентність до кларитроміцину становила 7,5%, 63,2% та 75,4% відповідно. Первинна, вторинна та третинна резистентність до левофлораксацину становила 11,7%, 17,6% та 36,4%, а до метронідазолу - 32,7%, 63,2% та 80,1% відповідно [44].

Станом на 2016 рік резистентність до кларитроміцину становила 30% в Японії та Італії, 40% в Туреччині, у той же час, у Швеції та Тайвані резистентність *H.p.* до кларитроміцину становила менше 15% [47].

Згідно даних китайських вчених, первинна резистентність *H.p.* у населення Китайської народної республіки до кларитроміцину, метронідазолу, левофлораксацину, амоксициліну, тетрацикліну та фуразолідону становить 28,9%, 63,8%, 28%, 3,1%, 3,9%, і 1,7% відповідно [16].

У більш пізньому дослідженні L. Vujanda et al. (2021), проведеному у 2013-2020 роках в країнах Європи, був зроблений аналіз близько 4 000 зразків біопсійного матеріалу, взятого у носіїв *H.p.* Отримані результати продемонстрували високу резистентність до трьох найчастіше використовуваних антибіотиків - кларитроміцину, левофлораксацину та метронідазолу (резистентність складала 25%, 20% та 30% відповідно). Автори цього дослідження схиляються до думки про те, що використання комбінації з двох антибіотиків для ерадикації є недостатнім, оскільки показник успішності такої терапії не перевищує 80% [4].

В Україні резистентність *H.p.* до метронідазолу на початку 2000-х років була різною залежно від регіону, де проводились дослідження. Зокрема, у Львівській області вона становила 66,2%, а у Харкові близько 40% [1, 2, 3].

У 2011 році групою вчених під керівництвом проф. В.Г. Передерія встановлено, що в м. Київ у хворих на кислотозалежні захворювання ШКТ резистентність *H.p.* до препаратів із групи нітроїмідазолів становила 31,9%. У обстежених пацієнтів в 11,6% випадків спостерігалась перехресна резистентність між різними поколіннями нітроїмідазолів. Більш оптимістичною виявилась ситуація з резистентністю *H.p.* до кларитроміцину, яка на той час становила 10,1% від всіх досліджених випадків. Однак, перехресна резистентність між кларитроміцином і похідними метронідазола складала 5,8% від усіх проведених досліджень [38].

Серед причин, які сприяють зростанню резистентності *H.p.*, є нераціональне призначення схем антигелікобактерної фармакотерапії. Так, у великому дослідженні, опублікованому O. Nyssen et al. у 2022 році, було проаналізовано результати 26 340 невдалих ерадикацій *H.p.* у країнах Європейського Союзу. Встановлено, що однією з причин неуспішної антигелікобактерної фармакотерапії є помилкова тактика лікарів:

- використання стандартної потрійної терапії там,

де вона неефективна - в 46%;

- тривалість ерадикаційної терапії лише на 7-10 днів - в 69%;

- використання низьких доз ІПП - в 48%;
- призначення потрійної терапії із кларитроміцином і метронідазолом пацієнтам з алергією на пеніцилін - в 38%;

- повторний прийом деяких антибіотиків після невдачі попередньої ерадикації *H.p.* із їх використанням - в >15%;

- неврахування важливості дотримання режиму лікування - в 2%;

- відсутність контролю успішності ерадикації *H.p.* - у 6% [32].

Ще однією важливою причиною, що сприяє недостатньому рівню первинної ерадикації і, як наслідок, зростанню резистентності *H.p.*, як свідчить актуальна публікація у журналі *Gastro Hep Advances* (2021), є недотримання пацієнтами поточних рекомендацій щодо діагностики, тестування та лікування *H. pylori*. Це вимагає розробки нових варіантів лікування, які були б більш ефективними та, водночас, більш простими для пацієнтів [14].

Одним із шляхів вирішення проблеми резистентності *H.p.* до антибактеріальних фармакопрепаратів вчені вважають застосування в ерадикаційних схемах трьох антибіотиків протягом 10-14 днів, однак такий підхід пов'язаний зі значною кількістю побічних ефектів [4].

Іншим напрямком покращення ефективності антигелікобактерної фармакотерапії розглядається оптимізація використання ІПП в схемах ерадикації *H.p.* за рахунок збільшення їх дози [18].

Підґрунтям до таких висновків стали ряд досліджень щодо вивчення мікробіологічних властивостей *H.p.* Так, для можливості вижити в умовах кислого вмісту шлунка *H.p.* синтезує фермент уреазу. Цей фермент призводить до розщеплення сечовини на вуглекислий газ та аміак. Аміак забезпечує протидію кислому середовищу шлунка та можливість виживання *Helicobacter pylori*. Крім того, взаємодія аміаку та хлористоводневої кислоти створює умови для забезпечення *H.p.* енергією [28]. Таким чином, виживання та розмноження *H.p.* залежать від впливу уреазу на внутрішньошлунковий рН навколо *H.p.* [13, 19, 40]. Встановлено, що *H.p.* переходить у вегетативну форму і може розмножуватись при майже нейтральному внутрішньошлунковому рН (рН 6-7), тоді як у кислому та слабо-кислому середовищі (внутрішньошлунковий рН 3-6) він переходить у коковидну форму, яка стійка до антибіотиків [12, 43].

Експериментальним шляхом було встановлено, що від рівня внутрішньошлункового рН залежить чутливість *H.p.* до кларитроміцину, амоксициліну та тетрацикліну. Зокрема, при рН середовища від 1,0 до 5,0 чутливість *H.p.* до зазначених антибіотиків буде мінімальною. Водночас, при збільшенні рН середовища від 5,5 до 7,0 спостерігається збільшення чутливості *H.p.* до кларитромі-

цину, амоксициліну та тетрацикліну [15, 27, 41].

З огляду на це, дуже важливо підвищити внутрішньошлунковий рН під час проведення ерадикації *H.p.* за допомогою ІПП, оскільки неадекватне пригнічення секреції хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка може утримувати дану бактерію в коковидній формі, яка практично не чутлива до антибіотиків. З іншого боку, така мікробіологічна особливість *H.p.* пояснює деякі випадки неефективності антигелікобактерної терапії [12].

Ще одним важливим моментом у контексті застосування ІПП у схемах антигелікобактерного лікування є здатність ІПП до прямого пригнічувального впливу на *H.p.*, що робить більш вірогідним успіх ерадикації [6, 23].

Зокрема, N. Figura et al. (1997) встановили в умовах *in vitro*, що лансопразол знижує мінімальну інгібуючу концентрацію культивованих штамів *H.p.* шляхом прямої пригнічуючої дії на реплікацію цих бактерій [7].

Подібні результати були отримані в умовах *in vitro* і для рабепразолу. Автори продемонстрували, що рабепразол володіє більш вираженою активністю проти росту і рухливості кларитроміцин-резистентних штамів *H.p.*, ніж омепразол [21].

Важливою є також інформація про те, що за рахунок збільшення внутрішньошлункового рН зменшується руйнація антигелікобактерних препаратів, таких як метронідазол і кларитроміцин, що збільшує на 15-20% їх вміст у просвіті шлунка та підвищує їх концентрацію у слизовій оболонці шлунка [5, 36].

У ряді досліджень, проведених M. Sugimoto et al. з 2007 по 2019 рік, констатовано, що антибактеріальна активність кларитроміцину по відношенню до *H. pylori* вища при внутрішньошлунковому рН 7,4 порівняно з рН 5,0 та є проміжною при внутрішньошлунковому рН 6,8, а ступінь та тривалість пригнічення кислотної продукції на тлі ерадикаційної терапії визначають ймовірність успішної ерадикації *H. pylori* [45, 46].

Важливою проблемою є вибір конкретного ІПП у схемі ерадикації *Helicobacter pylori*. Так, в рекомендаціях Маастрихтського консенсусу V перегляду та низці інших джерел вказано, що у регіонах з високою представленістю швидких метаболізаторів (Європа, Північна Америка) слід віддавати перевагу езомепразолу та рабепразолу [26, 30, 49].

У той же час, в більш сучасному Тайпейському консенсусі (2020), присвяченому скринінгу та ерадикації *Helicobacter pylori* з метою профілактики раку шлунка, звертається увага на необхідність урахування впливу ІПП на пригнічення кислоти, а не на хімічну назву або дозу використовуваних препаратів [22].

Таким чином, є важливим оцінити ефективність ерадикації *H.p.* залежно від використаної схеми лікування та вибору ІПП у хворих на кислотозалежні захворювання, які проживають у Вінницькій області.

Мета роботи - оцінити ефективність ерадикації *Helicobacter pylori* залежно від обраної схеми антигелікобактерної фармакоterapiї та використаних ІПП.

Матеріали та методи

Нами проаналізовано результати 906 дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, які проводили з метою контролю ефективності антигелікобактерної терапії за період з 2006 по 2019 роки. Усі дослідження були виконані у клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Серед методів діагностики інфікування *H.p.* дихальний уреазний тест із ^{13}C -міченою сечовиною по праву вважається "золотим стандартом" із чутливістю та специфічністю методики 96% і 100% відповідно та відмінними характеристиками її виконання [9, 31]. Впродовж тривалого часу уреазний тест із ^{13}C -міченою сечовиною рекомендується міжнародними консенсусами з діагностики, лікування та контролю успішності лікування *H.p.* інфекції до виконання у практичній медицині [26].

Згідно рекомендацій Маастрихтських консенсусів дихальний тест із ^{13}C -міченою сечовиною проводився пацієнтам не раніше ніж через 4 тижні після прийому останньої дози будь-якого антибактеріального препарату та не раніше, ніж через 2 тижні після завершення прийому ІПП [8, 26].

Перед проведенням тестів для визначення інфікованості *H.p.* у хворих було детально зібрано фармакологічний анамнез з обов'язковим встановленням факту відсутності прийому фармакопрепаратів (антибактеріальні, кислотоблокуючі, препарати вісмуту), які могли б пригнічувати *H.p.*

В основі принципу роботи тесту лежить здатність уреаз *H.p.* розкласти в шлунку ^{13}C -мічену сечовину з утворенням аміаку та вуглекислого газу, в якому вуглець є ізотопом ^{13}C . Вуглекислий газ добре всмоктується слизовою оболонкою шлунка і виділяється з повітрям, що видихається. Інфрачервоний аналізатор IRIS (фірми Wagner, Німеччина) визначає приріст концентрації $^{13}\text{CO}_2$ у пробі повітря після прийому сечовини [37, 39, 42].

Вранці натщесерце пацієнт приходив у клініко-діагностичну гастроентерологічну лабораторію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Хворий 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. впродовж дослідження хворим заборонено приймати їжу, палити.

Надалі визначення приросту концентрації ^{13}C у видихнутому повітрі проводили на інфрачервоному аналізаторі фірми Wagner, Німеччина у клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Результат тесту оцінювали як позитивний, якщо приріст ^{13}C становив 3,5 і більше, що свідчило про наявність інфікування слизової оболонки шлунка *H.p.* Результат тесту оцінювався як негативний, якщо приріст

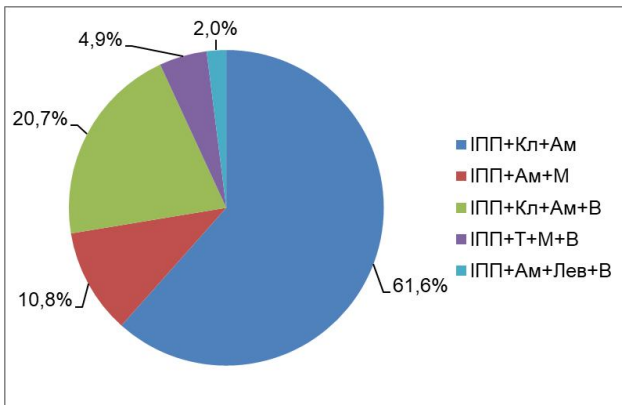


Рис. 1. Структура схем ерадикації *H.p.*, рекомендованих Маастрихтськими консенсусами, які використовували лікарі Вінницької області для проведення антигелікобактерної фармакотерапії з 2006 по 2019 рік.

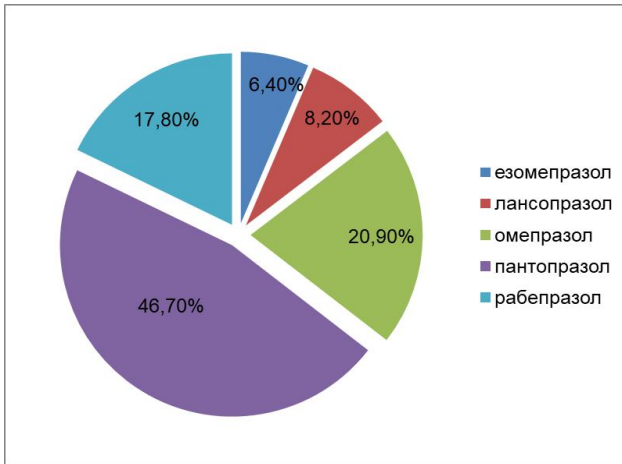


Рис. 2. Структура використання ІПП в схемах ерадикації *H.p.*, рекомендованих Маастрихтськими консенсусами, що призначалися лікарями Вінницької області з 2006 по 2019 роки.

^{13}C становив менше 3,5, що свідчило про відсутність інфікування *CO* шлунка *H.p.*

Проаналізувавши 906 результатів дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною за фармакопрепаратами, які були використані для проведення антигелікобактерної фармакотерапії, ми поділили дані результати на дві групи: 636 (67,9%) тестів були виконані у пацієнтів, яким призначалось лікування відповідно із рекомендаціями Маастрихтських консенсусів, а 270 (32,1%) тестів були проведені пацієнтам після лікування схемами із недотриманням протоколів антигелікобактерної терапії.

Усі 636 проведених дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною після використання рекомендованих Маастрихтськими консенсусами схем ерадикації *H.p.*, ми поділили на наступні групи (рис. 1): ІПП + Кларитроміцин + Амоксицилін (ІПП+Кл+Ам) - 392 (61,6%); ІПП + Кларитроміцин + похідні Метронідазолу (ІПП+Кл+М) - 69 (10,8%); ІПП + Кларитроміцин + Амоксицилін + Вісмуту субцитрат (ІПП+Кл+Ам+В) - 131 (20,7%); ІПП + Тетрациклін + похідні Метронідазолу + Вісмуту субцитрат (ІПП+Т+М+В) - 31(4,9%); ІПП + Амоксицилін + Левоф-

локсацин + Вісмуту субцитрат (ІПП+Ам+Лев+В) - 13 (2,0%). Дози, кратність і тривалість прийому схем ерадикації *H.p.* відповідали вимогам Маастрихтських консенсусів на той час, коли діяв той чи інший консенсус [24, 25, 26].

Крім того, нами був проведений аналіз, які ІПП найчастіше призначались лікарями Вінницької області в схемах антигелікобактерної фармакотерапії, рекомендованих Маастрихтськими консенсусами.

Серед ІПП у 297 випадках призначався пантопразол, що становило 46,7% від всіх ІПП використаних для ерадикації *H.p.* (рис. 2), омепразол - 133 (20,9%), рабепразол - 113 (17,8%), лансопразол - 52 (8,2%) та езомепразол - 41 (6,4%).

Для оцінки достовірних відмінностей між досліджуваними групами нами використовувався *t*-критерій Ст'юдента для відносних величин [20].

Результати

Аналізуючи результати дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, які використовувались в якості контролю успішності антигелікобактерної фармакотерапії за 2006-2019 роки, нами встановлено, що середній відсоток успішної ерадикації *H. pylori* за весь період спостереження не залежно від використаних схем становив 76,4%.

Під час подальшого аналізу результатів дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, що були виконані з метою контролю ерадикації *H. pylori*, проведеної з використанням коректних схем (згідно Маастрихтських рекомендацій II, III, IV), нами встановлено, що серед 636 тестів успішна антигелікобактерна фармакотерапія підтверджена у 517 (81,3%) випадків.

Водночас, серед 270 результатів некоректних схем (тобто таких, що не відповідали вимогам Маастрихтських консенсусів) успішна ерадикація *H. pylori* підтверджена тільки у 177 (65,6%) випадків.

Враховуючи те, що серед всіх 906 хворих, яким проводився контроль ерадикації *H.p.*, 270 (32,1%) були пацієнти із некоректними схемами, ми вивчили як розподілялись пацієнти із некоректними схемами за роками спостереження.

Крім того, нами проаналізовано, які схеми Маастрихтських консенсусів призначались лікарями Вінницької області за роками спостереження (рис. 3).

Згідно отриманих результатів, некоректні схеми ерадикації *H.p.* були призначенні у 2008, 2009, 2010 та 2015 в 42%, 53,3%, 60,5% та 40,7% від всіх досліджень контролю антигелікобактерної терапії відповідно.

У той же час слід зазначити, що починаючи з 2016 року при порівнянні із 2008, 2009, 2010 та 2015 роками відсоток використання некоректних схем розпочав достовірно зменшуватись ($p < 0,01$). Зокрема, некоректні схеми призначались у 2016 р. - 29,4%, у 2017 р. - 22,7%, у 2018 р. - 14,8% і у 2019 р. - 8,2% від всіх досліджень контролю ерадикації *H.p.*

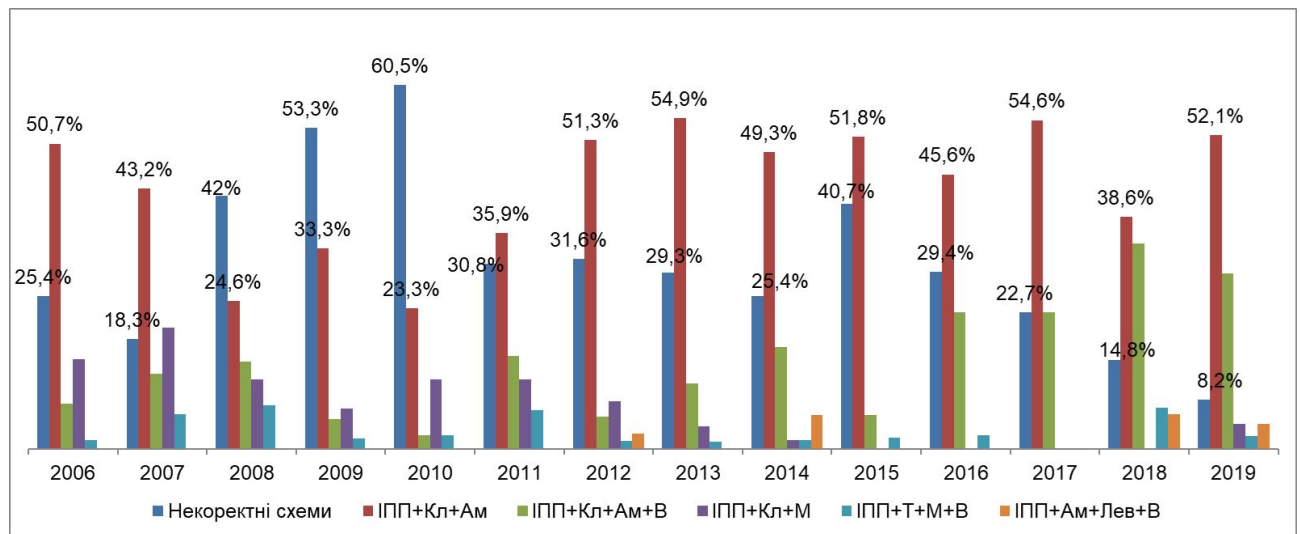


Рис. 3. Частота використання різних схем ерадикації *H.p.* лікарями Вінницької області з 2006 по 2019 роки.

Нами проаналізована динаміка використання схем ерадикації *H.p.*, які відповідали вимогам Маастрихтських консенсусів. Встановлено, що схема ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+Ам була найбільш затребуваною серед лікарів Вінницької області (рис. 2). Зокрема, питома вага використання цієї схеми серед всіх дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, виконаних для контролю ерадикації *H.p.* у 2006, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 та 2019 роках, становила 50,7%, 51,3%, 54,9%, 49,3%, 51,8%, 45,6%, 54,6%, та 52,1% відповідно. Деяко менший відсоток використання схеми ІПП+Кл+Ам спостерігався у 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 та 2018 роках і становив 43,2%, 24,6%, 33,3%, 23,3%, 35,9% та 38,6% відповідно. Однак, таке зменшення не було достовірним ($p > 0,05$).

Схема ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+М використовувалась лікарями Вінницької області у 2006, 2007, 2008, 2010 та 2011 роках. Відсоток її використання за результатом аналізу контрольних дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною становив 14,9%, 20,2%, 11,6%, 11,6% та 11,5% відповідно. Тоді як, у 2012, 2013, 2014 та 2019 роках спостерігалось достовірне зменшення ($p < 0,05$) використання даної схеми ерадикації *H.p.* до 7,9%, 3,7%, 1,4% та 4,2% відповідно, а в 2015, 2016, 2017 та 2018 роках взагалі не було проведено жодного контролю ерадикації після використання такої схеми.

Цікавим фактом є використання схеми ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+Ам+В, яку лікарі Вінницької області розпочали використовувати з 2005 року [34], тоді як у офіційних Маастрихтських рекомендаціях, вона з'явилась у IV консенсусі [24]. Так, у 2006 році частка схеми ерадикації *H.p.* ІПП+Кл+Ам+В складала 7,5% від загальної кількості тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, проведених для контролю ефективності антигелікобактерної фармакотерапії, у 2007 - 12,5%, 2008 - 14,5%, 2009 - 5%, 2010 - 2,3%, 2011 - 15,4%, 2012 - 5,3%, 2013 - 16,9%, 2015 - 5,6%. Розпочинаючи із 2016 року, спостерігається

тенденція до збільшення частоти використання цієї схеми лікарями. Так, у 2016 році на таку схему ерадикації *H.p.* припадало 22,7%, 2017 - 22,7%, 2018 - 34,1%, 2019 - 29,2%.

Схема антигелікобактерної фармакотерапії на основі ІПП+Т+М+В відносно рідко призначається лікарями Вінницької області. Зокрема, у 2006 році на цю схему ерадикації *H.p.* ІПП+Т+М+В припадало 1,5% від загальної кількості тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, проведених для контролю ефективності антигелікобактерної фармакотерапії, у 2007 - 5,8%, у 2008 - 7,3%, у 2009 - 1,7%, у 2010 - 2,3%, у 2011 - 6,4%, у 2012 - 1,3%, у 2013 - 1,2%, у 2015 - 1,9%, у 2016 - 2,3%, у 2018 - 6,8%, у 2019 - 2,1%.

Найрідше використовувалась схема ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Лев+Ам+В. Частка дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною для контролю антигелікобактерної терапії після застосування схеми у 2012 році становила 2,6%, у 2017 - 5,6%, у 2018 - 5,7% та у 2019 - 4,2%.

Нами встановлено, що успішна ерадикація *H.p.* за весь період спостереження (з 2006 по 2019 роки) у схемі ІПП+Кл+Ам становила 81,6%, ІПП+Кл+Ам+В - 87%, ІПП+Кл+М - 68,1%, ІПП+Т+М+В - 83,9% та ІПП+Ам+Лев+В - 76,9%.

При порівнянні між досліджуваними групами було відзначено, що відсоток успішної ерадикації *H.p.* був достовірно меншим ($p < 0,01$) у групі ІПП+Кл+М (68,1%) порівняно із групами ІПП+Кл+Ам (81,6%), ІПП+Кл+Ам+В (87%) та ІПП+Т+М+В (83,9%).

У той же час, між групою ІПП+Кл+М (68,1%) і групою ІПП+Ам+Лев+В (76,9%) відмінностей встановлено не було ($p > 0,05$).

Група ІПП+Ам+Лев+В (76,9%) достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$) від ІПП+Кл+Ам (81,6%), ІПП+Кл+Ам+В (87%) та ІПП+Т+М+В (83,9%).

Крім того, нам було цікаво оцінити ефективність схем ерадикації *H.p.*, рекомендованих Маастрихтськими консенсусами, які найчастіше призначались лікарями

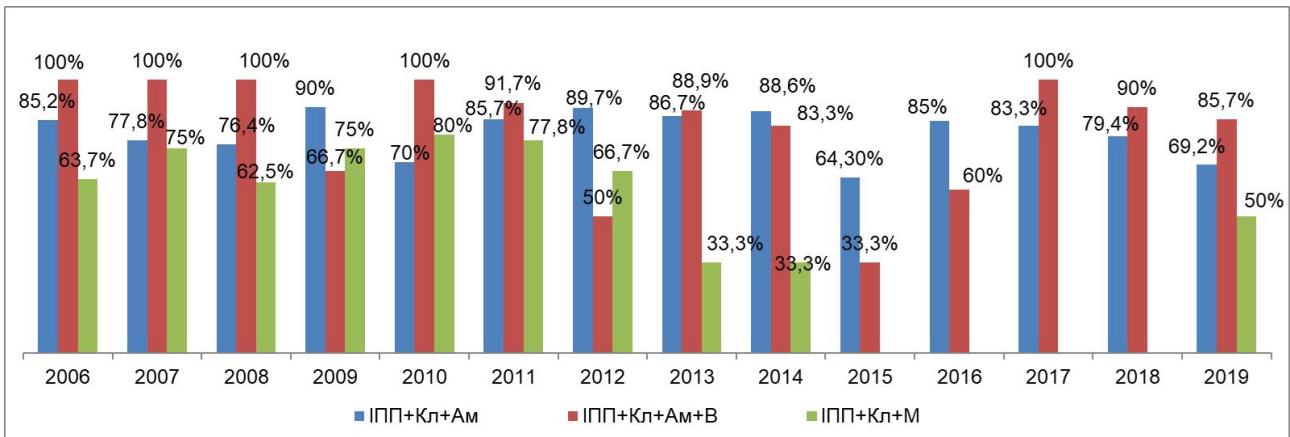


Рис. 4. Ефективність схем ерадикації *H.p.*, рекомендованих Маастрихтськими консенсусами з 2006 по 2019 роки, які найчастіше призначалися лікарями Вінницької області.

Вінницької області: ІПП+Кл+Ам, ІПП+Кл+Ам+В та ІПП+Кл+М за роками спостереження (рис. 4).

Ефективність схеми ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+Ам з 2006 по 2019 роки, за виключенням 2010, 2015 та 2019 років, становила більше 76%. Зокрема, у 2006 - 85,2%, у 2007 - 77,8%, у 2008 - 76,4%, у 2009 - 90%, у 2011 - 85,7%, у 2012 - 89,7%, у 2013 - 86,7%, у 2014 - 88,6%, у 2016 - 85%, у 2017 - 83,3%, у 2018 - 79,4%. Тільки у 2010, 2015 та 2019 роках ефективність схеми ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+Ам становила 70%, 64,3%, 69,2% відповідно.

Вкрай низьку ефективність продемонструвала схема ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+М протягом всього періоду спостереження. Зокрема, у 2006 р. успішної ерадикації *H.p.* за допомогою цієї схеми було досягнуто у 63,7%, у 2007 - 75%, у 2008 - 62,5%, у 2010 - 80%, у 2011 - 77,8%, у 2012 - 66,7%, у 2013 - 33,3%, у 2014 - 33,3%, у 2019 - 50% випадків.

Ефективність схеми ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+Ам+В з 2006 по 2019 роки, за виключенням 2009, 2012, 2015 та 2016 років, становила більше 83%. Зокрема, у 2006 - 100%, у 2007 - 100%, у 2008 - 100%, у 2010 - 100%, у 2011 - 91,7%, у 2013 - 88,9%, у 2014 - 83,3%, у 2017 - 100%, у 2018 - 90%, у 2019 - 85,7%.

Тільки у 2009, 2012, 2015 та 2016 роках ефективність схеми ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+Ам+В відповідно становила 66,9%, 50%, 33,3% та 60%.

Нами проведена порівняльна оцінка ефективності різних схем антигелікобактерної фармакотерапії залежно від використаних у цих схемах ІПП.

Зокрема, ефективність схеми ІПП+Кл+Ам при використанні в її складі омепразолу (табл. 1) становила 84,7%, пантопрозолу - 80,6%, лансопрозолу - 82,8%, рабепразолу - 73,3%, езомепразолу - 88%. Різниця отриманих результатів у залежності від використаних у схемі ерадикації *H.p.* ІПП+Кл+Ам представників різних генерацій ІПП не була достовірною ($p > 0,05$).

Під час аналізу схеми антигелікобактерної фармакотерапії на основі ІПП+Кл+М в залежності від викорис-

таних в її складі представників різних генерацій ІПП, нами було встановлено, що успішність ерадикації при використанні в цій схемі омепразолу становила 50%, пантопрозолу - 50%, лансопрозолу - 66,7% та рабепразолу - 70% (табл. 2). Різниця отриманих результатів не була достовірною ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що оцінити ефективність присутності езомепразолу в схемі ІПП+Кл+М виявилось неможливим через відсутність таких результатів контрольних дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною.

При оцінці ефективності схеми антигелікобактерної фармакотерапії на основі ІПП+Кл+Ам+В при використанні в її складі різних генерацій ІПП, нами встановлено, що при використанні омепразолу в якості ІПП у такій

Таблиця 1. Ефективність схеми ІПП+Кл+Ам у залежності від використаних в її складі ІПП різних генерацій (з 2006 по 2019 роки).

ІПП	ІПП+Кл+Ам		P
	Загальна кількість призначень (n)	Відсоток успішної ерадикації <i>H.p.</i>	
Омепразол	96	84,7%	>0,05
Пантопрозол	212	80,6%	>0,05
Лансопрозол	29	82,8%	>0,05
Рабепразол	30	73,3%	>0,05
Езомепразол	25	88%	>0,05

Таблиця 2. Ефективність схеми ІПП+Кл+М у залежності від використаних в її складі ІПП різних генерацій (з 2006 по 2019 роки).

ІПП	ІПП+Кл+М		P
	Загальна кількість призначень (n)	Відсоток успішної ерадикації <i>H.p.</i>	
Омепразол	4	50%	>0,05
Пантопрозол	2	50%	>0,05
Лансопрозол	3	66,7%	>0,05
Рабепразол	60	70%	>0,05
Езомепразол	-	-	-

Таблиця 3. Ефективність схеми ІПП+Кл+Ам+В у залежності від використаних в її складі ІПП різних генерацій (з 2006 по 2019 роки).

ІПП	ІПП+Кл+Ам+В		р
	Загальна кількість призначень (n)	Відсоток успішної ерадикації <i>H.p.</i>	
Омепразол	25	68%	<0,01*
Пантопразол	62	87,1%	<0,01* >0,05
Лансопразол	18	100%	<0,01* >0,05
Рабепразол	17	100%	<0,01* >0,05
Езомепразол	9	88,9%	<0,01* >0,05

Примітка. * - $p < 0,01$ - при порівнянні з омепразолом.

Таблиця 4. Ефективність схеми ІПП+Т+М+В у залежності від використаних в її складі ІПП різних генерацій (з 2006 по 2019 роки).

ІПП	ІПП+Т+М+В		р
	Загальна кількість призначень (n)	Відсоток успішної ерадикації <i>H.p.</i>	
Омепразол	3	66,7%	>0,05
Пантопразол	17	88,2%	>0,05
Лансопразол	2	100%	>0,05
Рабепразол	4	100%	>0,05
Езомепразол	5	80%	>0,05

Таблиця 5. Ефективність схеми ІПП+Лев+Ам+В у залежності від використаних в її складі ІПП різних генерацій (з 2006 по 2019 роки).

ІПП	ІПП+Лев+Ам+В		р
	Загальна кількість призначень (n)	Відсоток успішної ерадикації <i>H.p.</i>	
Омепразол	5	60%	>0,05
Пантопразол	4	100%	>0,05
Лансопразол	-	-	-
Рабепразол	2	100%	>0,05
Езомепразол	2	100%	>0,05

схеми відсоток успішної ерадикації *H.p.* був достовірно ($p < 0,01$) меншим порівняно із використанням пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу та езомепразолу (табл. 3).

Так, ефективність схеми ІПП+Кл+Ам+В при використанні омепразолу в її складі становила 68%, тоді як при виборі пантопразолу - 87,1%, лансопразолу - 100%, рабепразолу - 100% та езомепразолу - 88,9%. Достовірної відмінності в ефективності ерадикації *H.p.* в схемі ІПП+Кл+Ам+В між пантопразолом, лансопразолом, рабепразолом та езомепразолом нами не було встановлено ($p > 0,05$).

Крім того, висока (понад 80%) ефективність ерадикації спостерігалась при використанні пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу та езомепразолу в схемі

антигелікобактерної фармакотерапії на основі ІПП+Т+М+В (табл. 4).

Зокрема, при використанні в цій схемі пантопразолу відсоток успішної ерадикації *H.p.* становив 88,2%, лансопразолу - 100%, рабепразолу - 100%, езомепразолу - 80%. При використанні омепразолу в схемі ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Т+М+В її ефективність становила 66,7%, однак, різниця в ефективності між омепразолом та пантопразолом, лансопразолом, рабепразолом і езомепразолом не була достовірною ($p > 0,05$), що, можливо, може бути пояснене недостатньою кількістю спостережень.

Не зважаючи на невелику кількість контрольних дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною після призначення схеми ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Лев+Ам+В, ми дослідили ефективність даної схеми в залежності від використаного ІПП (табл. 5). Було встановлено, що призначення омепразолу в схемі ІПП+Лев+Ам+В призводить до успішної ерадикації *H.p.* у 60% випадків, пантопразолу - 100%, рабепразолу - 100%, езомепразолу - 100% контрольних тестів. Різниця між даними генераціями ІПП щодо успішної ерадикації *H.p.* була не достовірною ($p > 0,05$). Слід зазначити, що оцінити ефективність схеми ІПП+Лев+Ам+В при використанні лансопразолу було неможливо через відсутність результатів контрольних дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною.

Обговорення

При аналізі отриманих даних, привертає увагу той факт, що лікарями Вінницької області за період спостереження широко призначались схеми ерадикації *H.p.*, які не відповідали критеріям міжнародних консенсусів, що становило 32,1% від всіх проведених дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною для контролю успішності лікування *H.p.*

Як свідчать результати проведених нами попередніх досліджень, у лікарів виникають труднощі із правильністю вибору методів діагностики, тривалості антигелікобактерної фармакотерапії, схеми ерадикації *H.p.* та контролю успішності проведеного лікування [48].

Однак слід зазначити, що призначення некоректних схем і допущення помилок при лікуванні *H.p.* інфекції є загальною проблемою для сучасної практичної медицини. Зокрема, у дослідженні O. Nyssen et al. (2022) було встановлено, що причиною неуспішної антигелікобактерної фармакотерапії в країнах Європейського Союзу є помилки, подібні до помилок, що їх припускаються українські лікарі [32, 48].

Водночас, слід зауважити, що з 2016 року питома вага некоректних схем від всіх схем, що були застосовані лікарями Вінницької області при проведенні ерадикації *H.p.*, достовірно зменшувалась, і найменша кількість спостерігалась у 2019 році - 8,2%. Таку позитивну тенденцію можливо пояснити роз'яснювальною роботою Асоціації лікарів загальної практики - сімейної медицини Вінницької області та Вінницького осередку

УГА, що на своїх засіданнях регулярно проводять обговорення сучасних підходів до призначення антигелікобактерної фармакотерапії згідно оновлених міжнародних рекомендацій та аналіз помилок і невдалих призначень схем ерадикації *H.p.* на прикладах розборів клінічних випадків.

Серед схем антигелікобактерної терапії, рекомендованих Маастрихтськими консенсусами, найнижчу ефективність мала схема ерадикації ІПП+Кл+М, яка за різні роки становила: у 2006 - 63,7%, у 2007 - 75%, у 2008 - 62,5%, у 2010 - 80%, у 2011 - 77,8%, у 2012 - 66,7%, у 2013 - 33,3%, у 2014 - 33,3%, у 2019 - 50% випадків. Отримані результати низької ефективності даної схеми ймовірно обумовлені високою резистентністю *H.p.* до похідних метронідазолу в Україні [1, 2, 3, 38].

Великий відсоток неуспішної ерадикації *H.p.* при застосуванні схеми на основі ІПП+Кл+М, ймовірно, спонукав лікарів Вінницької області до зменшення ($p < 0,05$) кількості призначень цієї схеми у 2012, 2013, 2014 та 2019 роках (7,9%, 3,7%, 1,4% та 4,2% відповідно), а в 2015, 2016, 2017 та 2018, вірогідно, така схема не призначалась взагалі, оскільки не було проведено жодного контролю ерадикації після використання такої схеми.

Було встановлено високу ефективність схеми ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+Ам+В з 2006 по 2019 роки: у 2006 - 100%, у 2007 - 100%, у 2008 - 100%, у 2010 - 100%, у 2011 - 91,7%, у 2013 - 88,9%, у 2014 - 83,3%, у 2017 - 100%, у 2018 - 90%, у 2019 - 85,7%.

Слід зазначити, що ця схема виявлялась ефективною навіть при попередньому невдалому використанні інших схем, до складу яких входив кларитроміцин [34].

Виключенням були 2009, 2012, 2015 та 2016 роки, коли ефективність схеми ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+Ам+В становила 66,9%, 50%, 33,3% та 60% відповідно. Нами був проведений додатковий аналіз причин неефективності даної схеми саме в 2009, 2012, 2015 та 2016 роках, і встановлено, що всі хворі, які проходили контроль успішності лікування, в якості ІПП отримували омепразол, що могло послужити причиною зниження ефективності ерадикації.

При порівнянні ефективності різних генерацій ІПП у схемі ерадикації на основі ІПП+Кл+Ам+В, було встановлено, що омепразол був достовірно ($p < 0,01$) менш ефективним порівняно із використанням пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу та езомепразолу (68% проти 87,1%, 100%, 100% та 88,9% відповідно).

Водночас, в інших схемах ерадикації *H.p.* відмінностей в ефективності ерадикації в залежності від застосування ІПП різних генерацій встановлено не було.

Залишається відкритим питання розробки маркерів прогнозування ефективності ацидоінгібіції для проведення успішної ерадикації.

Можливість використання визначення типу метаболізму цитохрома P450 у пацієнтів у загальній медичній практиці на даний час є обмеженою. Тому, доречним було б застосувати методику прогнозування, засновану

на оцінці взаємозв'язку між успішною ерадикацією *H.p.* та рівнем ацидоінгібіції в парієтальних клітинах шлунка.

Зокрема, в попередніх наших дослідженнях, за допомогою аналізу результатів добового гастро-рН-моніторингу було встановлено, що на 5-7 добу лікування для успішної ерадикації *H.p.* рівень внутрішньошлункового рН $\geq 5,0$ має становити $14,9 \pm 1,9$ год. на добу [35].

Крім того, нами розроблені критерії достатньої ацидоінгібіції для експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу лікування, які дозволяють спрогнозувати ефективність ерадикації *H.p.* без проведення добового гастро-рН-моніторингу [33].

Подальшого дослідження потребує вивчення зв'язку між базальною секрецією хлористоводневої кислоти до початку лікування хворих на кислотозалежні захворювання та ефективністю ацидоінгібіції, як чинника успішності проведення антигелікобактерної терапії. Розв'язання цієї задачі може виявитись резервом для збільшення ефективності ерадикації *H.p.*

Висновки та перспективи подальших розробок

1. За період 2006-2019 років спостерігається значний рівень (32,1% від всіх тестів, проведених щодо контролю антигелікобактерної фармакотерапії) використання лікарями Вінницької області схем ерадикації *H.p.*, які не відповідають критеріям Маастрихтських консенсусів і характеризуються низькою ефективністю (рівень ерадикації *H.p.* 65,6%), однак, з 2016 року відзначене достовірне ($p < 0,01$) зменшення таких призначень: 2016 р. - 29,4%, 2017 р. - 22,7%, 2018 р. - 14,8%, 2019 р. - 8,2% відповідно.

2. Серед схем антигелікобактерної фармакотерапії (2006-2019 рр.), лікарі Вінницької області віддають перевагу призначенням ІПП+Кл+Ам та ІПП+Кл+Ам+В (61,6% та 20,7% серед всіх тестів проведених для контролю ерадикації *H.p.* відповідно) із тенденцією до збільшення призначення схеми ІПП+Кл+Ам+В з 2016 року: 2016 р. - 22,7%, 2017 р. - 22,7%, 2018 р. - 34,1%, 2019 р. - 29,2%. Наведені схеми продемонстрували найвищу ефективність впродовж усього періоду спостереження: ІПП+Кл+Ам - 81,6%, ІПП+Кл+Ам+В - 87%.

3. Вибір омепразолу в схемі ерадикації *H.p.* на основі ІПП+Кл+Ам+В призводить до достовірно ($p < 0,01$) гірших результатів ерадикації порівняно із використанням пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу та езомепразолу: 68% проти 87,1%, 100%, 100% та 88,9% відповідно.

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення зв'язку між базальною секрецією хлористоводневої кислоти до початку лікування хворих на кислотозалежні захворювання та ефективністю ацидоінгібіції, як чинника успішності проведення антигелікобактерної терапії. Розв'язання цієї задачі може виявитись резервом для збільшення ефективності ерадикації *H.p.*

Список посилань - References

- [1] Babak, O. Ya. (2002). Частота рецидивів дуоденальних язв, асоційованих з резистентними штамми *H. pylori* після ерадикаційної терапії [The frequency of recurrence of duodenal ulcers associated with resistant strains of *H. pylori* after eradication therapy]. *Врачебный практикум - Medical workshop*, 3, 7-10.
- [2] Babak, O. Ya. (2005). Эффективность и безопасность препарата "Орнистат" в лечении пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. Pylori* [Effectiveness and safety of ornistat preparation in the treatment of *Helicobacter pylori*]. *Сучасна гастроентерологія - Modern Gastroenterology*, 2(22), 82-87.
- [3] Bodrevich, B. B. (2001). Про резистентність до антибіотиків штамів *Helicobacter pylori* в Україні [On antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Ukraine]. *Гастроентерологія - Gastroenterology*, 32, 284-290.
- [4] Bujanda, L., Nyssen, O. P., Vaira, D., Saracino, I. M., Fiorini, G., Lerang, F., ... & Gisbert, J. P. (2021). Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in the Period 2013-2020: Results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)*, 10(9), 1058. doi: 10.3390/antibiotics10091058
- [5] Calafatti, A. S., dos Santos, A., da Silva, C. M., Deguer, M., Carvalho, A. F. Jr., Mendes, F. D., Ferraz, J. G., ... & Pedrazzoli, J. Jr. (2000). Transfer of metronidazole to gastric juice: impact of *Helicobacter pylori* infection and omeprazole. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 35, 699-704.
- [6] De Francesco, V., Zullo, A., Perna, F., Giorgio, F., Hassan, C., Vannella, L., ... & Ierardi, E. (2010). *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and [13C]urea breath test values. *Journal of Medical Microbiology*, 59, 588-591. doi: 10.1099/jmm.0.018077-0
- [7] Figura, N., Crabtree, J. E., & Dattilo, M. (1997). In-vitro activity of lansoprazole against *Helicobacter pylori*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 39, 585-590. doi: 10.1093/jac/39.5.585
- [8] Gatta, L., Vakili, N., Ricci, C., Osborn, J. F., Tampieri, A., Perna, F., ... & Vaira, D. (2004). Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *American Journal of Gastroenterology*, 99, 823-9. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30162
- [9] Gisbert, J. P., Ducons, J., Gomollon, F., Dominguez-Munoz, J. E., Borda, F., Mino, G., ... & Pajares, J. M. (2003). Validation of the 13c-urea breath test for the initial diagnosis of *helicobacter pylori* infection and to confirm eradication after treatment. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 95(2), 121-6, 115-20.
- [10] Gisbert, J. P., Alcedo, J., Amador, J., Bujanda, L., Calvet, X., Castro-Fernandez, M., ... & Puig, I. V. (2021). Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 113(10). doi: 10.17235/reed.2021.8358/2021
- [11] Graham, D. Y. (2009). Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7, 145-148. doi.org/10.1016/j.cgh.2008.10.024
- [12] Graham, D. Y., & Fischbach, L. (2010). *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*, 59, 1143-1153. doi: 10.1136/gut.2009.192757
- [13] Graham, D. Y., & Shiotani, A. (2008). New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 5, 321-331. doi: 10.1038/ncpgasthep1138
- [14] Howden, C. W., Spechler, S. J., Vaezi, M. F., Fendrick, A. M., Atkinson, C., Pelletier, C., ... & Brunton, S. (2021). Study of acid-related disorders: real-world physician and patient perspectives on burden of *Helicobacter pylori* infection. *Gastro Hep Advances*, 1(2), 231-240. doi.org/10.1016/j.gastha.2021.12.005
- [15] Hu, J. L., Yang, J., Zhou, Y. B., Li, P., Han, R., & Fang, D. C. (2017). Optimized high-dose amoxicillin-proton-pump inhibitor dual therapies fail to achieve high cure rates in China. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 23(5), 275-280.
- [16] Hu, Y., Zhu, Y., & Lu, N. H. (2017). Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in China. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(5), 1146-1154. doi: 10.1007/s10620-017-4536-8
- [17] Ierardi, E., Goni, E., Losurdo, G., & Di Mario, F. (2014). *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter*, 19(1), 27-31.
- [18] Ierardi, E., Losurdo, G., La Fortezza, R. E., Pricipi, M., & Barone, M. (2019). Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: old and new tricks to improve effectiveness. *World Journal of Gastroenterology*, 25(34), 5097-5104.
- [19] Keren, I., Kaldalu, N., Spoering, A., Wang, Y., & Lewis, K. (2004). Persister cells and tolerance to antimicrobials. *FEMS Microbiology Letters*, 230, 13-18. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00856-5
- [20] Kolde, Ya. K. (1991). *Практикум по теории вероятностей и математической статистике [Workshop on Probability Theory and Mathematical Statistics]*. Москва: Медицина - Moscow: Medicine.
- [21] Kositchaiwat, C., Ovarltanporn, B., Kachintorn, U., & Atisook, K. (2003). Low and high doses of rabeprazole vs. omeprazole for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 12(18), 1019-1021.
- [22] Liou, J. M., Malfertheiner, P., Lee, Y. C., Sheu, B. S., Sugano, K., Cheng, H. C., ... & El-Omar, E. M. (2020). Asian Pacific Alliance on *Helicobacter* and Microbiota (APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*, 69(12), 2093-2112. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322368
- [23] Maconi, G., Parente, F., Russo, A., Vago, L., Imbesi, V., & Bianchi, P. G. (2001). Do some patients with *Helicobacter pylori* infection benefit from an extension to 2 weeks of a proton pump inhibitor-based triple eradication therapy? *Am J Gastroenterol*, 96, 359-366. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03519.x
- [24] Malfertheiner, P., Megraud, F. A., O'Morain, C., Atherton, J., Axon, A., & Bazzoli, F. (2012). Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV. *Florence Consensus Report. Gut*, 61, 646-664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084
- [25] Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., Bazzoli, F., El-Omar, E., Graham D., ... & Kuipers, E. J. (2007). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 56, 772-781. doi: 10.1136/gut.2006.101634
- [26] Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Gisbert, J. P., Kuipers, E. J., Axon, A. T., ... & El-Omar, E. M. (2017). European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V. *Florence Consensus Report. Gut*, 66(1), 6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
- [27] Marcus, E. A., Inatomi, N., Nagami, G. T., Sachs, G., & Scott, D. R. (2012). The effects of varying acidity on *Helicobacter pylori* growth and the bactericidal efficacy of ampicillin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 36(10), 972-979. doi: 10.1111/apt.12059
- [28] Marshall, B. J. (1991). Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 6, 121-124. doi: 10.1111/j.1440-

- 1746.1991.tb01450.x
- [29] Marshall, B., & Warren, J. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*, 1(8390), 1311-5. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6
- [30] McNicholl, A. G., Linares, P. M., Nyssen, O. P., Calvet, X., & Gisbert, J. P. (2012). Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 36(5), 414-25. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x
- [31] Nocon, M., Kuhlmann, A., Leodolter, A., Roll, S., Vauth, C., Willich, S. N., & Greiner, W. (2009). Efficacy and cost-effectiveness of the ¹³C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. *GMS Health Technology Assessment*, 5, 14. doi: 10.3205/hta000076
- [32] Nyssen, O. P., Vaira, D., Tepes, B., Kupcinskas, L., Bordin, D., Perez-Aisa, A., ... & Javier, P. G. (2022). Room for Improvement in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 56(2), 98-108. doi: 10.1097/MCG.0000000000001482
- [33] Paliy, I. G., Chernobroviy, V. M., Zaika, S. V., Chernova, I. V., & Kondratiuk, N. M. (2019). Критерії ефективного ацидоінгібування при проведенні антигелікобактерної фармакотерапії (за результатами експрес-гастро-pH-моніторингу) [Criteria of effective acid inhibition during antihelicobacter pharmacotherapy (according to the findings of express-gastro-pH-monitoring)]. *Сучасна гастроентерологія - Modern Gastroenterology*, 3(107), 33-40.
- [34] Paliy, I. G., & Zaika, S. V. (2005). Деякі аспекти лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби [Some aspects of gastroesophageal reflux disease treatment]. *Український терапевтичний журнал - Ukrainian Therapeutical Journal*, 4, 71-75.
- [35] Paliy, I. G., Zaika, S. V., & Kondratiuk, N. M. Роль інгібіторів протонної помпи в успішній ерадикації *Helicobacter pylori*: місце пантопразолу [The role of proton pump inhibitor in the successful eradication of *Helicobacter pylori*: the place of pantoprazole]. *Сучасна гастроентерологія - Modern Gastroenterology*, 4(96), 81-89.
- [36] Pedrazzoli, J. Jr., Calafatti, S. A., Ortiz, R. A., Dias, F. E., Deguer, M., Mendes, F. D., ... & de Nucci, G. (2001). Transfer of clarithromycin to gastric juice is enhanced by omeprazole in *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 36(12), 1248-1253. doi: 10.1080/003655201317097074
- [37] Perederiy, V. G., Tkach, S. M., & Skopichenko, S. V. (2002). *Язвенная болезнь. Прошлое, настоящее, будущее [Ulcer disease. Past, present, future]*. Киев: Б.И. - Kyiv: B.I.
- [38] Perederiy, V. G., Volodicheva, Yu. O., Kuzenko, Yu. G., & Kostenko, I. G. (2011). Бактеріологічний метод визначення чутливості *H. Pylori* до антибактеріальних препаратів [Bacteriological method: the assessment of the *H. pylori* susceptibility to antibacterial drugs]. *Сучасна гастроентерологія - Modern Gastroenterology*, 3(59), 7-10.
- [39] Rapoport, S. I., Shubina, N. A., & Semenova, N. V. (2007). ¹³C дыхательный тест в практике гастроэнтеролога [¹³C breath test in the practice of a gastroenterologist]. Москва: Medpractica-M - Moscow: Medpractica-M.
- [40] Reshetnyak, V. I., & Reshetnyak, T. M. (2017). Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 23, 4867-4878. doi: 10.3748/wjg.v23.i27.4867
- [41] Sachs, G., Scott, D., & Wen, Yi. (2011). Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Current Gastroenterology Reports*, 13(6), 540-546. doi: 10.1007/s11894-011-0226-4
- [42] Savarino, V., Vigneri, S., & Celle, G. (1999). The 13C urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 45(1), 18-22. doi: 10.1136/gut.45.2008.i18
- [43] Scott, D., Weeks, D., Melchers, K., & Sachs, G. (1998). The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut*, 43(1), 56-60. doi: 10.1136/gut.43.2008.S56
- [44] Selgrad, M., Meissle, J., Bornschein, J., Kandulski, A., Langner, C., Varbanova, M., ... & Malfertheiner, P. (2013). Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25(11), 1257-60. doi:10.1097/MEG.0b013e3283643491
- [45] Sugimoto, M., Furuta, T., Shirai, N., Kodaira, C., Nishino, M., Ikuma, M., Ishizaki, T., & Hishida, A. (2007). Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *Helicobacter*, 12(4), 317-23. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00508.x
- [46] Sugimoto, M., & Yamaoka, Y. (2019). Role of Vonoprazan in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Japan. *Frontiers in Pharmacology*, 15(9), 1560. doi: 10.3389/fphar.2018.01560
- [47] Thung, I., Aramin, H., Vavinskaya, V., Gupta, S., Park, J. Y., Crowe, S. E., & Valasek, M. A. (2016). Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43(4), 514-33. doi: 10.1111/apt.13497
- [48] Yatsyuk, S. O., Paliy, I. G., Zaika, S. V., & Tkachuk, I. V. (2019). Проблемні питання діагностики, лікування, та контролю ерадикації інфекції *Helicobacter pylori* на етапі надання первинної медико-санітарної допомоги (за результатами опитування лікарів первинної ланки) [Issues of concern in the diagnosis, treatment and eradication control for the *Helicobacter pylori* infection at the stage of primary healthcare (based on the results of questioning of primary care physicians)]. *Сучасна гастроентерологія - Modern Gastroenterology*, 1(105), 7-17.
- [49] Zhao, F., Wang, J., Yang, Y., Wang, X., Shi, R., Xu, Z., Huang, Z., & Zhang, G. (2008). Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*, 13(6), 532-41. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x

ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI: WHAT DETERMINES THE EFFECTIVENESS ANTIHELICOBACTER PHARMACOTHERAPY (ACCORDING TO THE RESULTS OF THE ANALYSIS OF UREASE BREATH TESTS PERFORMED IN 2006-2019 IN VINNYTSIA REGION)

Paliy I. G., Zaika S. V., Kondratiuk N. M.

Annotation. One of the global challenges of modern gastroenterology, which prevents the provision of acceptable levels of eradication of *Helicobacter pylori*, is the problem of increasing resistance of *Helicobacter pylori* to previously effective antibiotic regimens. The aim of the study - evaluate the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication depending on the chosen antihelicobacter pharmacotherapy regimen and the used proton pump inhibitors. We analyzed the results of 906 urea breath tests, which were conducted to monitor the effectiveness of antihelicobacter therapy for the period from 2006 to 2019. To analyze the results obtained, the examined patients were divided into groups depending on the scheme of *Helicobacter pylori* eradication of and the proton pump inhibitors used. Doses, multiplicity and duration of *Helicobacter pylori* eradication regimens met the requirements of the then valid Maastricht Consensus. We

used Student's *t*-test for relative values to assess significant differences between the study groups. During the period 2006-2019, there is a significant level (32.1% of all tests conducted to control antihelicobacter pharmacotherapy) of the Helicobacter pylori eradication schemes use by doctors in Vinnytsia region that do not meet the criteria of the Maastricht Consensus and are characterized by low efficiency (eradication level of Helicobacter pylori 65 %), however, since 2016 there has been a significant ($p < 0.01$) decrease in the following appointments: 2016 - 29.4%, 2017 - 22.7%, 2018 - 14.8%, 2019 - 8.2%, respectively. Among the schemes of antihelicobacter pharmacotherapy (2006-2019), doctors of Vinnytsia region prefer the appointment of PPI + CI + Am and PPI + CI + Am + B (61.6% and 20.7% among all tests performed to control the eradication of H.p. respectively) with a tendency to increase the purpose of the PPI + CI + Am + B scheme since 2016: 2016 - 22.7%, 2017 - 22.7%, 2018 - 34.1%, 2019 - 29.2%. These schemes showed the highest efficiency during the entire observation period: PPI + CI + Am - 81.6%, PPI + CI + Am + B - 87%. The choice of omeprazole in the eradication scheme of Helicobacter pylori based on PPI + CI + Am + B leads to significantly ($p < 0.01$) worse eradication results compared to pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole and esomeprazole: 68% vs. 87.1%, 100%, 100% and 88.9% respectively.

Keywords: urea breath test, eradication Helicobacter pylori, proton pump inhibitors, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole.
