

В.Г. Кулакова

4-я городская клиническая
больница, г. Полтава

КЛИНИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА ВЫСОКИХ ДОЗ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Резюме

В статье подан обзор литературы, в котором показано, что подход к увеличению дозы ингибитора протонной помпы (ИПП) при эрадикации *Helicobacter pylori* (Hр) может быть более эффективным. Приведены результаты собственных наблюдений по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) двойными стандартными дозами омепразола (препарат Омез® 40 мг).

Ключевые слова

Ингибиторы протонной помпы, стандартные/высокие дозы, эрадикация Hр, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Необходимость в назначении повышенных доз ингибиторов протонной помпы (ИПП) обсуждается лишь в последнее время, например, на ежегодной гастроэнтерологической неделе Американской Гастроэнтерологической Ассоциации (Сан-Диего 19-22 мая 2012 г.), XX Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, Нидерланды), рекомендациях Маастрихт-4. Остановимся на некоторых последних результатах.

A. Villoria и соавт. в своем мета-анализе обобщили доказательства того, что высокие дозы ИПП увеличивают процент эрадикации *Helicobacter pylori* [14]. Изучались данные рандомизированных исследований, сравнивающие использование стандартной дозы ИПП с высокой дозой ИПП два раза в день в трехкомпонентной терапии (сочетание ИПП с кларитромицином и амоксицилином или метронидазолом). Были проанализированы результаты 6 исследований, в которых была использована трехкомпонентная терапия на протяжении 7 дней. Систематический обзор доказательств включал период с января 1990 года по сентябрь 2007 года. Анализировались следующие базы данных – PubMed, ISI Web, Embase, Кокрановская база данных и CINAH.

В 5 из них показано, что эффективность эрадикации Hр была выше, когда использовались высокие дозы ИПП (82% случаев) по сравнению с одним исследованием (74%) использования стандартной дозы ИПП (ОР: 1,09 при 95% ДИ: 1.01-1.17). Это основной вывод этого исследования.

Авторы в своем мета-анализе ввели понятие ИПП первого и нового поколения, вероятнее всего из-за времени синтеза молекулы и выхода ее на рынок. Так, дозы ИПП первого поколения, таких как омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг и пантопразол 40 мг рассматривались как стандартные дозы. Доказано, что эффективность этих препаратов примерно равнозначная [13]. Стандартными дозами «новых» ИПП второго поколения (рабепразола и эзомепразола) также считались дозы

20 мг для обеих препаратов, несмотря на то, что время достижения рН выше 4 при изучении этих препаратов было на 20-50% быстрее стандартных доз ИПП первого поколения [13].

Высокими дозами считались те, когда, по крайней мере, стандартная доза любого из ИПП была увеличена в 2 раза и принималась два раза в день. Как показывают результаты данного обобщения, использование трехкомпонентной терапии, объединяющей ингибитор протонной помпы, кларитромицин и амоксициллин либо метронидазол, показало наличие варьирующих нестабильных показателей эффективности лечения. В большинстве докладов консенсуса (на первом этапе) было рекомендовано увеличение продолжительности лечения, чтобы повысить эффективность метода. Однако эта мера привела лишь к ограниченному успеху [1, 3] и его экономическая эффективность была поставлена под сомнение [1, 4]. Поэтому доказано, что ключевым компонентом эрадикационной терапии Hр по-прежнему остается подавление кислотного фактора.

Данный факт подтверждает Сугимото и соавт. [5]. Ученые отметили, что показатели эффективности лечения Hр были тесно связаны со степенью кислотного торможения: у всех пациентов, величины рН в желудке которых достигались 4 и выше на протяжении более чем 90% времени, наблюдалась полная эрадикация Hр даже в присутствии кларитромицин-резистентных штаммов.

Во многих других докладах высказывались предположения, что подход к увеличению дозы ИПП при эрадикации Hр может быть более эффективным. Ранее было отмечено, что увеличение дозы ИПП приводило к повышению эффективности лечения при использовании «двухкомпонентной» схемы в борьбе с *Helicobacter pylori* [6]. Кроме этого, предыдущий мета-анализ показал, что трехкомпонентная терапия с использованием стандартной дозы ИПП два раза в день приводит к более высоким результатам, чем использование

антибиотиков плюс ИПП один раз в день [7].

Кроме того, было показано, что «ответ на ИПП» определяет разный метаболизм препарата, который в свою очередь зависит от полиморфизма цитохрома CYP2C19. Изменения в метаболизме также могут обуславливать использование более высоких доз ИПП для адекватного контроля желудочного pH [8, 9]. Например, по этой причине, даже назначение ИПП два раза в день не в состоянии обеспечить адекватное «торможение кислоты» у 10-20% пациентов с рефрактерной рефлюксной болезнью [10, 11].

Результаты предыдущих мета-анализов согласовываются с результатами исследований Сугимото и др. [5]. Они показывают, что у больных с высоким метаболизмом, так называемых «быстрых» и «сверхбыстрых метаболизаторов» эрадикация Hр минимальна и наоборот [12].

Все эти данные подтверждают гипотезу, что увеличение дозы ИПП выше принятых стандартных доз может приводить к более мощному ингибированию соляной кислоты [13] и может улучшить эрадикацию Hр. В настоящее время гипотеза, обобщенная в обзоре A. Villoria и соавторов, уже нашла свое подтверждение среди ведущих мировых врачей-гастроэнтерологов.

Таким образом, следует сделать вывод, что при недостаточном терапевтическом эффекте стандартных доз ИПП при кислотозависимых заболеваниях должны применяться их повышенные (двойные, тройные, четвертные) дозы.

В Украине к широко известным препаратам, которые содержат двойную стандартную дозу ИПП в одной капсуле (омепразол), относится Омез 40 мг. Основными доказанными показаниями к применению данного препарата являются:

- эрадикация инфекции эрадикации Hр;
- кислотозависимые заболевания, которые трудно купируются стандартными дозами ИПП;

- гиперсекреторные состояния, в том числе синдромом Золлингера-Эллисона.

В условиях дневного стационара 4-й городской клинической больницы г. Полтавы проанализированы 55 историй болезней с диагнозом ГЭРБ. Из них 20 – это женщины в возрасте от 28 до 45 лет и 35 – мужчины в возрасте от 32 до 52 лет. Период исследования – февраль 2012 – май 2013 года. После 7-10 дневного курса терапии Омезом 20 мг (1 капсула утром за 40-60 минут до завтрака и 1 капсула вечером до ужина) при недостаточном клиническом ответе или его отсутствии больных переводили на рекомендованную схему с использованием двойной стандартной дозы омепразола, т.е. Омеза 40 мг в капсулах также 2 раза в день. После того, как был достигнут хороший ответ на ИПП, проводили поддерживающую терапию Омезом 20 мг. Наш опыт показал, что препарат Омез 40 мг эффективен при 7 дневной эмпирической терапии как диагностический тест лечения при внепищеводных проявлениях ГЭРБ, а также при лечении ГЭРБ у больных, которые «не отвечали» на стандартные дозы Омеза 20 мг. «Отсутствие ответа» – это отсутствие положительной динамики в развитии симптомов заболевания при лечении больных, оцениваемой как самим пациентом, так и врачом. Результаты эффективности такой схемы терапии больных ГЭРБ согласуются с данными других исследователей. При всех схемах применения ИПП следует помнить об их потенциальных побочных эффектах и исходить из отношения «польза-риск» [15].

Таким образом, препарат Омез® 40 мг отвечает современным требованиям проведения антихеликобактерной терапии, обеспечивает должный уровень блокирования секреции соляной кислоты в желудке, а также улучшает качество жизни пациентов с ГЭРБ.

Список использованной литературы

1. Fuccio L., Minardi M.E., Zagari R.M., Grilli D., Magrini N., Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Ann. Intern. Med.* - 2007. - 147. - P. 553-562.
2. Ford A., Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? // *Can. J. Gastroenterol.* - 2003. - 17(Suppl. B). - P. 36-40.
3. Calvet X., Garcia N., Lopez T., Gisbert J.P., Gene E., Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2000. - 14. - P. 603-609.
4. Calvet X., Gene E., Lopez T., Gisbert J.P. What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for *H. pylori*? A cost-effectiveness analysis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2001. - 15. - P. 1067-1076.
5. 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. - 12. - P. 317-323.
6. Labenz J., Beker J.A., Dekker C.P., Farley A., Klor H.U., Jonsson A. 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. - 11. - P. 515-522.
7. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P., Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. - 16. - P. 1149-1156.
8. Horai Y., Kimura M., Furuie H. et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2001. - 15. - P. 793-803.
9. Hunfeld N.G., Mathot R.A., Touw D.J. et al. Effect of CYP2C19*2 and *17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2008. - 65. - P. 752-760.
10. Katzka D.A., Paoletti V., Leite L., Castell D.O. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy // *Am. J. Gastroenterol.* - 1996. - 91. - P. 2110-2113.
11. Mainie I., Tutuian R., Shay S. et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring // *Gut.* - 2006. - 55. - P. 1398-1402.
12. Padol S., Yuan Y., Thabane M., Padol I.T., Hunt R.H. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* - 2006. - 101. - P. 1467-1475.
13. Calvet X., Gomollon F. What is potent acid inhibition, and how can it be achieved? // *Drugs* 2005. - 65(Suppl. 1). - P. 13-23.
14. 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. - 28. - P. 868-877.
15. Ткач С.М. Ведение больных гастроэзофагеальной болезнью в свете последнего американского консенсуса // *Гастроэнтерология.* - №2(48). - 2013. - С. 108-113.