

Двойные дозы ингибиторов протонной помпы — путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии

✎ Ю.А. Кучерявый, Е.В. Баркалова

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
Московского государственного медико-стоматологического университета*

Обсуждаются проблемы эффективности антихеликобактерной (эрадикационной) терапии. Несмотря на растущую резистентность к кларитромицину и метронидазолу, тройная терапия первой линии остается терапией выбора для первичного лечения больных, инфицированных *Helicobacter pylori*. Рассмотрены возможности повышения эффективности терапии за счет применения двойных доз ингибиторов протонной помпы.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, омепразол, двойные дозы ингибиторов протонной помпы, эффективность.

Открытие инфекции ***Helicobacter pylori*** (*H. pylori*) в качестве этиологического фактора хронического гастрита и язвенной болезни позволило лечить эти заболевания с помощью антихеликобактерной (эрадикационной) терапии. Помимо хронического гастрита и язвенной болезни значимость инфекции *H. pylori* на сегодняшний день доказана в патогенезе лекарственной гастропатии (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, клопидогрел, варфарин), MALT-лимфомы и некардиального рака желудка [1]. Широкое распространение инфекции (в мире инфицировано более 50% человек) и связь с заболеваниями, опасными своими исходами (желудочно-кишечное кровотечение, перфорация и др.), возвели *H. pylori*-ассоциированную патологию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта в ранг социально значимой. Действительно, в ря-

де стран Запада, а также в Японии и Австралии диагностика инфекции *H. pylori* и антихеликобактерная терапия широко внедрены в практическое здравоохранение. Тактика выявления инфекции *H. pylori* для лечения язвенной болезни и функциональной диспепсии, а также для профилактики лекарственной гастропатии и рака желудка в ряде стран поддерживается в виде государственных медицинских программ и/или является страховым случаем с полным погашением затрат пациента на диагностику и лечение. В некоторых странах, несмотря на отсутствие убедительной научной базы (таблица), даже регламентировано проведение внутрисемейной профилактики инфекции *H. pylori*. Сложившаяся ситуация привела к тому, что инфицированность населения в западных странах и Японии за последние 20–30 лет значительно снизилась (рис. 1), в то время как по развивающимся странам точных данных до сих пор нет [2].

Контактная информация: Кучерявый Юрий Александрович, rgoped@mail.ru

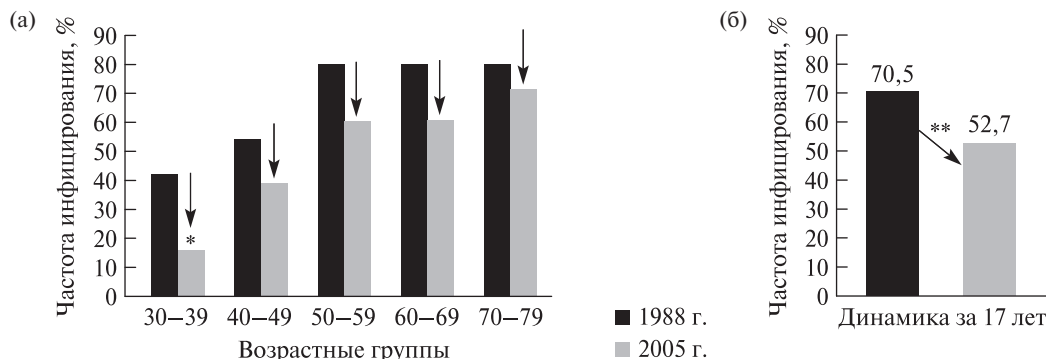


Рис. 1. Динамика распространенности инфекции *H. pylori* в Японии за 17 лет (1988–2005 годы). Как видно из диаграммы, ситуация в Японии значительно улучшилась: инфицированность населения достоверно снизилась, особенно в группе людей молодого возраста (по [3], с дополнениями). Ситуация напоминает таковую в Австралии, США, странах Западной Европы. а – снижение распространенности инфекции *H. pylori* в разных возрастных группах, б – совокупная динамика в популяции. Стрелки указывают на уменьшение инфицированности населения. * $p < 0,05$; ** $p < 0,000056$.

Итак, причина уменьшения заболеваемости язвенной болезнью и некардиальным раком желудка, прямо коррелирующего со снижением распространенности инфекции *H. pylori* в популяции во многих странах Западной Европы, США, Канаде, Японии и Австралии, абсолютно ясна [4]. Однако факты, накопленные за два с лиш-

ним десятилетия практического применения терапии и в результате проведения сотен клинических исследований, однозначно свидетельствуют об отсутствии гарантированного успеха вне зависимости от выбранной схемы лечения. Интерес ученых к проблеме недостаточной эффективности эрадикационных схем подчеркивается ко-

Нужна ли внутрисемейная профилактика инфекции *H. pylori*?

Аргументы “за”	Аргументы “против”
В эксперименте доказан орально-оральный путь передачи; возможно реинфицирование	Такой путь инфицирования встречается преимущественно у детей до 5 лет при наличии физиологической гипохлоргидрии
Доказано персистирование <i>H. pylori</i> в ротовой полости	
В сутки у человека происходит около 50 гастроэзофагеальных рефлюксов с потенциальным забросом секрета желудка в полость рта	
<i>H. pylori</i> – облигатный патоген, который у всех инфицированных вызывает как минимум хронический гастрит	На сегодняшний день в России нет возможности вылечить всех инфицированных
Желание больного и родственников – веский аргумент в пользу назначения лечения	Одномоментное лечение нескольких членов семьи может быть сопряжено с большими затратами
Эрадикация <i>H. pylori</i> – основной метод профилактики рака желудка	Только некардиального рака желудка. Неизвестно, будет ли каскад Корреа реализован у конкретного индивидуума
Орально-оральный путь передачи плохо поддается изучению. Однако в ряде европейских стран имеется положительный практический опыт применения внутрисемейной профилактики	Доказательная научная база, подтверждающая целесообразность внутрисемейной профилактики, отсутствует

лоссальным числом публикаций, включающим на сегодняшний день более 100 мета-анализов контролируемых исследований, в которых освещены различные аспекты антихеликобактерной терапии. Наибольшее количество метаанализов (более 25) посвящено оценке эффективности схем первой линии, традиционно включающих **ингибитор протонной помпы** (ИПП), кларитромицин и амоксициллин (или метронидазол), сопоставимое количество (22) — выбору наиболее эффективного ИПП [5].

Этот интерес вполне понятен, поскольку в последнее время эффективность тройной терапии первой линии прогрессивно снижается [6]. Она уже давно не соответствует 80%, рекомендованным известным Маастрихтским соглашением (Маастрихт-III, 2005 г.), а увеличение длительности терапии до 10–14 дней, по данным последнего метаанализа, уже не дает значимого эффекта — только 3–5% преимущество при потенциально неблагоприятных фармакоэкономических показателях [7, 8]. Однако согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов, опубликованным вскоре после соглашения Маастрихт-III, эффективность эрадикации при использовании тройной терапии первой линии колеблется в пределах 70–85% [9]. Необходимость применения стандартной терапии первой линии также отмечена в проекте рекомендаций “Н. pylori-ассоциированная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у взрослых: разработка схем лечения” Управления по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (Food and Drug Administration (FDA)) [4].

Как практикующему врачу найти правильный ответ в сложной ситуации, если даже ведущие мировые эксперты расходятся во мнениях? С одной стороны, имеются очевидные доказательства неприемлемо низкой эффективности схем антихеликобактерной терапии первой линии, с другой стороны, стандартная тройная терапия

первой линии остается терапией выбора во всем мире [6, 10]. И это с учетом того, что увеличение длительности терапии уже не дает никаких преимуществ, повышение доз антибактериальных препаратов невозможно, а применение квадротерапии с висмутом в России ограничено ввиду отсутствия качественного тетрациклина. Как модифицировать тройную терапию, не отклоняясь от мнения экспертов Маастрихта, чтобы обеспечить простоту и доступность схемы для врача и пациента, высокую эффективность и прежнюю безопасность?

Для того чтобы разобраться в этой непростой ситуации, необходимо найти ответы на ряд важнейших вопросов. Почему снижается эффективность стандартных схем первой линии? Почему эти схемы до сих пор рекомендуются (и, видимо, будут рекомендоваться, согласно неопубликованному пока решению экспертов Маастрихт-IV)? Что мы можем предложить взамен?

Очевидно, что главной причиной снижения эффективности стандартной эрадикационной терапии первой линии является растущая резистентность к базовым антихеликобактерным средствам — метронидазолу и кларитромицину. Согласно данным метаанализа, проведенного в 2002 г., эффективность тройных схем эрадикации с кларитромицином обратно пропорциональна росту резистентности к этому антибиотiku [11].

Однако тройная схема с кларитромицином до сих пор широко применяется. Через 3 года после опубликования результатов Маастрихт-III (2007–2009 годы) стали доступны данные более 40 исследований, в которых стандартную тройную терапию первой линии с кларитромицином получали более 60% пациентов. При анализе данных литературы (более 100 исследований, метаанализов и систематических обзоров) за период с 1997 по 2009 г. выявлено, что эффективность стандартной терапии первой линии с кларитромицином только в

18% случаев превышала 85%, а в 60% случаев даже не достигала 80% [6].

Закономерно возникает вопрос о причинах этого парадокса. Безусловно, эксперты Маастрихт-III не рекомендуют применять кларитромицин, если порог резистентности *H. pylori* достигает 15–20%. Следует отметить, что данный тезис устраивал не только участников конгресса, но и представителей компаний-производителей препаратов для тройной терапии, особенно тех из них, которые выпускают комбинированные препараты для эрадикации первой линии (3 в 1). В то же время такой тезис практически непригоден не только для врачей России, но и для большинства практикующих врачей западных стран в связи с отсутствием общедоступной информации по антибактериальной резистентности в различных регионах [7]. Причины такого несоответствия могут быть следующими:

1. В отдельных странах стандартная тройная терапия является единственной официально разрешенной терапией первой линии. Препараты висмута в качестве компонентов эрадикационных схем разрешены к применению не во всех странах.

2. Стандартизация подхода к лечению инфекции *H. pylori* облегчает работу практикующих врачей (не нужно “держат в голове” различные комбинации).

3. Применение 3-, а не 4-компонентных схем с унифицированным приемом лекарств 2 раза в день упрощает режим лечения для пациента, что влияет на приверженность к лечению, а следовательно, и на эффективность терапии.

4. Кларитромицин играет важную роль в схемах эрадикационной терапии за счет его специфического действия на биопленки и позитивного межлекарственного взаимодействия с ИПП. Общий путь метаболизма через CYP3A4 обуславливает двукратное увеличение площади под кривой концентрация–время для омепразола, но не для пантопразола, что приводит к усилению антисекреторного эффекта омепразола и,

как следствие, к повышению эффективности антихеликобактерной терапии [12].

5. *H. pylori* способна приобретать резистентность к различным антибактериальным препаратам: не только к кларитромицину и метронидазолу, но и к новым препаратам резервных схем лечения (левофлоксацин, моксифлоксацин). В резерве должны оставаться антибактериальные препараты в случае неудачи схем первой и второй линии или невозможности их применения.

Почему схемы терапии, которые гарантировали бы 100% эрадикацию, отсутствуют в принципе? Это может быть связано с:

- особенностями микроорганизма (антимикробная резистентность, формирование микст-штаммов, реже – полирезистентность одного штамма);

- ситуациями, когда не достигается необходимая концентрация антибактериального препарата в желудке (выраженная гиперацидность, быстрый метаболизм ИПП и др.);

- вариабельностью индивидуального ответа организма-хозяина на проводимое лечение (например, полиморфизм гена интерлейкина-1β);

- возможностью орально-орального пути передачи инфекции, что не исключает реинфицирование и, вероятно, требует проведения внутрисемейной профилактики инфекции.

Биологические особенности инфекции *H. pylori* уникальны, что отражается и на способности бактерии приобретать антимикробную резистентность. Огромное количество бактерий в желудке человека и длительный период персистирования инфекции приводят к тому, что формируется микст-бактериальная популяция; при этом часть субпопуляций, даже весьма малочисленных, имеют резистентность к различным антибиотикам. Однако вероятность двойной резистентности у одного штамма *H. pylori* очень низкая. Поэтому при использовании только одного препарата небольшая устойчивая к нему популяция бак-

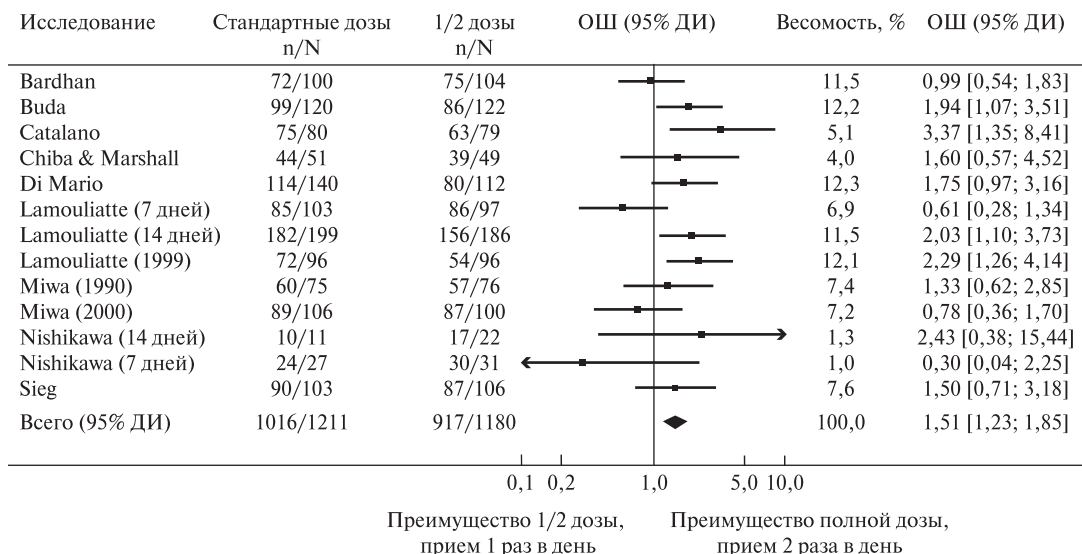


Рис. 2. Результаты метаанализа (11 рандомизированных исследований, 2391 пациент), направленного на оценку эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании 7-дневной тройной терапии первой линии. Состав терапии: кларитромицин, амоксициллин, ИПП в разовых (1/2 рекомендуемой дозы, например лансопразол 30 мг 1 раз в день) или стандартных (например, рабепразол 20 мг 2 раза в день) дозах. Наблюдаются достоверные преимущества использования стандартных (полных) доз, разделенных на 2 приема (по [15]). Здесь и на рис. 3: n — количество пациентов, достигших эрадикации, N — количество пациентов, начавших терапию, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

терий может выжить и реколонизировать желудок. К числу методов, позволяющих решить эту проблему, относится одновременное использование нескольких антибиотиков (один из которых, скорее всего, уничтожит резистентный штамм), а также предварительная терапия препаратами, значительно снижающими колонизационную плотность (например, ИПП или препараты висмута), которая делает выживание мелких популяций менее вероятным. Однако научной доказательной базы состоятельности такой тактики пока нет [6].

Успешность эрадикации *H. pylori* во многом зависит от состояния внутренней среды желудка. Когда окружающая среда имеет pH от 3 до 6, бактерии находятся в нереплицирующемся, но жизнеспособном состоянии, т.е. являются фенотипически резистентными [13]. При увеличении pH более 6

бактерии переходят в репликативное состояние, в котором они становятся чувствительными к амоксициллину и кларитромицину. При таких же значениях pH отмечается наибольшая устойчивость (максимальный период полураспада) амоксициллина и кларитромицина [14]. Эти факты, в частности, позволили теоретически обосновать интерес к схемам эрадикации с использованием двойных доз ИПП (2 или 4 раза в день), что является простым, безопасным и эффективным решением проблемы снижения эффективности стандартной терапии первой линии.

Состоятельность такой концепции подтверждают результаты метаанализа M. Vallve et al. (2002). Использование стандартных доз ИПП дает от 6,2% (в популяции всех включенных в исследование пациентов) до 8% (в популяции пациентов, завершивших



Рис. 3. Результаты метаанализа (6 исследований, 1703 пациента), направленного на оценку эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании 7-дневной тройной терапии первой линии. Состав терапии: кларитромицин и амоксициллин (5 исследований) и кларитромицин и тинидазол (1 исследование) в сочетании со стандартными и двойными дозами ИПП. Наблюдаются достоверные преимущества использования двойных доз ИПП (по [22]). ОР — относительный риск.

исследование по протоколу) преимущества в эффективности эрадикации по сравнению с половинными дозами (для ИПП первых генераций — омепразола, пантопразола, лансопразола и рабепразола) [15] (рис. 2). С момента публикации этой работы применение ИПП в стандартных дозах (омепразол, эзомепразол и рабепразол 20 мг, лансопразол 30 мг и пантопразол 40 мг) 2 раза в день стало базовым для всех эрадикационных схем.

С тех пор проведено чуть менее десятка контролируемых исследований, в которых была выявлена эффективность двукратного увеличения доз ИПП в 7-дневных тройных схемах первой линии — до 25% преимущества относительно обычных доз [16–22]. Полученные результаты были подтверждены в экспериментальной работе: использование двойной схемы (амоксициллин в сочетании с ИПП 4 раза в день) привело к увеличению эффективности эрадикации *H. pylori* на 27% по сравнению с таковой при использовании ИПП 2 раза в день [23].

Результаты приведенных выше отдельных рандомизированных исследований крайне показательны, особенно если они подтверждены данными метаанализа. Хотя

эти данные не столь оптимистичны, как отдельные контролируемые исследования, но они весьма обнадеживающие: двойные дозы ИПП имеют в среднем 8% преимущества перед стандартными дозами [22] (рис. 3).

Более мощное антисекреторное действие двойных доз ИПП позволяет значительно увеличить эффективность схем эрадикационной терапии первой линии за счет повышения устойчивости кларитромицина и амоксициллина в кислой среде желудка. Действительно, согласно экспериментальным данным, добиться 100% эрадикации инфекции *H. pylori* можно только в том случае, если среднесуточный pH в желудке достигает 6,4 (5,0–7,6), что достоверно выше среднего pH в желудке у лиц с неэффективным лечением (5,2 (2,2–6,2), $p = 0,0131$). Кроме того, 100% эрадикация возможна только у тех пациентов, у которых отмечался уровень pH в теле желудка выше 4 на протяжении 90% времени и более в течение суток даже в присутствии кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* [24]. В исследовании G. Manes et al. (2005) увеличение дозы омепразола до 80 мг/сут давало 20% преимущество у лиц с кларитромицин-резистентными штаммами [20].

Таким образом, использование двойных доз ИПП представляется наиболее рациональным решением проблемы, поскольку в России неизвестна резистентность *H. pylori* к кларитромицину, но предполагается, что она может быть высокой; в то же время используется тройная терапия первой линии с кларитромицином, но увеличение ее длительности до 14 дней нерационально. Применение двойных доз ИПП даже первых поколений, в первую очередь омепразола, имеющего в отличие от пантопразола (как указывалось выше) положительное межлекарственное взаимодействие с кларитромицином, позволяет существенно повысить (как минимум на 8%) эффективность эрадикационной терапии, преодолев у 20% пациентов кларитромицинрезистентность *H. pylori* [11]. Так, весьма удобен для применения омепразол, выпускаемый не только в дозе 20 мг, но и, что особенно ценно для использования в такой схеме, в дозе 40 мг.

Если вспомнить рекомендации Маастрихт-III, согласно которым весомым аргументом для увеличения длительности лечения в 2 раза (до 14 дней) был факт повышения эффективности всего на 12%, то более перспективным можно считать повышение

эффективности 7-дневных схем за счет увеличения доз ИПП (омепразола) в 2 раза (омепразол (40 мг × 2) + амоксициллин (1000 мг × 2) + кларитромицин (500 мг × 2)). Перспективность кроется не только в практически сопоставимой эффективности, но и в существенно меньшей токсичности и лучшей переносимости 7-дневных схем, что, безусловно, найдет свое отражение и в приверженности пациентов к лечению, и в фармакоэкономической выгоде.

Тройная терапия первой линии, несмотря на снижающуюся эффективность за счет растущей резистентности к кларитромицину и метронидазолу, остается терапией выбора для первичного лечения больных, инфицированных *H. pylori*. Для повышения эффективности 7-дневных схем первой линии с кларитромицином следует использовать двойные дозы ИПП, дающие 8% преимущество над схемами с ИПП в стандартных дозах. Увеличение длительности терапии первой линии до 10–14 дней нецелесообразно, так как это дает всего 3–5% прирост эффективности.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru

Double Doses of Proton Pump Inhibitors Can Improve Efficacy of First-Line anti-*Helicobacter pylori* Triple Therapy

Yu.A. Kucheryavy and E.V. Barkalova

The article deals with some problems of efficacy of eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Although clarithromycin and metronidazole resistance is growing up, first-line triple therapy remains the treatment of choice for patients infected with *Helicobacter pylori*. The article focuses on improving therapy efficacy with double doses of proton pump inhibitors.

Key words: *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy, omeprazole, double doses of proton pump inhibitors, efficacy.