Использование двойных доз ингибиторов протонной помпы в качестве кислотосупрессивной терапии: в каких случаях это целесообразно?

Лечение пациентов с кислотозависимыми заболеваниями традиционно стало одной из центральных тем, которые подробно обсуждались в рамках XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные научные и практические достижения в гастроэнтерологии с позиций доказательной медицины», состоявшейся 6-7 апреля этого года в г. Киеве.
Сегодня кислотосупрессивную и антихеликобактерную терапию невозможно представить без применения наиболее мощных антисекреторных препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако несмотря на то, что лекарственные средства этого класса уже достаточно давно применяются в клинической практике, правильный выбор оптимального для конкретного пациента ИПП, его дозы и режима приема по-прежнему остается одной из граней профессионального искусства врача-гастроэнтеролога. Практические аспекты кислотосупрессивной терапии высокими дозами ИПП, назначение которых все шире практикуется в современной гастроэнтерологии, подробно осветил в своем выступлении авторитетный украинский гастроэнтеролог, главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Ткач. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор этого интересного доклада.

С.М. Ткач

Антисекреторная терапия широко назначается в клинике внутренней медицины, и в настоящее время основными показаниями для ее проведения являются диагностика и лечение целого ряда кислотозависимых заболеваний, включая лечение пептических язв и эрадикацию *Helicobacter pylori* (*Hp*).

Следует отметить, что антисекреторная терапия прошла достаточно длительный путь своего исторического развития, а первыми антисекреторными препаратами были антациды (в частности, еще в Древнем Риме в этом качестве использовали пудру из кораллов, а в средние века – экстракт белладонны). В XX веке в распоряжении врачей появились блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов и альгинаты и, наконец, вершиной эволюции кислотосупрессоров стало создание ИПП – современных и эффективных средств, таких как омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, декслансопразол.

Хотя ИПП вошли в клиническую практику более 25 лет назад, они и на сегодняшний день являются одними из наиболее широко применяемых в клинике внутренней медицины антисекреторных средств. Эти препараты стабильно входят в топ-5 самых популярных в мире лекарственных средств – как по количеству потребителей, так и по объемам продаж.

Вместе с тем всем практикующим гастроэнтерологам, к сожалению, порой приходится сталкиваться с такой проблемой, как неадекватный ответ на терапию ИПП при их назначении в стандартных дозах (20 мг омепразола, 30 мг лансопразола, 40 мг пантопразола, 20 мг рабепразола и 40 мг эзомепразола).

! У 2/3 пациентов с симптомами рефлюкса после приема первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, а примерно 50% больных симптомы продолжают беспокоить после 3 дней терапии стандартными дозами ИПП.

В связи с этим у практикующих гастроэнтерологов закономерно возникает ряд вопросов.

- С чем связан недостаточный антисекреторный эффект ИПП?
- Когда и как следует усиливать антисекреторную терапию?
- Каковы возможные последствия эскалации антисекреторной терапии?

Рассматривая причины неадекватного ответа на стандартные дозы ИПП, ученые все чаще говорят о наличии естественной резистентности к этим препаратам: существует группа пациентов, у которых отмечается недостаточный антисекреторный ответ на терапию ИПП в стандартных дозах. Со стороны самого больного факторами, способствующими недостаточному ответу на терапию стандартными дозами ИПП, могут являться:

- неудовлетворительная приверженность к соблюдению назначенного режима лечения;
- неправильное время приема препарата по отношению к приему пищи;
- особенности CYP2D19-генотипа (ускоренный метаболизм ИПП у так называемых «быстрых» и «сверхбыстрых» метаболизаторов).

Кроме того, неэффективность стандартных доз ИПП может быть связана и с фармакологическими факторами, такими как необъяснимый дозозависимый феномен, совместный прием других лекарственных средств, а также необъяснимая индивидуальная резистентность к какому-либо ИПП.

! В настоящее время установлено, что на эффективность ИПП радикально влияет генотип пациента, а именно полиморфизм гена изофермента CYP2C19, который наряду с изоферментом CYP3A4 обеспечивает метаболизм ИПП в печени.

При нормальном генотипе («быстрые» метаболизаторы) мутации в обеих аллелях гена CYP2C19 отсутствуют – у таких лиц метаболизм ИПП происходит быстро, а эффективность стандартных доз ИПП является субоптимальной. Следует отметить, что этот тип метаболизма ИПП характерен для большинства (около 90%) лиц европеоидной популяции. На момент появления на фармацевтическом рынке класса ИПП – в 1988 г. – о таких особенностях генотипа европеоидной популяции и их влиянии на метаболизм препарата еще не было известно (первые научные работы по этой теме появились лишь в 1994 г.), поэтому в качестве стандартной была установлена доза, например для омепразола, 20 мг. При наличии мутаций («промежуточные» и «медленные» метаболизаторы) гидроксилаза CYP2C19 становится функционально малоактивной или неактивной, и метаболизм ИПП осуществляется медленнее, а клинический эффект стандартных доз ИПП существенно выше (S.M. de Morais et al., 1994). Этот тип метаболизма ИПП имеет место лишь у 10% лиц европеоидной расы и примерно у 30% – азиатской.

Согласно результатам исследования CHARISMA, фенотипы «сверхбыстрых» и «быстрых» метаболизаторов встречаются чаще (70%), чем фенотипы «промежуточных» и «медленных» (23,4%). Следует отметить, что данные, полученные нами в отношении частоты полиморфизма CYP2C19 в Украине (С.М. Ткач, 2013), в целом сопоставимы: «быстрые» метаболизаторы составили 70% исследуемых лиц, «сверхбыстрые» – 5%, «промежуточные» – 15%, «медленные» – 10%.

! Таким образом, клиническим последствием полиморфизма гена CYP2C19 в первую очередь является замедление наступления клинической эффективности стандартных доз ИПП.

Не менее важным клиническим последствием полиморфизма гена CYP2C19 является изменение частоты эрадикации *Hp* при проведении стандартной тройной антихеликобактерной терапии: у «медленных» и «промежуточных» метаболизаторов она высокая, у «быстрых» и «сверхбыстрых» – значительно ниже. Показано, что для достижения высокого уровня эрадикации *Hp* в случае использования тройной схемы антихеликобактерной терапии у «быстрых» и «сверхбыстрых» метаболизаторов доза ИПП должна в 2-4 раза превышать стандартную (T. Furuta et al., 2007). У «быстрых» метаболизаторов эффективность тройной антихеликобактерной терапии варьирует от 72,7 до 86% (при использовании схемы на основе амоксициллина и кларитромицина с добавлением в качестве ИПП, соответственно, лансопразола или омепразола), в то время как у «медленных» метаболизаторов она приближается к 100% (Y. Tamgawara et al., 1999).

В связи с этим в IV (2010) и V (2016) Маастрихтских консенсусах приводятся следующие рекомендации относительно стратегии улучшения результатов стандартной тройной антихеликобактерной терапии:

- применение высоких (двойных) доз ИПП (2 раза в день) характеризуется уровнем доказательности А и обеспечивает возможное дополнительное повышение эффективности антихеликобактерной терапии на 8%;
- продление курса терапии с 7 до 10-14 дней повышает эффективность лечения на 5% и также характеризуется уровнем доказательности А;
- применение некоторых про- и пребиотиков, демонстрирующих обнадеживающие результаты при назначении в качестве адъювантной терапии для уменьшения побочных эффектов.

Следует отметить, что в настоящее время омепразол по-прежнему рассматривается в качестве стандарта антисекреторной терапии ИПП. Кроме того, это лекарственное средство имеет выраженные преимущества при проведении эрадикации *Hp* (Gustavson et al., 1995). Установлено, что омепразол самостоятельно ингибирует CYP2C19 и CYP3A4, метаболизирующие основной антихеликобактерный антибиотик – кларитромицин.

Совместное применение омепразола и кларитромицина повышает концентрацию омепразола в плазме крови и пролонгирует его действие. Это способствует усилению кислотоснижающего воздействия и приводит к более выраженному и продолжительному подъему интрагастрального pH. Благодаря этому факту антихеликобактерная эффективность кларитромицина повышается.

Следует отметить, что такой эффект не отмечается при применении других ИПП.

Причины неадекватного ответа на стандартные дозы ИПП могут быть также связаны с особенностями самой кислотозависимой патологии. Например, это может иметь место в следующих клинических ситуациях:

- тяжелый рефлюкс-эзофагит (степени C, D по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита);
- сопутствующая большая диафрагмальная грыжа;
- ночной кислотный прорыв;
- внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ);
- сочетание ГЭРБ с функциональной диспепсией и постпрандиальным дистресс-синдромом;
- язвы желудка;
- патологическая гиперсекреция.

Кроме того, ненадлежащий ответ на терапию ИПП в стандартных дозах может быть обусловлен задержкой опорожнения желудка (часто встречается у больных сахарным диабетом и лиц, употребляющих наркотики), а также отмечается при ряде сопутствующих заболеваний и сочетании нескольких вышеуказанных причин. Очевидно, что в этих ситуациях целесообразно применение более высоких, чем стандартные, доз ИПП.

Возможными вариантами увеличения доз при антисекреторной терапии могут быть повышение доз ИПП (двойные, четверные, еще более высокие дозы) либо комбинация ИПП с другими антисекреторными средствами (блокаторами H2-гистаминовых рецепторов, антацидами, альгинатами). Таким образом, первым клиническим решением может быть назначение ИПП 2 раза в сутки или прием двойной суточной дозы за один раз.

При этом показано, что у пациентов с ГЭРБ однократный вечерний прием ИПП имеет преимущества перед однократным утренним приемом.

Таким образом, одним из реальных путей решения проблемы недостаточного терапевтического ответа на лечение ИПП у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями является применение повышенных доз этих препаратов (двойных, тройных и даже четверных).

Поэтому в настоящее время на мировом фармацевтическом рынке появились ИПП, содержащие в одной капсуле двойные дозы действующего вещества. К таким лекарственным средствам, в частности, относится недавно выведенный на украинский фармацевтический рынок препарат Омез® 40 мг производства известной фармацевтической компании Dr. Reddy's Laboratories. Следует отметить, что в свое время именно Омез® стал первым ИПП, официально зарегистрированным в Украине. За долгие годы клинического применения этот высококачественный генерический препарат омепразола завоевал заслуженное доверие как врачей, так и пациентов в Украине и во многих странах мира, включая страны с жесткими регуляторными требованиями к системе качества, например Соединенные Штаты Америки.

Терапевтическую эквивалентность всех дозировок омепразола производства Dr. Reddy's Laboratories (10 мг, 20 мг, 40 мг) подтверждает такой авторитетный источник, как издание Orange Book – список одобренных лекарственных средств с оценкой терапевтической эквивалентности, выпускаемый Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Омез® (омепразол производства Dr. Reddy's Laboratories) – один из немногих генерических препаратов омепразола, который имеет доказанную терапевтическую эквивалентность, подтверждающую эффективность и безопасность, равную таковым у оригинального препарата.

Таким образом, большинство пациентов, особенно являющихся «быстрыми» метаболизаторами, недостаточно эффективно отвечают на стандартные дозы ИПП. Это требует стратегии повышения стандартных доз. Показания к назначению высоких доз ИПП: тяжелый рефлюкс-эзофагит, доброкачественная язва желудка, необходимость эрадикации *Hp*. В этих случаях применение двойных, тройных (или более высоких) доз ИПП – основная стратегия лечения.

Подготовила ***Светлана Зайцева***

ДАЙДЖЕСТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Глобальная распространенность хеликобактерной инфекции: данные нового систематического обзора

Эпидемиология инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), в мире существенно меняется по мере улучшения санитарных условий жизни людей и усовершенствования методов эрадикации данного возбудителя. Группа ученых из Гонконга, США, Канады, Германии и Сингапура выполнили систематический обзор и метаанализ данных исследований по оценке глобальной распространенности хеликобактерной инфекции. Поиск информации проводился в базах данных MEDLINE и EMBASE. В целом было выявлено 263 полнотекстовых статьи, опубликованных в период с 1 января 1970 г. по 1 января 2016 г.; из них в окончательный анализ включены 182 работы, содержащие данные о распространенности хеликобактерной инфекции в 62 странах. Результаты продемонстрировали, что наиболее высокая распространенность хеликобактерной инфекции имеет место в странах Африки (70,1%; 95% доверительный интервал – ДИ – 62,6-77,7), тогда как самая низкая – на островах Океании (24,4%; 95% ДИ 18,5-30,4). В отдельных странах распространенность инфекции *H. pylori* варьировала от 18,9% в Швейцарии (95% ДИ 13,1-24,7) до 87,7% в Нигерии (95% ДИ 83,1-92,2). На основании региональных оценок распространенности авторы систематического обзора подсчитали, что в 2015 г. в мире *H. pylori* было инфицировано примерно 4,4 млрд человек – то есть, больше половины всей мировой популяции.

Hooi J.K.Y. et al., Gastroenterology. 2017 Apr 26 [Epub ahead of print]

Безопасность безрецептурных ингибиторов протонной помпы при их надлежащем использовании: позиция международных экспертов

Доступность безрецептурных ингибиторов протонной помпы (ИПП), предназначенных для краткосрочного (2 недели) применения при частой изжоге (≥2 дней в неделю), значительно возросла, что обусловливает необходимость разработки соответствующих рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины. В апреле нынешнего года в авторитетном журнале Drugs опубликованы консенсусные положения в отношении рисков и преимуществ безрецептурных ИПП, подготовленные рабочей группой из 9 международных экспертов в области ведения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с использованием дельфийского метода обработки данных. Для выявления релевантных данных проводился литературный поиск. Для оценки качества доказательств и силы рекомендаций использовалась система GRADE (Рабочая группа по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций). В итоге экспертный консенсус был достигнут по 18 положениям. В частности, рабочая группа экспертов установила, что использование безрецептурных ИПП в соответствии с инструкциями по медицинскому применению характеризуется очень низкой вероятностью маскирования симптомов рака пищевода/желудка. Не ожидается, что безрецептурные ИПП будут существенно воздействовать на абсорбцию микронутриентов, минеральную плотность костной ткани, риск развития внебольничной пневмонии, инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, или обусловливать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем использование безрецептурных ИПП может быть ассоциировано с незначительным повышением риска инфекционной диареи, некоторых идиосинкразических реакций и спонтанного бактериального перитонита, связанного с циррозом печени. Таким образом, доступные в настоящее время доказательства свидетельствуют о том, что прием безрецептурных ИПП в соответствии с рекомендациями инструкции по медицинскому применению не ассоциирован с существенными рисками для здоровья. Для того чтобы минимизировать потенциальные риски, специалисты здравоохранения и сами пациенты должны активно участвовать в процессе принятия решений в отношении купирования симптомов, вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом, в рамках реализации концепции ответственного самолечения.

Johnson D.A. et al., Drugs. 2017 Apr; 77(5): 547-561

Роль пробиотиков в антихеликобактерной терапии: данные систематического обзора и метаанализа

В настоящее время применение пробиотиков при проведении антихеликобактерной терапии рассматривается как один из возможных путей повышения частоты достижения эрадикации *H. pylori*, однако вопрос об их сравнительной эффективности остается открытым. Ученые из Китая недавно выполнили масштабный метаанализ 140 клинических исследований с участием в целом 20212 пациентов, в ходе которого сравнили эффективность более чем 10 пробиотиков, назначаемых в дополнение к антихеликобактерной терапии. Как продемонстрировали его результаты, частота достижения эрадикации *H. pylori* и частота возникновения нежелательных явлений в группе пробиотиков составляли 84,1 и 14,4% соответственно, в то время как в контрольной группе – 70,5 и 30,1% соответственно. В целом дополнительное назначение пробиотиков оказалось результативным в повышении эффективности эрадикации *H. pylori* и снижении частоты нежелательных явлений, несмотря на то что некоторые их подтипы оказались неэффективными. При назначении тройной схемы эрадикации значимых различий между эффективными пробиотиками не выявлено. Примечательно, что комбинированные пробиотики не продемонстрировали лучшей эффективности либо переносимости в сравнении с пробиотическими монопрепаратами. При использовании тройной схемы антихеликобактерной терапии длительностью 7 и 14 дней незначительное преимущество имело назначение в качестве пробиотиков *Lactobacillus acidopilus*, в то время как пробиотики на основе *Saccharomyces boulardii* чаще применяли при проведении 10-дневной тройной терапии. Авторы метаанализа заключили, что использование большинства пробиотических стратегий эффективно в качестве дополнения к схемам антихеликобактерной терапии. При назначении тройной схемы эрадикации *H. pylori* ни один из оценивавшихся пробиотиков не продемонстрировал более высокой эффективности, чем другие.

Wang F. et al., Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017 May 25 [Epub ahead of print]

Подготовила ***Елена Терещенко***