

І.Г. Палій,
С.В. Заїка, А.П. Піддубецька

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕРАДИКАЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ ВИКОРИСТАННІ БЛОКАТОРІВ Н+/К+/АТФ-АЗИ РІЗНИХ ГЕНЕРАЦІЙ

Резюме

У статті наведено результати вивчення відмінностей в антигелікобактерній ефективності омепразолу, пантопразолу, рабепразолу та лансопразолу у схемах ерадикації Нр із використанням кларитроміцину та амоксициліну. У дослідження було включено 273 результатів дихальних уреазних тестів, які проводилися для контролю ефективності ерадикації Нр. Показано, омепразол, пантопразол, лансопразол і рабепразол у стандартних дозах однаково ефективні для ерадикації Нр при використанні їх у поєднанні з кларитроміцином та амоксициліном.

Ключові слова

Дихальний уреазний тест, ерадикація *Helicobacter pylori*, омепразол, пантопразол, рабепразол, лансопразол.

Проблема лікування кислотозалежних захворювань, асоційованих із *Helicobacter pylori* (Нр), є однією з найважливіших у сучасній гастроентерології. Хоча минуло вже понад 25 років із моменту відкриття мікроорганізму *Helicobacter pylori*, але пошук ефективних схем лікування гелікобактеріозу триває.

Метою лікування є не тільки покращання загального стану хворого, а й повне знищення Нр, оскільки він є першою бактерією, класифікованою Міжнародним агентством із дослідження раку при ВООЗ як канцероген, що має епідеміологічний зв'язок з аденокарциномою шлунка та MALT-лімфомою. Елімінація *Helicobacter pylori* – найперспективніша стратегія в зниженні частоти захворювання на рак шлунка [27].

В Україні рівень інфікованості *Helicobacter pylori* серед дорослого населення високий. Епідеміологічні дані свідчать про те, що 90-100% виразок дванадцятипалої кишки, 80% виразок шлунка, 100% хронічних гастритів, 78% мальтом шлунка та 52% раку шлунка пов'язані з персистенцією *Helicobacter pylori* [14, 21]. Це велика і медична, і соціальна проблема [2, 3].

Не випадково відповідно до Маастрихтського консенсусу IV, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційована з *Helicobacter pylori*, стоїть на першому місці в списку станів, які потребують ерадикації [7, 26].

Численні дослідження вказують на те, що знищення збудника за допомогою медикаментозних засобів призводить не тільки до зникнення клініч-

них симптомів, але й супроводжується відновленням ультраструктури клітин.

Незважаючи на наявність загальноприйнятих стандартів у лікуванні захворювань, асоційованих із *Helicobacter pylori*, існують певні труднощі в проведенні вдалої антигелікобактерної терапії [16].

По-перше, це неправильне призначення лікування або застосування препаратів-генериків, що не відповідають загальноприйнятим фармацевтичним критеріям GMP (Good Manufacturing Practice).

По-друге, велику роль відіграє резистентність Нр до призначуваних антибактеріальних препаратів, що значно зменшує ефективність ерадикації [24]. Відомо, що за наявності резистентності до одного з препаратів для антигелікобактерної терапії, частота ерадикації знижується на 30-50%. У випадку резистентності до двох препаратів частота ерадикації не перевищує 10-15%.

На сьогоднішній день виділяють кілька напрямків вирішення проблеми, а саме:

- визначення чутливості Нр до найчастіше вживаних антибактеріальних препаратів;
- розробка та апробація нових антибактеріальних препаратів, до яких буде чутливим Нр;
- подолання резистентності Нр шляхом збільшення кількості антибактеріальних препаратів у схемі ерадикації Нр або подовження тривалості прийому антигелікобактерних схем;
- досягнення потужного кислотосупресивного ефекту при застосуванні блокаторів Н+/К+/АТФ-ази.

Визначення чутливості Нр *in vitro* до найчастіше вживаних препаратів є обмеженим для ши-

рокого застосування в повсякденній медичній практиці для більшості країн. Це обумовлено високою вартістю самого дослідження, яке потребує як спеціальних поживних середовищ для вирощування культури Нр, так і лабораторного обладнання зі створенням мікроаерофільних умов для культивування даного мікроорганізму [1, 4].

Підвищення ефективності схем ерадикації Нр є доволі складним процесом, що обумовлено обмеженою кількістю антибактеріальних препаратів, до яких чутливий Нр [1, 4, 19, 22].

До таких препаратів відносять: кларитроміцин, амоксицилін, метронідазол і його похідні, тетрациклін, фуразолідон і вісмуту субцитрат [1, 4, 7].

Останнім часом у схемах антигелікобактерної фармакотерапії розпочали використовувати рифампіцин і левофлоксацин. Однак, враховуючи епідемічну ситуацію з туберкульозом, рекомендується використання рифампіцину тільки у випадках призначення «терапії спасіння». Крім того, запропановані обмеження щодо широкого використання схем із левофлоксацином у зв'язку з можливим швидким розвитком резистентності Нр до цього препарату [26].

Натепер із метою подолання можливої резистентності Нр до антигелікобактеріальних препаратів вже при першому зверненні хворого рекомендують розпочинати ерадикацію Нр із чотирьохкомпонентних схем на основі вісмуту субцитрату [6, 10, 23, 26].

Як альтернатива чотирьохкомпонентним схемам може бути використана послідовна антигелікобактерна фармакотерапія коли пацієнт розпочинає прийом блокатора Н+/К+/АТФ-ази, кларитроміцину та амоксициліну, а на 7 день лікування амоксицилін замінюється на метронідазол і така оновлена схема приймається ще 7 днів [26].

Варто зазначити, що позитивний результат антигелікобактерної терапії залежить і від самого пацієнта, а саме – від дотримання ним приписів лікаря (комплаєнсу).

В останні роки в значній кількості фахівців виникли нові запитання, пов'язані зі знищенням *Helicobacter pylori*, одним з яких є ефективність ерадикаційної терапії залежно від вибору інгібіторів протонної помпи (ІПП).

В усіх схемах ерадикаційної терапії застосування ІПП обумовлюється їх антигелікобактерною активністю, яка полягає в тому, що в умовах зниженої кислотності шлункового соку підвищується ефективність антибактеріальних препаратів і погіршується середовище життєдіяльності для *Helicobacter pylori*. Це опосередкована бактеріостатична дія ІПП. Крім того, інгібітори протонної помпи мають власну антибактеріальну активність підтверджену *in vitro*, яка є прямою бактеріостатичною дією.

До блокаторів Н+/К+/АТФ-ази, що застосовуються під час проведення ерадикації Нр, висува-

ються жорсткі вимоги: необхідно, щоб внутрішньошлунковий рН був більше 5,0 од., не менше ніж 16 годин на добу. При цьому концентрація антибактеріальних препаратів у шлунку збільшується на 15-20%, а їхня бактерицидна дія реалізується безпосередньо в шлунку [7, 20]. Крім того, слід враховувати те, що блокатори Н+/К+/АТФ-ази мають діяти максимально ефективно вночі [28].

ІПП відрізняються між собою за швидкістю настання й тривалістю антисекреторної дії, за рН-селективністю, за особливостями метаболізму системою цитохрома Р-450 печінки, а також за антигелікобактерною активністю [5, 8, 9, 12, 13, 25].

На кафедрі внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова накопичений значний досвід щодо вивчення блокаторів Н+/К+/АТФ-ази. У проведених нами дослідженнях відзначено ряд переваг рабепразолу, пантопразолу та лансопразолу щодо ефективності блокування секреції хлористоводневої кислоти в шлунку у хворих на ерозивно-виразкові пошкодження шлунка та дванадцятипалої кишки [11, 15, 17]. Те, що вибір ІПП може впливати на ефективність ерадикаційної терапії, було підтверджено й у проведених мета-аналізах.

Так, наприклад, є дані досліджень *in vitro*, які демонструють, що рабепразол володіє більш вираженою активністю проти росту й рухливості кларитроміцин-резистентних штамів *Helicobacter pylori*, ніж інші ІПП [30]. За даним тих же авторів, прийом рабепразолу в зниженому дозуванні (10 мг 2 рази добу) дозволяє досягти результатів ерадикації від 75 до 89%.

Мета-аналіз ефективності різних ІПП (омепразол, лансопразол, рабепразол та езомепразол) у потрійній терапії *Helicobacter pylori* був проведений у 2005 році в Барселоні, Іспанія [29]. Результати виявилися такими: ефективність ерадикації при застосуванні омепразолу та лансопразолу – 74,7% і 76%, омепразолу й рабепразолу – 77,9% і 81,2%, омепразолу й езомепразолу – 87,7% і 89%, лансопразолу та рабепразолу – 81% і 85,7%. Тобто, ефективність ерадикації залежно від обраного ІПП виявилася різною.

Дослідження ефективності омепразолу, рабепразолу й езомепразолу у схемах ерадикаційної терапії із застосуванням кларитроміцину та амоксициліну були проведені в Москві у 2009 році [18]. Ефективність ерадикації у схемі, що включала омепразол, складала 77,2%, езомепразол – 73,9% і найвищою вона була у схемі з рабепразолом – 84,6%. Порівняння схем із рабепразолом та езомепразолом між собою в даному дослідженні не проводилось.

Нещодавно було опубліковано результати мета-аналізу, в якому досліджувалась ефективність рабепразолу та езомепразолу порівняно з ІПП першого покоління в ерадикації *Helicobacter pylori* [25]. Ефективність езомепразолу (20 мг) і ІПП першого

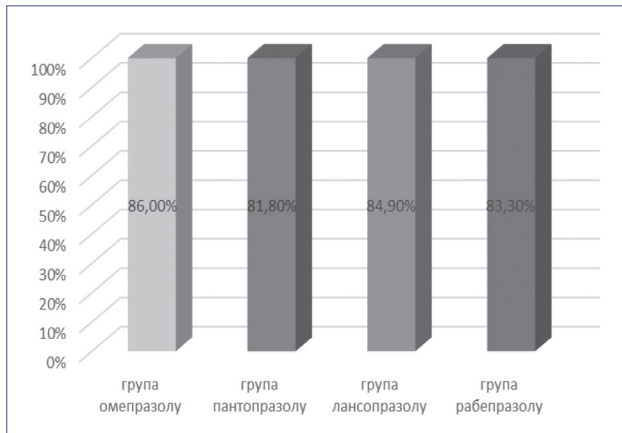


Рисунок. Ефективність ерадикації *Hp* при використанні різних блокаторів Н+/К+/АТФ-ази в поєднанні з кларитроміцином та амоксициліном

покоління складала 82,3% і 77,6% відповідно, рабепразолу та ІПП першого покоління – 80,5% і 76,2%, езомепразолу (40 мг) і ІПП першого покоління – 83,5% і 72,4%, езомепразолу (40 мг) і рабепразолу (20 мг) – 78,7% і 76,7%. Автори прийшли до висновку, що рабепразол та езомепразол проявляють більшу ефективність в ерадикаційних схемах, ніж ІПП першого покоління. Висновки про ефективність езомепразолу є неоднозначними, оскільки цей препарат застосовувався в подвійній дозі (40 мг) порівняно з рабепразолом у дозі 10-20 мг. Автори мета-аналізу стверджують, що рабепразол та езомепразол показують більшу ефективність у схемах ерадикаційної терапії, ніж інгібітори протонної помпи першого покоління. Проте, відкритим залишається питання про порівняльну ефективність рабепразолу та езомепразолу в ерадикації *Helicobacter pylori*.

Викладене вище свідчить про те, що питання покращання результатів елімінації *Helicobacter pylori*, вибір ІПП і його роль в ефективності ерадикаційної терапії є актуальними й потребують уточнення.

Мета дослідження – вивчити відмінності в ефективності застосування омепразолу, пантопразолу, рабепразолу та лансопразолу у схемах ерадикації *Hp* із використанням кларитроміцину та амоксициліну.

Матеріали та методи

Нами проведений аналіз 273 результатів дихальних уреазних тестів із ¹³C-міченою сечовиною, які виконувались для підтвердження успішності проведеної антигелікобактеріальної фармакотерапії.

Список використаної літератури

1. Бабак М.О. Порівняльна ефективність потрібних схем антигелікобактеріальної терапії у хворих з виразкою дванадцятипалої кишки, асоційованою з резистентними штаммами *Helicobacter pylori* / М.О. Бабак, Г.Д. Фадєєнко // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - № 1 (7). - С. 39-41.
2. Бабак О.Я. Сравнительная оценка клинической эффективности рабепразола и других ингибиторов протонной помпы по результатам мета-анализа / О.Я. Бабак // Фарматека. - 2010. - № 7. - С. 11-16.

Дихальний уреазний тест із ¹³C-міченою сечовиною виконувався через 4 тижні після завершення ерадикації *Hp* [26]. Усі дослідження були виконані на інфрачервоному ізотопному аналізаторі IRIS (фірми Wagner, Німеччина).

Залежно від мети дослідження результати дихальних уреазних тестів із ¹³C-міченою сечовиною були розділені на групи. Група омепразолу складала 100 досліджень, пантопразолу – 66, лансопразолу – 53 та рабепразолу – 54. Середній вік групи омепразолу становив 47,8±3,7 років, пантопразолу – 45,9±4,1 років, лансопразолу – 46,4±2,9 років та рабепразолу – 48±3,9 років. За віком групи не відрізнялись між собою (p>0,05).

У схемах ерадикації *Hp* хворі приймали омепразол у дозі 0,02 г х 2 рази на день, пантопразол – 0,04 г х 2 рази на день, лансопразол – 0,03 г х 2 рази на день, рабепразол – 0,02 г х 2 рази на день.

Незалежно від того, який блокатор Н+/К+/АТФ-ази використовувався, усі пацієнти приймали кларитроміцин у дозі 0,5 г х 2 рази на день та амоксицилін 1,0 г х 2 рази на день. Тривалість ерадикації *Hp* становила 7 днів.

Результати дослідження

За результатами дихальних уреазних тестів із ¹³C-міченою сечовиною нами встановлено, що ефективність ерадикації *Hp* у групі омепразолу складала 86%, у групі пантопразолу – 81,8%, лансопразолу – 84,9% і рабепразолу – 83,3% (рисунок).

Нами не було встановлено вірогідних відмінностей (p>0,05) між досліджуваними групами омепразол-пантопразол, омепразол-лансопразол, омепразол-рабепразол, пантопразол-лансопразол, пантопразол-рабепразол, лансопразол-рабепразол щодо ефективності ерадикації *Hp*.

Висновки

За результатами дослідження омепразол, пантопразол, лансопразол і рабепразол у стандартних дозах при використанні їх у схемі ерадикації *Hp* в поєднанні з кларитроміцином та амоксициліном продемонстрували однакову ефективність.

Враховуючи викладене вище, під час проведення антигелікобактеріальної фармакотерапії, особливо у хворих із поліморбідною патологією, в якості блокатора Н+/К+/АТФ-ази доцільно використовувати пантопразол, оскільки цей препарат має найменшу взаємодію із цитохромом Р-450 і, відповідно, не впливає на метаболізм інших препаратів.

3. Белоусов Ю.В. *Helicobacter pylori* (Hр)-ассоциированные заболевания в свете Маастрихта-4 / Ю.В. Белоусов // Современная педиатрия. - 2012. - № 4. - С. 138-141.
4. Вдовиченко В.І. Динаміка резистентності штамів *Helicobacter pylori* до антибіотиків та ефективність лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки / В.І. Вдовиченко, А.Л. Демидова // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 4 (30). - С. 55-59.
5. Демьяненко Д.О. Эффективность и безопасность в лечении кислотозависимых заболеваний / Д.О. Демьяненко // Здоровье Украины. - 2008. - № 6. - С. 34-38.
6. Зак М.Ю. Динаміка серологічних та морфологічних показників атрофічного гастриту в результаті ерадикації *Helicobacter pylori* / М.Ю. Зак // Сучасна гастроентерологія. - 2013. - № 3 (71). - С. 53-57.
7. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными заболеваниями / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, Ю.Г. Кузнецко, С.В. Скопиченко. - К.: ООО «Тиса ЛТД», 2008. - 425 с.
8. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике / Т.Л. Лапина // Фарматека. - 2002. - № 9. - С. 11-16.
9. Маев И.В. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии I линии при использовании препаратов пантопразола и омепразола / И.В. Маев, Т.С. Оганесян, Ю.А. Кучерявый // Лечащий врач. - 2010. - № 2. - С. 93-95.
10. Палій І.Г. Деякі аспекти лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / І.Г. Палій, С.В. Заїка // Український терапевтичний журнал. - 2005. - № 4. - С. 71-75.
11. Палій І.Г. Порівняння впливу S-ізомеру пантопразолу ("Ультера"), омепразолу та лансопразолу за результатами добового гастроpH-моніторингу пацієнтів з пептичними ерозивно-виразковими захворюваннями шлунка та дванадцятипалої кишки / І.Г. Палій, С.В. Заїка, І.В. Чернова // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 5 (55). - С. 90-97.
12. Пасечников В.Д. Эрадикация *Helicobacter pylori* как мера профилактики развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка / В.Д. Пасечников, С.З. Чуков, О.А. Бакланова // Consillium Medicum. - 2010. - № 4. - С. 57-61.
13. Передерий В.Г. Новое в диагностике и лечении кислотозависимых заболеваний / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Здоровье Украины. - 2003. - № 65. - С. 69-72.
14. Радченко О.М. Континуум хелікобактерної інфекції: 25 років визнання та вивчення. Чи все вирішено? / О.М. Радченко // Здоров'я України. - 2011. - № 3. - С. 39-44.
15. Роль інноваційної форми пантопразолу в лікуванні хворих на НПЗП-гастропатію / І.Г. Палій, С.В. Заїка, С.П. Колісник, В.В. Вавринчук, І.О. Салабай // Сучасна гастроентерологія. - 2012. - № 1 (63). - С. 88-93.
16. Степанов Ю.М. Современные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии / Ю.М. Степанов, А.Н. Власова // Внутренняя медицина. - 2009. - № 4. - С. 52-56.
17. Сучасні вимоги до проведення ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та дванадцятипалої кишки / І.Г. Палій, В.В. Вавринчук, І.О. Салабай, С.В. Заїка // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 4 (54). - С. 111-119.
18. Тумарева С.Н. Сравнительная оценка эффекта различных ингибиторов протонной помпы (париет, некسيوم, омез, ланзап, контролок) в лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С.Н. Тумарева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2009. - № 6. - С. 17-23.
19. Тутберидзе Н.Т. Эффективность орнидазола в отношении *Helicobacter pylori*, выделенных у больных с рецидивирующей пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.Т. Тутберидзе // Український терапевтичний журнал. - 2004. - № 4. - С. 43-46.
20. Фадеенко Г.Д. Ингибиторы протонной помпы: критерии выбора / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - № 4 (14). - С. 74-76.
21. Фадеенко Г.Д. Инфекция *Helicobacter pylori*. Принципы современного лечения / Г.Д. Фадеенко // Журнал АМН України. - 1998. - Т. 4, № 3. - С. 495-507.
22. Фадеенко Г.Д. Резистентность *Helicobacter pylori* к антихеликобактерной терапии: причины возникновения и возможные пути решения проблемы / Г.Д. Фадеенко // Гастроентерологія. - 2000. - № 31. - С. 288-293.
23. Фадеенко Г.Д. Де-нол переборює резистентність *Helicobacter pylori* до антибактеріальних препаратів / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. - 2000. - № 1. - С. 31-33.
24. Chey W.D, Wong B.C. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection / W.D. Chey, B.C. Wong // American Journal of Gastroenterology. - 2007. - № 102. - P. 1808-1825.
25. In vitro activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of *Helicobacter pylori* / A.G. McNicholl, P.M. Linares, O.P. Nyssen et al. // Medscape. - 2012. - Vol. 86, № 7. - P. 245-253.
26. Malferteiner P. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report / P. Malferteiner, F. Megraud, C.A. O'Morain C. // Gut. - 2012. - № 6. - P. 646-664.
27. Manuel R. Amiera. Interaction of *Helicobacter pylori* infection host / Manuel R. Amiera, El-Omar // Clinical Gastroenterology and Hepatology. - 2008. - № 2. - P. 91-108.
28. Mearin F. Potent acid inhibition: summary of the evidence and clinical application / F. Mearin, J. Ponce // Drugs. - 2005. - № 65 (1). - P. 113-126.
29. Meta-Analysis: High-Dose Proton Pump Inhibitors Vs. Standard Dose In Triple Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication / A. Villoria, P. Garcia, X. Calvet, J.P. Gisbert, M. Vergara // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. - 2008. - № 28 (7). - P. 868-877.
30. Sharara A.I. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication / A.I. Sharara // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 21, № 3. - P. 863-870.

EFFICIENCY OF DIFFERENT PROTON PUMP INHIBITORS IN ERADICATION OF H. PYLORI

I. Paliy, S. Zaika, A. Piddubetska

Summary

The aim of study was to study the differences in action of pantoprazole, rabeprazole and lansoprazole in eradication of H.p. with clarithromycin and amoxicillin. The study based on 273 results of respiratory urease tests, which were carried out to monitor the effectiveness of eradication of Hp. Thus, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and rabeprazole in standard doses are equally effective for eradication H.p. when used in combination with amoxicillin and clarithromycin.

Keywords: urea breath test, eradication of *Helicobacter pylori*, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole, lansoprazole.