

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-54-58>

Оценка эффективности К-КБК вонопрозана в комплексе эрадикационной терапии у больных с хроническими *Hp*-ассоциированными гастритами

Каримов М. М.¹, Рустамова М. Т.², Собирова Г. Н.², Зуфаров П. С.², Хайруллаева С. С.²

¹ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», (ул. Хуршида, 4, г. Ташкент, Узбекистан)

² Ташкентская медицинская академия, (Фараби, 2, г. Ташкент, 100109, Узбекистан)

Для цитирования: Каримов М. М., Рустамова М. Т., Собирова Г. Н., Зуфаров П. С., Хайруллаева С. С. Оценка эффективности К-КБК вонопрозана в комплексе эрадикационной терапии у больных с хроническими *Hp*-ассоциированными гастритами. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 54–58. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-54-58

✉ Для переписки:

Рустамова

Мамлакат

Тулябаевна

mamlakatrustamova

2018@mail.ru

Каримов Мирвосит Мирвасикович, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии

Рустамова Мамлакат Тулябаевна, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней No 1, д.м.н., профессор

Собирова Гузал Наимовна, д.м.н., профессор кафедры реабилитологии, народной медицины и физической культуры

Зуфаров Пулат Саатович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии

Хайруллаева Санам Сагдуллаевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней No 1

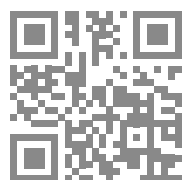
Резюме

В статье представлены данные о результатах сравнительного изучения клинической и антихеликобактерной эффективности двух схем эрадикационной терапии у 60 больных с *HP*-ассоциированными хроническими гастритами.

Основная группа больных принимали эрадикационную терапию, состоящую из вонопрозана, амоксицилина, кларитромицина и висмута трикалия децитарата в течение 10 дней. Второй группе больных с хроническими гастритами на фоне аналогичной терапии в качестве антисекреторного препарата использовали эзомепразол.

Результаты исследования показали, что в первой группе больных динамика кислотосупрессии под воздействием вонопрозана была достоверно выше по сравнению с эзомепразолом. Также в основной группе больных показатель эрадикации *HP* инфекции составил 93%, тогда как, в группе пациентов, принимавших эзомепразол, данный показатель был равен 80%.

EDN: CUKYAS



Ключевые слова: вонопрозан, калий-конкурентный блокатор кислоты, *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, эрадикация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of the effectiveness of vonoprazan C–CBK in the complex of eradication therapy in patients with chronic *Hp*-associated gastritis

M. M. Karimov¹, M. T. Rustamova², G. N. Sobirova², P. S. Zufarov², S. S. Khairullaeva²

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, (4, st. Khurshida, 4, Tashkent, Uzbekistan)

² Tashkent Medical Academy, (2, Farabi, Tashkent, 100109, Uzbekistan)

For citation: Karimov M. M., Rustamova M. T., Sobirova G. N., Zufarov P. S., Khairullaeva S. S. Assessment of the effectiveness of vonoprazan C–CBK in the complex of eradication therapy in patients with chronic *Hp*-associated gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 54–58. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-54-58

✉ Corresponding author:

Mamlakat T.

Rustamova

mamlakatrustamova

2018@mail.ru

Mirvosit M. Karimov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology

Mamlakat T. Rustamova, Professor of the Department of Propaedeutics of internal diseases No. 1, Doctor of Medical Sciences, professor; ORCID: 0000–0002–2363–5215

Guzal N. Sobirova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Rehabilitology, Traditional Medicine and Physical Culture

Pulat S. Zufarov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology

Sanam S. Khairullaeva, candidate of medical sciences (PhD), assistant of the department of Propaedeutics of internal diseases No. 1

Summary

The article presents data on the results of a comparative study of the clinical and antihelicobacteric efficacy of two schemes of eradication therapy in 60 patients with HP-associated chronic gastritis.

The main group of patients received eradication therapy consisting of vonoprazane, amoxicillin, clarithromycin and bismuth tricalcium decitrate for 10 days. In the second group of patients with chronic gastritis, esomeprazole was used as an antisecretory drug against the background of similar therapy.

The results of the study showed that in the first group of patients, the dynamics of acid suppression under the influence of vonoprazane was significantly higher compared to esomeprazole. Also, in the main group of patients, the rate of eradication of HP infection was 93%, whereas in the group of patients taking esomeprazole, this indicator was 80%.

Keywords: vonoprazan, potassium-competitive acid blocker, *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, eradication

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Эволюция Маастрихтских соглашений начиная 1996 г. и его пересмотрами в 2000 г. («Маастрихт II»), 2005 г. («Маастрихт III») и 2010 г. («Маастрихт IV») 2015 г («Маастрихт V») определили основные принципы диагностики и лечения НР ассоциированных заболеваний на два десятилетия и оказали существенное влияние на клиническую гастроэнтерологию [1, 2, 3]. Они были основаны на использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП), амоксицилина, кларитромицина и имидазолов. Хотя указанная схема лечения показывала хорошие результаты по эрадикации НР, в последующем эффективность данного вида терапии стала снижаться вследствие формирования резистентности к используемым антибактериальным препаратам. Эта проблема частично решалась использованием ИПП новых генераций в удвоенных дозах, присоединением к схеме лечения препаратов висмута, удлинением длительности лечения с 7 до 10–14 дней, применением дополнительных схем лечения второй и третьей линии, а также возможным применением пре/пробиотиков [4, 5]. Несмотря на частичное решение проблемы антибиотикорезистентности, полностью решить данную проблему к сегодняшнему дню не удастся. В опубликованных в 2022 году протоколах Маастрихт VI впервые сформулировано заключение об эффективности нового класса антисекреторных средств – блокаторов калиевых каналов (P-CAB) [6]. Указано, что блокаторы калиевых каналов в комбинированной терапии превосходят традиционные ИПП или не уступают им в тройной терапии первой и второй линий, имеют преимущество у пациентов с инфекцией, устойчивой к антибиотикам (согласованность 100%, доказательность B2). Вонопризан – первый зарегистрированный калий – конкурентный блокатор кислоты (К-КБК). Как и ИПП, К-КБК блокируют конечную стадию кислотообразования париетальной клетки – H^+ , K^+ -АТФазу. Однако в отличие от ИПП, которые реализуют свой кислотосупрессивный эффект за

счет ковалентного связывания с цистеиновыми группами H^+ , K^+ -АТФазы, К-КБК конкурентно взаимодействуют с ионным K^+ -связывающим доменом H^+ , K^+ -АТФазы. Все К-КБК являются кислотостойкими, липофильными, слабыми основаниями с высокими показателями константы ионизации (рКа), варьирующими в зависимости от препарата от 5,6 до 9,06. Это обеспечивает очень высокую аккумуляцию действующего вещества в секреторных канальцах париетальной клетки. Все описанные свойства позволяют К-КБК оказывать более длительный и быстрый антисекреторный эффект [7]. Вонопризан с 2020 года включён в анатомо-терапевтическо-химическую классификация (АТХ), в группу «A02BC ИПП», и ему присвоен код A02BC08, а двум комбинациям вонопризана с антимикробными средствами включены в группу «A0BD Комбинации препаратов для эрадикации *Helicobacter pylori*». Во время проведенных в Японии исследований было установлено, что в рамках тройной эрадикационной терапии первой линии вонопризан обеспечивает лучшую частоту эрадикации НР (около 98%) чем лансопризол (примерно 76%) у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [8]. Аналогично, вонопризан продемонстрировал лучшую частоту эрадикации в комплексе с теми же антибиотиками в рамках терапии второй линии [9]. Это объясняется тем, что вонопризан может поддерживать рН желудка в районе нейтральных значений дольше, чем ИПП, которые не могут обеспечивать такую кислотность в течение суток вне зависимости от дозы и частоты приёма [10, 11].

С целью оценки антисекреторной и антихеликобактерной эффективности было проведено сравнительное исследование с двумя параллельными группами больных с верифицированным диагнозом хронический НР-ассоциированный гастрит на основе антисекреторных препаратов групп ИПП и К-КБК.

Материал и методы

Обследованы 60 больных с верифицированным диагнозом хронический НР-ассоциированный гастрит (32 мужчин и 28 женщин, средний возраст 34,

5+4,3 года). Диагноз верифицировали на основании эзофагогастродуоденофиброскопии (ЭГДФС) с прицельной биопсией. На биоптатах проводили

диагностику НР – инфекции быстрым уреазным тестом (AMA RUT Pro). Степень атрофии слизистой оболочки желудка оценивали определением пепсиногенов I и II. При этом хронический неатрофический гастрит был выявлен у 48% больных и хронический атрофический гастрит у 52% больных. Кислотообразующую функцию желудка изучали трансэндоскопической, топографической рН-метрией (АГМ-03). Больные были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, особенностям течения хронического гастрита. Основная группа больных (30 человек) принимали следующую схему эрадикационной терапии: вонопрозан (вониза Hilton Pharma (Pvt.) Ltd) по 20 мг 2 раза в день, амоксициллин по 1,0 гр 2 раза в день, кларитромицин по 500 мг 2 раза в день и висмута

трикалия децитрат по 120 мг 4 раза в день в течение 10 дней. Контрольная группа получала также получала эрадикационную терапию на основе эзомепразола 40 мг 2 раза в день, амоксициллина по 1,0 гр. 2 раза в день, кларитромицина по 500 мг 2 раза в день и висмута трикалия децитрат по 120 мг 4 раза в день в течение 10 дней. Контроль эрадикации НР проводили через 4 недели после окончания курса терапии неинвазивным, дыхательным C^{14} уреазным тестом (HUBT-20P, Headway). Все данные, полученные в исследовании, заносились в отдельные таблицы Excell. Динамическое сравнение проводилось с использованием парного критерия Стьюдента Т тест. Межгрупповое сравнение показателей проводилось с использованием непарного критерия Стьюдента.

Полученные результаты и их обсуждение

Изучение жалоб больных показало, что клиника болевой симптоматики у больных складывалась из «голодных», «поздних» и «ночных» болей. Совокупность данной симптоматики, отмечалась практически у всех обследованных больных как основной, так и контрольной группы. Диспепсическая симптоматика у больных проявлялась такими симптомами, как тошнота, рвота и снижение аппетита.

Проведенная топографическая, трансэндоскопическая рН-метрия больных определила состояние гиперацидности желудочного сока (таблица 1). Это выражалось в снижении показателя рН в зоне активного кислотообразования (передняя и задняя стенка тела желудка и «озерцо» ниже 2,0). Выявленная картина свидетельствовала о наличии суб- и декомпенсированных нарушений процесса нейтрализации соляной кислоты в желудочном соке. При этом ощелачивающую функцию антрального отдела считали сохраненной при $pH > 5$ в средней трети антрального отдела.

Исследование НР-инфекции непрямым, дыхательным тестом в выдыхаемом воздухе показало, что у 100% больных данный тест был положительным (таблица 2).

Анализ данных по изучению динамики течения показал, что в результате применения терапии отмечалось купирование наблюдаемых симптомов в течение первой недели лечения. Вместе с тем, было отмечено, что скорость купирования абдоминально-болевой и диспепсической симптоматики в основной группе больных, принимавших вонопрозан была достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями пациентов контрольной группы, принимавших эзомепразол.

Контрольные исследования рН-метрических показателей желудочного сока в динамике мы проводили через 1 неделю после начала лечения во время повторной процедуры ЭГДС. В указанные сроки были достигнуты достоверные сдвиги средних значений рН желудочного сока. Это выражалось прежде всего повышением показателя рН в зоне активного кислотообразования

(«озерцо», свод желудка, передняя и задняя стенки тела желудка) до оптимальных значений (в среднем 4, 0). В основной группе больных, принимавших препарат вонопрозан повышение показателей рН в активной зоне кистотопродукции, таких как «озерцо», свод, передняя и задняя стенки тела желудка, было достоверно выше по сравнению с группой контрольных больных, принимавших эзомепразол.

Результаты рН-метрии зон активной кислотонейтрализации после курса лечения также показали достоверные различия. В данной зоне (большая и малая кривизна антрального отдела, передняя стенка луковицы двенадцатиперстной кишки) оптимальным считается значение рН выше 5, 0. Также активность кислотонейтрализации определяется разницей между средними показателями зон активного кислотообразования и зон кислотонейтрализации. В группе больных, принимавших вонопрозан показатели в антральном отделе были выше 5, а в луковице двенадцатиперстной кишки выше 6, 0, что являются оптимальными показателями для процессов кислотонейтрализации.

Исследования по оценке эффективности эрадикационной схемы лечения, которые проводили через 4 недели после курса эрадикационной терапии также показали достоверные различия. Показатель эрадикации в группе больных, принимавших вонопрозан составил 93% (28 больных), тогда как в группе пациентов, принимавших эзомепразол положительный результат был получен у 25 больных (80%) (рисунок 1).

Как известно, основной группой препаратов при лечении данной патологии являются антисекреторные средства, в частности ИПП, которые применяются для уменьшения продукции соляной кислоты париетальными клетками желудка путем блокады Na^+ и K^+ каналцев в течение 18 часов. Однако, основной проблемой всех ИПП во-первых является то, что они пролекарства, и их активации происходит только после их метаболизма в системе цитохром Р 450 в гепатоцитах, с различной скоростью в зависимости от полиморфизма гена CYP2C19. Другой проблемой

Таблица 1. Скорость купирования абдоминально-болевого и диспепсических симптомов у больных в динамике лечения

Примечание: * разница между группами больных достоверна ($P < 0,05$)

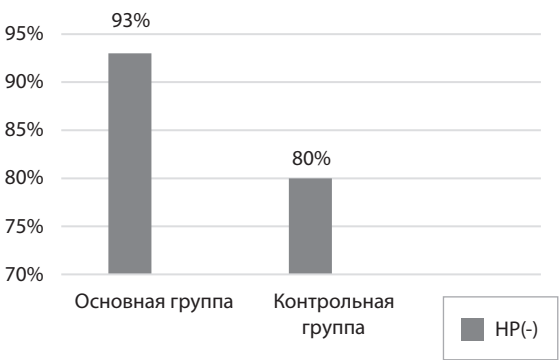
Симптоматика	Основная группа	Контрольная группа
Боль	2, 0+ 0, 2	3,6+0,2*
Тошнота	1, 8+ 0, 3	2,8+0,3*
Рвота	1, 7+ 0, 3	2,8+0,3*
Изжога	1, 5+ 0, 4	1,8+0,3

Таблица 2. Динамика pH-метрических показателей больных до и после лечения

Примечание: * разница достоверна между основными и контрольными группами ($P < 0,05$).

Локализация точек измерения	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
«Озерцо»	0,21+0,04	5,1+0,05*	0,24+0,05	4,09+0,13*
Свод желудка	1,3+0,07	4,9+0,06*	1,2+0,03	3,6+0,08*
Тело желудка, задняя стенка	1,0+0,03	5,0+0,03*	1,0+0,08	4,1+0,04*
Тело желудка, передняя стенка	0,77+0,05	5,42+0,06*	0,73+0,07	4,3+0,04*
Антральный отдел, малая кривизна	4,2+0,07	5,6+0,03*	4,6+0,07	4,2+0,05*
Антральный отдел, большая кривизна	4,3+0,05	5,6+0,03*	4,4+0,06	4,2+0,04*
Луковица ДПК, передняя стенка	5,8+0,07	6,7+0,03*	6,0+0,4	4,9+0,04*

Рисунок 1. Показатели эффективности эрадикационной терапии по результатам C^{14} дыхательного теста



ИПП является их относительно короткий период полувыведения, вследствие которого не всегда удается обеспечивать в желудке оптимальный уровень pH, вследствие чего фармакодинамический эффект используемых антибактериальных препаратов полностью не реализуется.

Блокатор К-ККБ вонопрозан – новый инновационный препарат, обладающий критическими преимуществами: его антисекреторная активность значительно выше, чем у классических ингибиторов протонной помпы, а его метаболизм

не зависит от полиморфизма CYP2C19, что значительно повышает профиль безопасности. Вонопрозан обеспечивает более глубокое и длительное подавление желудочной кислоты, чем традиционные ИПП.

Проведенное нами исследование по оценке антисекреторной и эрадикационной эффективности блокатора К-ККБ вонопрозана показало более высокую, по сравнению с ИПП, клиническую эффективность при проведении антихеликобактерной терапии.

Выводы

1. При использовании вонопрозана в комплексе эрадикационной терапии больных с НР-ассоциированными хроническими гастритами наблюдалось более высокая скорость купирования абдоминально-болевого и диспепсических симптомов.
2. Препарат вонопрозан показал более высокую антисекреторную активность у больных НР-ассоциированными хроническими гастритами по сравнению с эзомепразолом, выражающуюся

достоверным повышением показателей pH в зоне активной кислотопродукции, так и в нормализации процессов кислотонейтрализации в желудке.

3. Эрадикационная терапия больных с НР-ассоциированными хроническими гастритами с использованием антисекреторного препарата – вонопрозана показал близкую к показателю эрадикации 95%, что согласно VI Маастрихтским протоколам оценивается как отличный результат.

Литература | References

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Bazzoli F., El-Omar E., Graham D., Hunt R., Rokkas T., Vakil N., Kuipers E.J. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772–81. doi: 10.1136/gut.2006.101634.
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M.; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
3. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
4. Graham D.Y., Dore M.P. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 Jun;14(6):577–85. doi: 10.1080/14787210.2016.1178065.
5. Karimov M.M., Sobirova G.N., Abdullaeva U.K., Aslonova I.Z., Tulyaganova F.M. Serological Diagnostics Of Atrophy Of The Gastric Mucosa. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*. 2020;2(12), 118–124. doi: 10.37547/TAJMSPR/Volume02Issue12-19.
6. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas Th. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8; gutjnl-2022-327745.
7. Iwakiri K., Sakurai Y., Shiino M. et al. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017 Jun;10(6):439–451. doi: 10.1177/1756283X17705329.
8. Mori H., Suzuki H. Role of Acid Suppression in Acid-related Diseases: Proton Pump Inhibitor and Potassium-competitive Acid Blocker. *J. Neurogastroenterol Motil*. 2019 Jan 31; 25(1):6–14. doi: 10.5056/jnm18139.
9. Akazawa Y., Fukuda D., Fukuda Y. Vonoprazan-based therapy for *Helicobacter pylori* eradication: experience and clinical evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(6):845–852. doi: 10.1177/1756283X16668093.
10. Murakami K., Sakurai Y., Shiino M., Funao N., Nishimura A., Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut*. 2016; 65(9):1439–1446. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311304.
11. Suzuki S., Gotoda T., Kusano C., Iwatsuka K., Moriyama M. The Efficacy and Tolerability of a Triple Therapy Containing a Potassium-Competitive Acid Blocker Compared With a 7-Day PPIBased Low-Dose Clarithromycin Triple Therapy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(7):949–956. doi: 10.1038/ajg.2016.182.