

ІНФЕКЦІЯ *HELICOBACTER PYLORI* І КИСЛОТОЗАЛЕЖНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНИХ СТАНІВ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ І ТАКТИКА ВЕДЕННЯ*

О.В. Колеснікова

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Резюме

В оглядовій статті наведено дані щодо участі інфекції *Helicobacter pylori* в ініціації та прогресуванні змін метаболічного статусу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), інсулінорезистентністю, ожирінням, серцево-судинними захворюваннями. Доведено внесок інфекції *H. pylori* в збільшення частоти інфарктів міокарда та інсультів у пацієнтів із ЦД2. Обґрунтовано тривалість застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) за наявності *H. pylori* при метаболічно-асоційованих станах, а також їх вплив на мікробіоту стравоходу і шлунка. Обґрунтовано доцільність застосування езомепразолу (Езонекса) у пацієнтів із метаболічно-асоційованими станами на підставі особливостей фармакокінетики, фармакодинаміки, а також клінічної ефективності та безпечності. Особливістю метаболізму езомепразолу є феномен стереоселективності, що забезпечує кращий контроль над секрецією, а також тривалішу дію в пацієнтів, котрі швидко метаболізують ІПП. Для поліпшення результатів лікування пацієнтів із метаболічно-асоційованими станами виправдане призначення пробіотики «Лактіале».

Ключові слова

Інфекція *H. pylori*, кислотозалежні захворювання, метаболічно-асоційовані стани, езомепразол, пробіотики.

За останні 20 років проведено велику кількість досліджень, які показують, що інфекція *Helicobacter pylori* (HP) є не тільки причиною розвитку гастродуоденальної патології, у тому числі і кислотозалежних захворювань, а також може бути пов'язана з ураженням інших органів і систем, зокрема, обговорюється вплив цього мікроорганізму на розвиток і перебіг метаболічно-асоційованих станів, таких як дисліпідемія, ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) тощо [7, 9].

Є дані про те, що хронічна інфекція HP, набута змолоду, збільшує ризик виникнення ІХС, а ризик розвитку ускладнень ІХС на тлі інфекції HP збільшується в декілька разів незалежно від інших тригерних факторів. Продемонстровано збільшення частоти визначення інфекції HP в 1,3 раза у хворих на ЦД2, ніж без нього. Інфекція HP активує як локальну, так і системну запальну відповідь, може розглядатися як можливий додатко-

вий фактор ризику та нестабільного перебігу ІХС і ЦД2 [20].

З клінічних позицій актуальним залишається сполученість HP-асоційованих захворювань і метаболічних порушень, тому що в патогенезі їх розвитку не останню роль відіграє порушення мікробіоценозу кишківника [4, 13].

Підтвердженням цього є факт, що частота дисбіозу кишківника у хворих із вищевказаними захворюваннями вкрай висока. Так, при HP-асоційованій виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (ДПК) порушення кишкової мікрофлори виявляються в 100% пацієнтів, при хронічному гастродуоденіті, асоційованому з HP — у 80-100% пацієнтів [6, 23]. Розвиток синдрому інсулінорезистентності (ІР) і пов'язаних із ним дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, ЦД2 тощо також супроводжується зміною кишкової мікробіоти. У розвитку ІР має значення співвідношення профілю бактерій *Firmicutes/Bacteroides*. Так, у осіб з надмірною вагою/ожирінням відзначається зниження чисельності популяції *Bacteroides* на

*Публікується з дозволу ПрАТ «Фармак» (із незначними скороченнями)

© О.В. Колеснікова

тлі збільшення популяції *Firmicutes* [1]. Під впливом бактероїдів, лактобацил, біфідобактерій здійснюється метаболізм холестерину з утворенням копростанону, копростанолу, холестенону, отже, при зниженні представництва цих мікроорганізмів у товстій кишці, тобто при розвитку дисбіозу кишківника, порушується метаболізм холестерину та ліпідів, що є однією з ознак синдрому IP.

Загалом патогенетичні механізми розвитку порушень серцево-судинної системи при хронічному персистуванні HP остаточно невідомі. Передбачається, що в основі розвитку метаболічних змін лежить підвищення рівня фібриногену та гомоцистеїну, зниження ЛПВЩ, а також, можливо, перехресні імунологічні реакції на білки людини і бактерій, автоімунні реакції з агресією проти ендотелію. Показано, що компоненти атеросклеротичних бляшок реагують з анти-VasA і анти-CagA антитілами, а анти-CagA антитіла безпосередньо взаємодіють із деякими білками судинної стінки [12].

Дуже часто серцево-судинні захворювання та метаболічні порушення йдуть «пліч-о-пліч», тому не можна залишити без уваги порушення ліпідного обміну при метаболічних змінах. У низці досліджень вивчався вплив інфекції HP на стан ліпідного спектра, результати яких показують, що в пацієнтів, інфікованих HP, виявляються достовірно більш високі рівні тригліцеридів і ЛПНЩ. Отримані дані підтверджують гіпотезу про вплив хронічної інфекції на формування атерогенної дисліпідемії як фактора ризику атеросклерозу [12].

Таким чином, хронічна інфекція HP здатна змінювати ліпідний профіль у атерогенному напрямку за допомогою впливу прозапальних цитокінів, таких як IL-1 і IL-6, ІНФ- α , TNF- α , у свою чергу останні — впливають на ліпідний метаболізм різними шляхами, що включає активацію липопротеїн-ліпази жирової тканини та стимуляцію синтезу вільних жирних кислот у печінці.

Вплив ерадикації інфекції HP на розвиток дисліпідемії залишається предметом дискусій. У дослідженні Adachi K. і співавт. брали участь 774 пацієнти (середній вік 52,6 року). Результати дослідження показали, що зміна рівня ліпідів в сироватці після успішної ерадикації інфекції *H. pylori* чинить інгібіторний вплив на прогресування атеросклерозу і початок серцево-судинних захворювань [3].

Досить велика кількість робіт присвячена вивченню можливих взаємозв'язків між інфекцією HP і ЦД2. У низці досліджень встановлено, що рівень інфікування HP вірогідно вищий у хворих на ЦД2 порівняно з пацієнтами без ЦД2 [9, 20]. Однак існує ряд досліджень, в яких не виявлено достовірного зв'язку між інфікуванням HP і ЦД2 [28].

Наші власні дані підтверджують участь інфекції HP у пацієнтів із ЦД2 у формуванні прогнозу розвитку кардіоваскулярних ускладнень і внесок інфекції HP у збільшення частоти виникнення інфарктів міокарда та інсультів у пацієнтів із ЦД2 [16].

Таким чином, є підстави припускати, що проведення антихелікобактерної терапії може знижувати ризик виникнення метаболічно-асоційованих захворювань, таких як ІХС, дисліпідемія, ЦД2 і прояви метаболічного синдрому, а з іншого боку, наявність ЦД2 зменшує ефективності ерадикації мікроорганізму.

Схему патогенетичних механізмів, що визначають роль інфекції HP у розвитку синдрому IP, можна представити таким чином (рис.).

На підставі викладеного вище можна висунути гіпотезу про участь інфекції HP в патогенезі метаболічно-асоційованих захворювань.

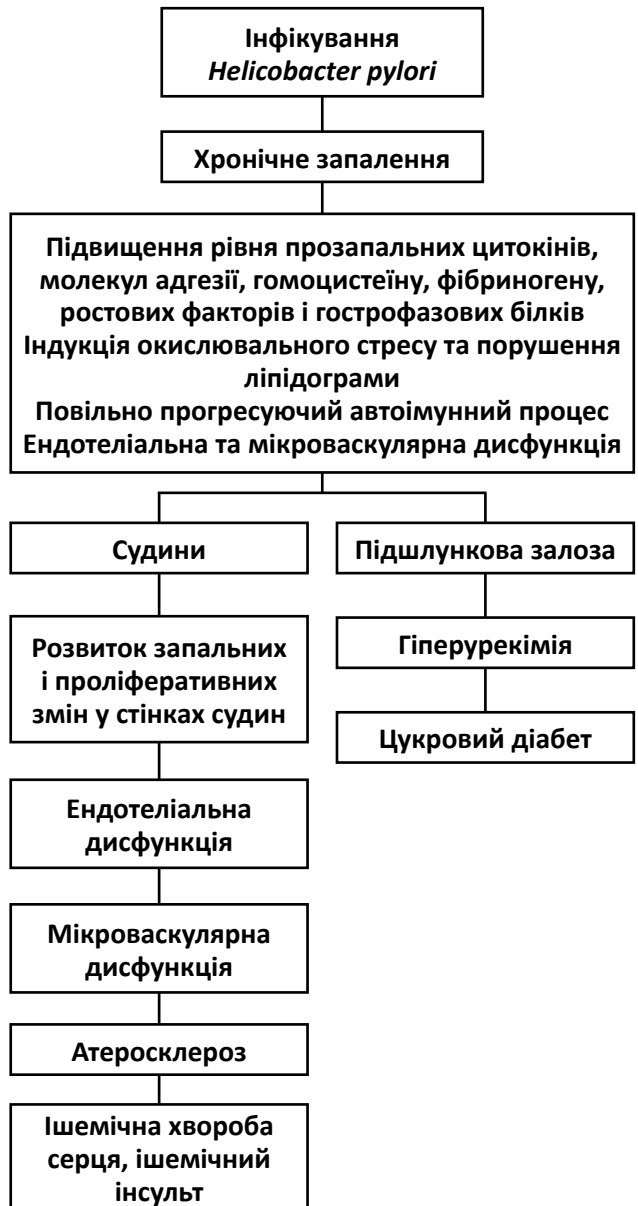


Рис. Роль інфекції *Helicobacter pylori* в розвитку метаболічно-асоційованих станів

Пацієнти із синдромом ІР порівняно з тими, хто не має цього прояву, схильні до більш частого розвитку захворювань верхніх відділів травного тракту, які пов'язані зі шкідливою дією соляної кислоти і пепсину на слизову оболонку стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), тобто кислотозалежних захворювань. Причому в 72% випадків у них розвиваються захворювання стравоходу — гастроезофагіальна рефлексна хвороба (ГЕРХ), в основному ендоскопічно негативна, з частими позастравохідними проявами. Крім того, пептичні виразки шлунка та ДПК, асоційовані та не асоційовані з НР, симптоматичні ендокринні виразки (синдром Золлінгера — Еллісона, виразки при гіперпаратиреозі), функціональна диспепсія, а також гастропатії та дуоденопатії, зумовлені прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП-гастропатії) у пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями, залишаються частою причиною їх звернення по медичну допомогу.

Терапія ІПП: яка її тривалість у контексті наявності НР? Відомо, що інгібітори протонної помпи (ІПП) є необхідним компонентом ерадикаційної терапії поряд з антибактеріальними препаратами. Включення ІПП у схеми ерадикації пояснюється не тільки підвищенням рН у шлунку, але й синергізмом ІПП з антибактеріальними препаратами [10, 18].

Рішення про тривалість терапії ІПП не тільки при кислотозалежних захворюваннях, а також при проведенні ерадикаційної терапії НР слід приймати на підставі наявних клінічних рекомендацій та протоколів лікування цих захворювань з урахуванням віку пацієнта, його індивідуальних особливостей (у т.ч. супутніх захворювань), динаміки перебігу захворювання та наявності ускладнень. Хворим із кислотозалежними захворюваннями, насамперед із ГЕРХ, які тривалий час отримують ІПП, показано тестування на наявність інфекції НР і проведення, у разі її наявності, подальшої ерадикаційної терапії, що дозволяє попередити прогресування атрофічних змін слизової оболонки тіла шлунка.

Особливий клінічний інтерес становлять НР-позитивні пацієнти, які тривалий час отримують ІПП. Як правило, це пацієнти з ГЕРХ. У консенсусі «Маастрихт V» сформульовано положення, згідно з яким тривала терапія ІПП змінює топографію НР-асоційованого гастриту, тоді як ерадикація сприяє лікуванню гастриту в таких пацієнтів (рівень доказовості низький, ступінь рекомендації сильний) [18].

До сих пір немає єдиного визначення, яка терапія ІПП може вважатися тривалою (англ. «long-term proton pump inhibitor use») [5]. Як в окремих клінічних дослідженнях, так і в систематичних оглядах і метааналізах розглядаються різні тер-

міни тривалої терапії ІПП кислотозалежних захворювань (6 міс. і більше, 1 рік і більше, більше ніж 3 роки, понад 5 років, до 11, до 12 і до 15 років) [5]. Експерти відзначили, що поняття тривалої терапії ІПП слід визначати через поняття обґрунтованої за тривалістю терапії. Тривалість лікування визначається показаннями до призначення ІПП. Вибір тривалості такого лікування насамперед спрямований на лікування загострення захворювання та досягнення клініко-ендоскопічної ремісії. Так, при ГЕРХ основний курс терапії ІПП, згідно з клінічними рекомендаціями, має обґрунтовану тривалість 4-8 тижнів [2, 18]. При завершенні лікування загострення вирішується питання про необхідність курсу ІПП для підтримки клінічної, ендоскопічної або морфологічної ремісії захворювання. Підтримуюча терапія ІПП при ГЕРХ має обґрунтовану тривалість 6-12 міс. або більше в конкретних клінічних ситуаціях.

Тривалість застосування ІПП при кислотозалежних захворюваннях (виразкова хвороба та симптоматична гастродуоденальна виразка, ГЕРХ, функціональна диспепсія) встановлюють індивідуально, вона залежить від віку хворого, динаміки перебігу захворювання, його форми, наявності ускладнень та визначається відповідними клінічними рекомендаціями [10, 18]. У тому випадку, якщо ерадикація НР необхідна хворому за іншими показаннями (функціональна диспепсія, виразкова хвороба шлунка та ДПК, хронічний хелікобактерний гастрит, а також інші захворювання, асоційовані з НР), супутня ГЕРХ не є протипоказанням до її проведення. Важливо враховувати, що хворим із кислотозалежними захворюваннями, насамперед із ГЕРХ, які тривалий час отримують ІПП, показані тестування на наявність інфекції НР і в разі її виявлення проведення ерадикаційної терапії, що дозволяє попередити прогресування атрофічних змін слизової оболонки тіла шлунка.

Вибір конкретного препарату з групи ІПП здійснюють відповідно до інструкції із застосування з урахуванням часу початку терапії, вираженості та тривалості антисекреторного ефекту, особливостей впливу на систему цитохрому Р450, наявного генетичного поліморфізму СYP2С19, можливих лікарських взаємодій.

Вплив ІПП на мікробіоту стравоходу і шлунка. Останніми роками все більше в доступній літературі з'являється публікацій про вплив препаратів, що знижують кислотність органів шлунково-кишкового тракту, на мікробіоту людини, однак вони неоднозначні та суперечливі, що потребує проведення подальших досліджень. Проте в категорії пацієнтів із ГЕРХ, які найбільш тривалий час отримують терапію ІПП, продемонстровано відмінність мікробіоти дистальної частини стравоходу порівняно зі здоровими особами.

У них переважали бактерії сімейства *Neisseria*, *Veilonella*, *Fusobacterium*. При цьому відзначено переважання в здоровій слизовій *Firmicutes*, найчастіше виявленими представниками яких були бактерії сімейства *Streptococcus*. За наявності езофагіту домінували грамнегативні штами — анаероби/мікроаерофіли роду *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Spirachaete* [13].

У дослідженні Amir I.I. та співавт. проведення антисекреторної терапії ІПП протягом 8 тижнів сприяло достовірному збільшенню в дистальному відділі стравоходу кількості бактерій сімейства *Lachnospiraceae* і некласифікованих клостридіальних сімейств [4]. Вміст бактерій сімейства *Methylobacteriaceae* після терапії ІПП значно зменшується, що може свідчити як про здатність ІПП впливати на запалення, так і про те, що бактерії трапляються тільки в слизовій стравоходу, що зазнає змін.

Секвенування 16 SPHK дозволило отримати дані і про склад мікробіоти шлунка. Так, основними типами, які входять до складу мікробіоти шлунка здорового індивідуума, є *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* і *Actinobacteria* з переважанням сімейства *Streptococcus*. Незважаючи на збільшення знань про склад мікробіоти шлунка, її точний склад залишається не до кінця відомим, а також її зв'язок з інфекцією НР, імовірно, є патогенетичним.

Показано, що застосування ІПП змінює склад мікробіоти шлунка, підвищуючи рН більше ніж 4,0. Імовірно, це призводить до подальшого швидкого розмноження *Lactobacillus spp.* і *Streptococcus spp.* а також інших анаеробів.

Результати досліджень показують, що до і після застосування ІПП мікробні популяції шлунка є різними. Чисельність бактерій сімейства *Moraxellaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Methylobacteriaceae* істотно зменшується, тоді як кількість бактерій сімейства *Erysipelotrichaceae* і некласифікованого сімейства *Clostridiales*, збільшується [18].

Вибір препаратів при метаболічно-асоційованих захворюваннях. Вибір ІПП як за кислотозалежних захворюваннях, так і при наявності інфекції НР у пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями базується на доказових даних, які визначають особливості фармакокінетики, фармакодинаміки, а також клінічну ефективність і безпеку [24].

У низці відомих ІПП молекула езомепразолу посідає гідне місце з огляду на її терапевтичну ефективність.

Фармакокінетичні особливості езомепразолу. За літературними даними, езомепразол, порівняно з ІПП-рацематами, має деякі фармакокінетичні особливості [24]. У рамках феномену стереоселективності метаболізм езомепразолу

печінковим ферментом цитохромом P450 (CYP), зокрема його ізоформами CYP3A4 і переважно CYP2C19 (S-мефенітоїн гідроксилаза), відбувається в 3 рази повільніше, ніж метаболізм його рацемату (омепразолу). При цьому відбувається збільшення площі під кривою «концентрація в плазмі — час» (AUC), що визначає більш високу біодоступність езомепразолу, тобто більшу кількість ізомерів у кровотоці досягає парієтальних клітин. Це дозволило припустити, що езомепразол має здатність більш потужно пригнічувати шлункову секрецію [22].

Досягнення молекулярної генетики дозволили відповісти на низку питань, серед них, чому одна і та ж молекула чинить виражену терапевтичну дію в одних індивідуумів і стає неефективною в інших. Стало зрозуміло, що генетичні варіанти основних ферментів, що беруть участь у метаболізмі ліків (CYP2D6, CYP2C9 (включаючи VKORC1), CYP2C19, CYP3A4 і CYP3A5), визначають індивідуальну реакцію на призначення того чи іншого препарату. За даними досліджень, близько 85% популяції мають один або більше дефектів у генах, що кодують перераховані вище ферменти [11].

Важливо відзначити, що відмінності в метаболізмі та клінічна ефективність ІПП можуть бути також пояснені генетичним поліморфізмом CYP2C19 і залежать від активності цього ферменту в людини. Даний поліморфізм проявляється мутацією із заміною одного нуклеотиду в 5-му екзоні гена CYP2C19, унаслідок чого в гені утворюється стоп-кодон (термінальний кодон), при цьому синтезується вкорочена на 20 амінокислот, функціонально неактивна гідроксилаза CYP2C19 [26]. На сьогодні виділяють 4 категорії осіб відповідно до їх здатності метаболізувати лікарські препарати: нормальні метаболізатори (генотип включає в себе дві активні форми гена, відповідальні за «виробництво» метаболізуючого ферменту, і, отже, володіє повною потужністю перетворення лікарського препарату); проміжні метаболізатори (генотип узгоджується з даним фенотипом, містить тільки одну активну форму гена, яка відповідає за продукцію ферменту, що є причиною зниження здатності метаболізувати ліки); повільні метаболізатори (генотип не містить активних форм гена, що призводить до «дефіциту» лікарського метаболізму); швидкі або ультрашвидкі метаболізатори (генотип включає в себе три і більше активних гена, наслідком чого є збільшення метаболічного потенціалу).

Природжений генетичний поліморфізм CYP2C19 трапляється в популяції з різною частотою і має міжетнічні відмінності: він спостерігається у 2-5% європейців і білих північно-американців, його поширеність більша серед корейців — 13%, китайців — 15% та японців — 19-23% [26]. Поліморфізм гена CYP2C19 впливає на фармакокінетичні

тику ІПП, особливо — рацематів, що має важливе значення для клінічного ефекту цієї групи лікарських засобів при кислотозалежних захворюваннях. Представники азіатської етнічної групи є в основному повільними метаболізаторами [26]. У пацієнтів — швидких метаболізаторів стандартні дози ІПП пригнічують шлункову секрецію гірше, ніж у осіб із мутантним фенотипом, і основні показники ефективності лікування кислотозалежних захворювань у них також знижені [26]. Так, серед європейських пацієнтів (у т.ч. і українських) із ГЕРХ та пептичними виразками, за результатами досліджень, переважають швидкі метаболізатори. У них пригнічення секреції соляної кислоти ІПП, порівняно з повільними метаболізаторами, виражено меншою мірою. В основі метаболізму езомепразолу лежить феномен стереоселективності: лівообертаючі ІПП метаболізуються CYP2C19 у кілька разів повільніше правообертаючих і, відповідно, повільніше препаратів, що являють собою рацемічні суміші право- і лівообертаючих ізомерів. Це забезпечує кращий контроль над секрецією, а також більш тривалу дію езомепразолу в пацієнтів, які швидко метаболізують ІПП.

Доведено клінічну ефективність езомепразолу при кислотозалежних захворюваннях, яка зумовлена вираженим антисекреторним ефектом, що особливо актуально в популяціях, де переважають швидкі метаболізатори, зважаючи на якісний контроль кислотопродукції.

Клінічна ефективність езомепразолу при ГЕРХ. У дослідженнях із перехресним дизайном езомепразол у стандартній дозі 40 мг/добу в пацієнтів із ГЕРХ мав більш виражену антисекреторну дію порівняно з іншими ІПП [19]. Метааналіз, що включає 10 досліджень (n=15316), показав, що частота загоєння виразок і ерозій при ерозивному езофагіті була достовірно вищою при використанні езомепразолу в дозі 40 мг/добу (за 4 і 8 тижнів лікування) порівняно з омепразолом, лансопразолом і пантопразолом. Заслугують на увагу результати дослідження Castell D.O. і співавт. за участю 5240 пацієнтів, в якому показана висока ефективність антисекреторної активності езомепразолу (що перевершує більше ніж 20%) при важких стадіях езофагіту (C і D згідно з Лос-Анджелеською класифікацією), тобто в тих випадках, коли важлива тривалість антисекреторного ефекту [8]. Оцінена ефективність тривалого застосування езомепразолу в пацієнтів з ендоскопічно негативною ГЕРХ (n=721) і як підтримуюча терапія для профілактики рецидивів ГЕРХ після проведеного успішного стартового лікування [27, 29]. Пацієнти були розділені на 3 групи: езомепразолу 20 мг/добу (n=282), 40 мг/добу (n=293) і плацебо (n=146). Виявилось, що обидві дози езомепразолу були значно більш ефективними, ніж плацебо [27]. У групах езомепразолу

близько 90% пацієнтів завершили 6-місячний курс лікування з позитивною динамікою і поліпшенням якості життя, а в групі плацебо частота припинення лікування перевищувала 40% [27].

Підтримуюча протирецидивна терапія ГЕРХ із використанням езомепразолу після проведеного успішного стартового лікування виразкового езофагіту показала високу ефективність езомепразолу в половинній добовій дозі (20 мг) для профілактики рецидивів ГЕРХ [29].

Виходячи з представлених результатів досліджень, очевидна висока ефективність езомепразолу як у лікуванні ГЕРХ, так і в профілактиці її рецидивів.

Ефективність езомепразолу в схемах антихелікобактерної терапії. При порівнянні ефективності терапії езомепразолу й омепразолу в порівнянних дозах 20 мг 2 рази на добу в дослідженні Subei I.M. і співавт. за участю 374 пацієнтів із клінічно активною дуоденальною виразкою показано, що протягом тижня пацієнти отримували антихелікобактерну терапію, після завершення якої група омепразолу ще протягом 3 тижнів продовжувала монотерапію цим препаратом, а в групі езомепразолу призначали плацебо на той самий період [25]. Ендоскопічний контроль через 4 тижні продемонстрував, що частота загоєння виразки була порівнянна в обох групах і становила 74 і 76%, а через 8 тижнів — 87 і 88% відповідно. Тобто, тижневий курс застосування езомепразолу дозволив досягти результатів, співставних із 3-тижневим курсом лікування омепразолом. Це підтверджує високу ефективність застосування езомепразолу в схемах антихелікобактерної терапії.

Безпека застосування езомепразолу та взаємодія з іншими лікарськими засобами. У більшості випадків ІПП, у тому числі й езомепразол, вважаються безпечними препаратами що добре переносяться. Найбільш поширеними побічними ефектами є головний біль, нудота, біль у животі, метеоризм і діарея, які трапляються лише в 1-3% випадків. Також у осіб, інфікованих НР, при безперервному тривалому прийомі ІПП протягом року і більше існує ризик виникнення атрофічного гастриту, розвиток якого можна попередити проведенням ерадикаційної терапії до призначення ІПП на тривалий період [5].

Езомепразол, як і всі ІПП, може взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, впливаючи на їх абсорбцію внаслідок зменшення шлункової секреції. Особливої уваги заслуговує факт взаємодії езомепразолу та інших ІПП із клопідогрелем за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P450, включаючи CYP2C19, що, цілком імовірно, може призводити до зниження антиагрегантного ефекту клопідогрелю і, як наслідок, до збільшення ризику несприятливих кардіальних результатів.

Проте, за даними досліджень PRINCIPLE-TIMI-44 (n=201), TRITON-TIMI-38 (n=13608), в яких оцінювався зв'язок між використанням ІПП, кількісними характеристиками функції тромбоцитів і несприятливими кардіальними наслідками в пацієнтів, які лікувалися клопідогрелем або прасугрелом, не було отримано доказів того, що прийом ІПП може негативно впливати на кардіальні результати в осіб, які отримують дезагрегантну терапію [21].

Незважаючи на це, у 2009 р. FDA опублікувало інформацію про можливе зменшення ефекту клопідогрелю при прийомі ІПП [11]. При цьому цікаво відзначити, що в дослідженні Narjai K.J. і співавт. за шість місяців спостереження за пацієнтами (n=2651) після черезшкірних коронарних втручань, які отримували і не отримували ІПП одночасно з клопідогрелем, не було відзначено відмінностей ні за загальною кількістю основних коронарних подій, ні за частотою інфаркту міокарда, тромбозів стентів, повторних ревазуляризацій, ні за смертністю. Крім того, при розгляді окремо груп, що приймали омепразол і езомепразол, виявлено, що частота основних коронарних подій у цих пацієнтів була нижчою, ніж у тих, що не отримували ІПП, а при багатофакторному аналізі застосування омепразолу або езомепразолу виявилось незалежно пов'язаним із меншою частотою таких подій (відносний ризик ОР 0,51, 95%; ДІ 0,28-0,92) [15].

Безсумнівно, успіх терапії, спрямованої на зниження кислотопродукції, можливий при утриманні рН у шлунку вище за 4,0 протягом 16 годин на добу або більше. Домогтися цієї мети можливо лише при використанні препарату з високою біодоступністю, що зумовлює потужний антисекреторний ефект. Езомепразол — ефективний, безпечний препарат, що добре переноситься, з достатньою доказовою базою. Український фармацевтичний ринок має езомепразол високої якості (виробництво за стандартами GMP) під торговою назвою Езонекса виробництва компанії «Фармак» у дозах 20 мг і 40 мг у таблетованій формі.

Езонекса може бути з успіхом рекомендована пацієнтам, які мають метаболічно-асоційовані стани такі як ЦД2, ІХС, дисліпідемія тощо, у разі потреби контролю над секрецією соляної кислоти, а також, що особливо важливо, у пацієнтів, які швидко метаболізують ІПП.

Чи існують можливості поліпшення результатів лікування? З одного боку, терапія, спрямована на відновлення кишкової ендоекології в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями, повинна не тільки сприяти зменшенню проявів синдрому ІР (зниження фракції ЛПВЩ крові та коефіцієнта атерогенності, підвищення ЛПНЩ), але й чинити негативний вплив на ступінь обсіменіння НР, аж до повної ерадикації. У зв'язку із

цим використання в комплексній терапії препаратів для корекції порушень кишкової мікрофлори (пробіотиків) є ефективним і безпечним у лікуванні даної категорії пацієнтів.

З іншого боку, висловлюється думка про додаткову терапію пробіотиками для зниження побічних ефектів ерадикації НР. При цьому експерти Торонтського консенсусу висловилися проти її рутинного застосування, оскільки її ефективність не має переконливих доказів [10]. В американських рекомендаціях вказується, що використання пробіотиків як ад'ювантної терапії при ерадикації викликає зростаючий інтерес у США. Показано, що штами *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* справляють пригнічуючий ефект на НР. З'явився метааналіз, який показує підвищення частоти успішної ерадикації при використанні пробіотиків, зниження числа випадків побічних ефектів і підвищення прихильності до лікування [30]. Автори рекомендацій відзначають, що багато питань у цій галузі (дозування, час, тривалість прийому) залишаються нез'ясованими і рекомендації щодо їх використання відсутні. Експерти Маастрихт V/Флорентійського консенсусу відзначили позитивний ефект окремих пробіотиків (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*) на зниження побічних ефектів під час проведення ерадикаційного лікування, проте в заключному розділі вказується на необхідність подальших досліджень для більш певного розуміння проблеми [18]. Водночас зниження частоти антибіотик-асоційованої діареї приводить до підвищення прихильності до лікування.

Прикладом пробіотика, який має синергічне поєднання пребіотика у вигляді фруктоолігосахаридів, яким притаманна виражена біфідогенна дія, а також 7 корисних штамів пробіотичних мікроорганізмів: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* — сумарно $1,00 \times 10^8$ на одну капсулу, є Лактіале. Його застосування дозволяє профілактизувати розвиток і прогресування метаболічно-асоційованих станів у пацієнтів із надмірною масою тіла, ожирінням, переддіабетом, ЦД2, дисліпідемією тощо. Використання Лактіале в складі ерадикаційної терапії покращує результати ерадикації, знижує частоту виникнення небажаних явищ, запобігаючи розвитку діареї, асоційованої з прийомом антибіотиків. Імовірно, його застосування пов'язано також з елімінацією НР із поверхні слизової оболонки шлунка, але це потребує додаткових досліджень. І найважливіше, для пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями його застосування повинно бути тривалим для профілактики прогресування не тільки станів, пов'язаних із дисбіозом, але й із станом ліпідного та вуглеводного профілів.

В умовах формування метаболічно-асоційованих станів питання курації і тактики ведення пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями, з наявністю інфекції НР набуває особливої актуальності як з точки зору тривалості терапії, так і з точки зору глибоких змін в якісному і кількісному складі мікробіоти ШКТ, бо остання безпосередньо залучена

у формування аномального метаболічного фенотипу (розвиток порушення толерантності до вуглеводів і ЦД2, надлишкової маси тіла та ожиріння, дисліпідемії та атеросклерозу тощо). Тому своєчасний вплив на механізми, які запобігають щонайменше прогресуванню метаболічних порушень, є необхідним і достатнім у цієї категорії пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Захаренко С.М., Фоминых Ю.А., Мехтiev С.Н. Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. — 2011. — № 3. — С. 14-22.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31 жовтня 2013 року № 943). — К., 2013. — 32 с.
3. Adachi K., Mishiro T., Toda T. et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on serum lipid levels // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2018. — Vol. 62 (3). — P. 264-269. Doi: 10.3164/jcbn.17-88.
4. Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M. et al. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors // *Environment Microbiol.* — 2014. — Vol. 16 (9). — P. 2905-14. Doi: 10.1111/1462-2920.12285.
5. Attwood S.E., Ell C., Galmiche J.P., Fiocca R. et al. Longterm safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 41 (11). — P. 1162-74. Doi: 10.1111/apt.13194.
6. Bruno G., Rocco G., Zaccari P. et al. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Dysbiosis: Can Probiotics Administration Be Useful to Treat This Condition? // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* — 2018. — Vol. 2018. — P. 6237-239. Doi: 10.1155/2018/6237239.
7. Buzas G.M. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication // *World J Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20 (18). — P. 5226-5234. Doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5226.
8. Castell D.O., Kabilas P.J., Richter J.E. et al. Esomeprazole (40 mg) Compared With Lansoprazole (30 mg) in the Treatment of Erosive Esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97, № 3. — P. 575-583.
9. Dai Y.N., Yu W.L., Zhu H.T. et al. Is *Helicobacter pylori* infection associated with glycemic control in diabetics? // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21 (17). — P. 5407-16. Doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5407.
10. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V. et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 151. — P. 51-69. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
11. FDA.gov [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration Vol. c2007 [updated 2013 Apr 10 Vol. cited 2013 Sep 3].
12. Figura N., Palazzuoli A., Vaira D. et al. Cross-sectional study: CagA-positive *Helicobacter pylori* infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide // *J. Clin. Pathol.* — 2014. — Vol. 67. — P. 251-257. Doi: 10.1136/clinpath-2013-201743.
13. Freedberg D.E., Lebowitz B., Abrams J.A. The impact of proton pump inhibitors on the human gastroenteric microbiome // *Clin. Lab. Med.* — 2014. — Vol. 34 (4). — P. 771-85. Doi: 10.1016/j.cll.2014.08.008.
14. Gunji T., Matsuhashi N., Sato H. et al. *Helicobacter Pylori* Infection Is Significantly Associated With Metabolic Syndrome in the Japanese Population // *The American Journal of Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 103. — P. 3005-3010. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02151.x.
15. Harjai K.J., Shenoy Ch., Orshaw P. et al. Clinical outcomes in patients with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention: an analysis from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) investigators // *Circulation: Cardiovasc. Intervent.* — 2011. — Vol. 4, № 2. — P. 162-170. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.958884.
16. Kozyrieva T., Kolesnikova E., Shut I. Correlation of *Helicobacter pylori* infection with development of cardiovascular risk in patients with colonic heart disease in association with type 2 diabetes mellitus // *Georgian Medical News.* — 2016. — № 7-8. — P. 24-28.
17. Malamug L.R., Karmanasorn R., Samoa R., Chiu K.C. The Role of *Helicobacter pylori* Seropositivity in Insulin Sensitivity, Beta Cell Function, and Abnormal Glucose Tolerance // *Scientifica.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 870165. Doi: 10.1155/2014/870165.
18. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus report // *Gut.* — 2016. — Vol. 66 (1). — P. 6-30. Doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
19. Miner P. Jr., Tutuian R., Castell D.O. et al. Intra-gastric acidity after switching from 5-day treatment with intravenous pantoprazole 40 mg/d to 5-day treatment with oral esomeprazole 40 mg/d or pantoprazole 40 mg/d: an open-label crossover // *Clin. Therapeutics.* — 2006. — Vol. 28, Issue 5. — P. 725-733.
20. Mukhtar M.H., Nasif W.A., Babak A.T. *Helicobacter Pylori* Infection Is Associated with Dyslipidemia and Increased Levels of Oxidized LDL in Type-2 Diabetes Mellitus // *Journal of Diabetes Mellitus.* — 2016. — Vol. 6. — P. 185-190. Doi: 10.4236/jdm.2016.63020.
21. O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M. et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374 (9694). — P. 989-997. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)61525-7.
22. Sahara S., Sugimoto M., Uotani T. et al. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 38 (9). — P. 1129-37. Doi: 10.1111/apt.12492.
23. Sheh A., Fox J.G. The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis // *Gut. Microbes.* — 2013. — Vol. 4 (6). — P. 505-531. Doi: 10.4161/gmic.26205.
24. Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2013. — Vol. 19. — P. 25-35.
25. Subei I.M., Cardona H.J., Bachelet E. et al. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in *Helicobacter pylori*-positive patients // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52, № 6. — P. 1505-1512. Doi: 10.1007/s10620-006-9522-5.
26. Tabari R.G., Marjani A., Ataby O.A., et al. Genetic Polymorphism of Cytochrome p450 (2C19) Enzyme in Iranian Turkman Ethnic Group // *Oman Med J.* — 2013. — Vol. 28 (4). — P. 237-244. Doi: 10.5001/omj.2013.69.
27. Talley N., Venables T., Green J. et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months // *Eur. J. Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 14 (8). — P. 857-63.
28. Upala S., Sanguanko A., Saleem SA, Jaruvongvanich V. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and metabolic parameters: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* — 2017. — Vol. 29, Issue 2. — P. 153-150. Doi: 10.1097/MEG.0000000000000774.
29. Vakil N., Shaker R., Johnson D. et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — № 15. — P. 927-935.
30. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 47. — P. 25-32. Doi: 10.1097/MCG.0b013e3182666f6c.

Надійшло до редакції 23.08.2019 р.