



О. В. Колеснікова

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

Інфекція *Helicobacter pylori* і кислото залежні захворювання на тлі метаболічно-асоційованих станів: механізми розвитку і тактика ведення

Наведено дані щодо участі інфекції *Helicobacter pylori* в ініціації та прогресуванні змін метаболічного статусу в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2), інсулінорезистентністю, ожирінням, серцево-судинними захворюваннями. Доведено внесок інфекції *H. pylori* в збільшення частоти інфарктів міокарда та інсультів у пацієнтів з ЦД-2. Обґрунтовано тривалість застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) за наявності *H. pylori* при метаболічно-асоційованих станах, а також їх вплив на мікробіоту стравоходу і шлунка. Рішення про тривалість терапії ІПП не лише при кислото залежних захворюваннях, а і при проведенні ерадикаційної терапії *H. pylori* слід приймати на підставі клінічних рекомендацій та протоколів лікування цих захворювань з урахуванням віку пацієнта, його індивідуальних особливостей, супутніх захворювань, динаміки перебігу захворювання і наявності ускладнень. Застосування ІПП змінює склад мікробіоти шлунка, підвищуючи рН > 4,0. Це сприяє швидкому розмноженню *Lactobacillus* spp. і *Streptococcus* spp. та інших анаеробів. Однак результати досліджень щодо користі або шкоди таких змін суперечливі, що потребує проведення додаткових досліджень. Обґрунтовано доцільність застосування езомепразолу («Езонекса») у пацієнтів з 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 з метаболічно-асоційованими станами виправдане призначення пробіотики «Лактіале».

Ключові слова: інфекція *H. pylori*, кислото залежні захворювання, метаболічно-асоційовані стани, езомепразол, пробіотики.

Інфекція *Helicobacter pylori* є однією з найпоширеніших інфекцій у світі: понад 60% населення земної кулі інфіковано цим мікроорганізмом. За останніх 20 років проведено велику кількість досліджень, які виявили, що інфекція *H. pylori* є не лише причиною розвитку гастродуоденальної патології, зокрема кислото залежних захворювань, а і може бути пов'язана з ураженням інших органів та систем. Так, обговорюється вплив цього мікроорганізму на розвиток і перебіг метаболічно-асоційованих станів, таких як дисліпідемія, ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) тощо [7, 9].

Є дані про те, що хронічна інфекція *H. pylori*, набута змолоду, збільшує ризик виникнення ІХС,

а ризик розвитку ускладнень ІХС на тлі інфекції *H. pylori* зростає в кілька разів незалежно від інших тригерних чинників. Продемонстровано збільшення частоти виявлення інфекції *H. pylori* в 1,3 разу в хворих на ЦД-2 порівняно з особами без нього. Інфекція *H. pylori* активує як локальну, так і системну запальну відповідь, може розглядатися як можливий додатковий чинник ризику та нестабільного перебігу ІХС та ЦД-2 [20].

Актуальною залишається проблема поєднання *H. pylori*-асоційованих захворювань і метаболічних порушень, тому що в патогенезі їх розвитку не останню роль відіграє порушення мікробіоценозу кишечника [4, 13]. Про це свідчить велика частота дисбіозу кишечника у хворих із зазначеними захворюваннями. Так, при *H. pylori*-асоційованій виразковій хворобі дванадцятипалої

кишки (ДПК) порушення кишкової мікрофлори виявляють у 100% пацієнтів, при хронічному гастродуоденіті, асоційованому з *H. pylori*, — у 80–100% пацієнтів [6, 23]. Розвиток синдрому інсулінорезистентності (ІР) і пов'язаних з ним дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, ЦД-2 тощо також супроводжується зміною кишкової мікробіоти. У розвитку ІР має значення співвідношення профілю бактерій *Firmicutes/Bacteroides*. Так, в осіб з надмірною масою тіла/ожирінням відзначено зменшення чисельності *Bacteroides* на тлі збільшення популяції *Firmicutes* [1]. Під впливом бактероїдів, лактобацил, біфідобактерій здійснюється метаболізм холестерину з утворенням копростанону, копростанолу, холестерону, тому при зниженні представництва зазначених мікроорганізмів у товстій кишці, тобто при розвитку дисбіозу кишечника, порушується метаболізм холестерину та ліпідів, що є одним з ознак синдрому ІР.

Зв'язок між інфікуванням *H. pylori* та розвитком синдрому ІР виявлено в низці досліджень [14, 17]. Японські вчені провели обстеження 5488 чоловіків і 1906 жінок для визначення наявності *H. pylori* (серологічним методом) і традиційних чинників ризику розвитку атеросклерозу та метаболічних порушень з подальшим множинним логістичним регресійним аналізом отриманих даних. У пацієнтів з ІР *H. pylori* виявляли статистично значущо частіше, ніж в осіб без ІР. Установлено статистично значущий зв'язок між наявністю *H. pylori* та підвищенням систолічного артеріального тиску, зниженням рівня ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), збільшенням вмісту ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) [14]. Висунуто гіпотезу, згідно з якою тривале персистування *H. pylori* в організмі є тригером, який запускає каскад патологічних реакцій: *H. pylori* спричиняє хронічне запалення та підвищення рівня прозапальних цитокінів, молекул адгезії, ростових факторів та гострофазових білків. Збільшення кількості цих чинників призводить до розвитку запальних і проліферативних змін у стінках судин, ендотеліальної дисфункції, а в подальшому — до мікрovasкулярної дисфункції та розвитку метаболічних порушень [14].

У цілому патогенетичні механізми розвитку порушень серцево-судинної системи при хронічному персистуванні *H. pylori* остаточно не встановлено. Припускають, що в основі розвитку метаболічних змін лежить підвищення рівня фібриногену та гомоцистеїну, зниження вмісту ЛПВГ і, можливо, перехресні імунологічні реакції на білки людини та бактерій, автоімунні реакції з агресією проти ендотелію. Показано, що компоненти атеросклеротичних бляшок реагу-

ють з анти-VacA і анти-CagA-антитілами, а анти-CagA-антитіла безпосередньо взаємодіють з деякими білками судинної стінки [12].

Дуже часто серцево-судинні захворювання та метаболічні порушення існують одночасно, тому не можна залишити поза увагою порушення ліпідного обміну при метаболічних змінах. У низці досліджень вивчали вплив інфекції *H. pylori* на стан ліпідного спектра. Виявлено, що у пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, статистично значущо вищий рівень тригліцеридів і ЛПНГ. Отримані дані підтверджують гіпотезу про вплив хронічної інфекції на формування атерогенної дисліпідемії як чинника ризику атеросклерозу [12].

Є докази того, що інфекція *H. pylori* може спричинити дисліпідемію, яка характеризується збільшенням рівня загального холестерину, ЛПНГ, аполіпопротеїну апо-В, тригліцеридів і зменшенням вмісту ЛПВГ та аполіпопротеїну апоА-1. Плазмовий рівень холестеролу і ЛПНГ був значно вищим у *H. pylori*-позитивних пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, порівняно з *H. pylori*-позитивними пацієнтами без інсульту [20].

Таким чином, хронічна інфекція *H. pylori* здатна змінювати ліпідний профіль в атерогенному напрямку через вплив прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, інтерферон- α , фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), тоді як останні впливають на ліпідний метаболізм різними шляхами, зокрема через активацію ліпопротеїнази жирової тканини та стимуляцію синтезу вільних жирних кислот у печінці.

Виявлено зв'язок між інфекцією *H. pylori* та ліпідним профілем в осіб похилого віку. Так, наявність інфекції *H. pylori* була статистично значущо пов'язана з підвищенням рівня загального холестерину і ЛПНГ ($p < 0,05$), але статистично значущої кореляції з вмістом тригліцеридів і ЛПВГ не встановлено ($p < 0,05$) [20].

Вплив ерадикації інфекції *H. pylori* на розвиток дисліпідемії залишається предметом дискусії. У дослідженні К. Adachi і співавт. взяли участь 774 особи (середній вік — 52,6 року). Встановлено, що зміна рівня ліпідів у сироватці після успішної ерадикації інфекції *H. pylori* чинить інгібіторний вплив на прогресування атеросклерозу і розвиток серцево-судинних захворювань [3].

Велика кількість робіт присвячена вивченню можливих взаємозв'язків між інфекцією *H. pylori* і ЦД-2. У низці досліджень встановлено, що рівень інфікування *H. pylori* статистично значущо вищий у хворих на ЦД-2 порівняно з пацієнтами без ЦД-2 [9, 20]. Однак існують дослідження, в яких не виявлено статистично значущого зв'язку між інфікуванням *H. pylori* і ЦД-2 [28].

Наші дані підтверджують участь інфекції *H. pylori* у пацієнтів з ЦД-2 у формуванні прогнозу розвитку кардіоваскулярних ускладнень і внесок інфекції *H. pylori* в збільшення частоти виникнення інфарктів міокарда та інсультів у пацієнтів із ЦД-2 [16].

Таким чином, є підстава припустити, що проведення антигелікобактерної терапії може знизувати ризик виникнення метаболічно-асоційованих захворювань, таких як ІХС, дисліпідемія, ЦД-2, і вияви метаболічного синдрому, а з іншого боку, наявність ЦД-2 зменшує ефективність ерадикації *H. pylori*.

Патогенетичні механізми, котрі визначають роль інфекції *H. pylori* в розвитку синдрому ІР, наведено на рисунку.

На підставі викладеного вище, можна висунути гіпотезу про участь інфекції *H. pylori* в патогенезі метаболічно-асоційованих захворювань. Звісно, потрібно провести багато досліджень для підтвердження взаємозв'язків між такими, на перший погляд, різними захворюваннями, але немає сумніву: ми наближаємося до розуміння того, що потрібно лікувати хворого, а не хворобу, тому що багато захворювань мають спільні механізми розвитку, а їх лікування має бути спрямоване не на запобігання симптомам і основним ланкам патогенезу, а на усунення тригерних чинників.

Пацієнти із синдромом ІР порівняно з особами без нього, схильні до частішого розвитку захворювань верхніх відділів шлунково-кишково-

го тракту (ШКТ), спричинених шкідливою дією соляної кислоти і пепсину на слизову оболонку стравоходу, шлунка та ДПК, тобто кислото залежних захворювань. Причому в 72% випадків розвиваються захворювання стравоходу — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), переважно ендоскопічно негативна, з частими позастравохідними виявами. Крім того, пептичні виразки шлунка і ДПК, асоційовані та не асоційовані з *H. pylori*, 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 з метаболічно-асоційованими захворюваннями є частою причиною їх звернення по медичну допомогу.

Тривалість терапії інгібіторами протонної помпи за наявності *H. pylori*

Відомо, що інгібітори протонної помпи (ІПП) є необхідним компонентом ерадикаційної терапії поряд з антибактеріальними препаратами. Використання ІПП в схемах ерадикації пояснюється не лише підвищенням рН у шлунку, а і синергізмом ІПП з антибактеріальними препаратами [10, 18].

Рішення про тривалість терапії ІПП не лише при кислото залежних захворюваннях, а і при проведенні ерадикаційної терапії *H. pylori* слід приймати згідно із клінічними рекомендаціями та протоколами лікування цих захворювань з ураху-

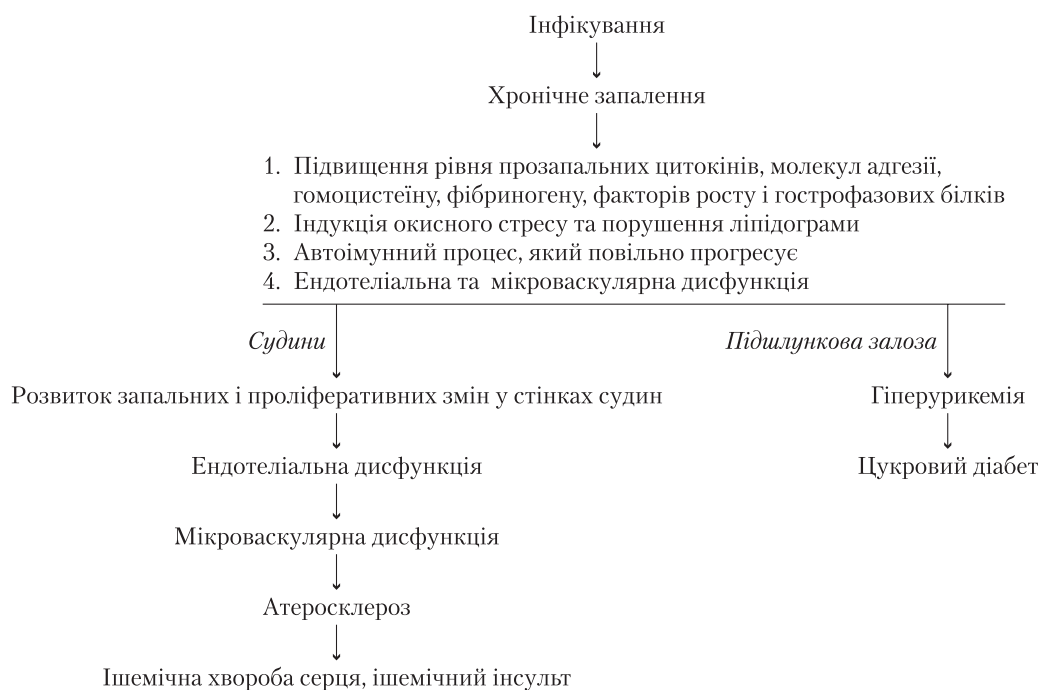


Рисунок. Роль інфекції *Helicobacter pylori* в розвитку метаболічно-асоційованих станів

ванням віку пацієнта, його індивідуальних особливостей (зокрема супутніх захворювань), динаміки перебігу захворювання та наявності ускладнень. Хворим з кислотозалежними захворюваннями, насамперед з ГЕРХ, які тривалий час отримують ІПП, показано тестування на наявність інфекції *H. pylori* та проведення ерадикаційної терапії, що дає змогу запобігти прогресуванню атрофічних змін слизової оболонки тіла шлунка.

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

Відсутнє визначення того, яку терапію ІПП можна вважати тривалою [5]. Як в окремих клінічних дослідженнях, так і в систематичних оглядах і метааналізах використовують терапію ІПП кислотозалежних захворювань різної тривалості (6 міс і більше, 1 рік і більше, понад 3 та 5 років, до 11, 12 і 15 років) [5]. Експерти відзначили, що поняття «тривала терапія 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 тиж [2, 18]. Після лікування загострення вирішують питання про необхідність курсу ІПП для підтримки клінічної, ендоскопічної або морфологічної ремісії захворювання. Підтримувальна 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 залежно від віку хворого, перебігу захворювання, його форми, наявності ускладнень та згідно з клінічними рекомендаціями [10, 18]. Якщо ерадикація *H. pylori* необхідна хворому за іншими показаннями (функціональна диспепсія, виразкова хвороба шлунка та ДПК, хронічний хелікобактерний гастрит, а також інші захворювання, асоційовані з *H. pylori*), то супутня ГЕРХ не є протипоказанням до її проведення. Важливо враховувати, що хворим з кислотозалежними захворюваннями, насамперед з ГЕРХ,

які тривалий час отримують ІПП, показане тестування на наявність інфекції *H. pylori*, а в разі її виявлення — проведення ерадикаційної терапії, яка дає змогу запобігти прогресуванню атрофічних змін слизової оболонки тіла шлунка.

Вибір препарату з групи ІПП здійснюють відповідно до інструкції з його застосування з урахуванням часу початку терапії, вираженості та тривалості антисекреторного ефекту, особливостей впливу на систему цитохрому P450, наявності генетичного поліморфізму *CYP2C19*, можливих лікарських взаємодій.

Вплив інгібіторів протонної помпи на мікробіоту стравоходу і шлунка

Останніми роками в доступній літературі з'являються публікації про вплив препаратів, які знижують кислотність органів ШКТ, на мікробіоту людини, однак їх дані суперечливі, що потребує проведення додаткових досліджень. У пацієнтів з ГЕРХ, які тривалий час отримують терапію ІПП, продемонстровано відмінність мікробіоти дистальної частини стравоходу порівняно зі здоровими особами. У них переважали бактерії родів *Neisseria*, *Veilonella*, *Fusobacterium*. Відзначено переважання в здоровій слизовій оболонці *Firmicutes*, найчастіше виявляли представників роду *Streptococcus*. За наявності езофагіту домінували грамнегативні штами — анаероби/мікроаерофіли родів *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Spirachaeetes* [13].

У дослідженні I. I. Amig та співавт. проведення антисекреторної терапії ІПП протягом 8 тиж сприяло статистично значущому збільшенню в дистальному відділі стравоходу кількості бактерій сімейства *Lachnospiraceae* і *Clostridium* [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 лише в слизовій оболонці стравоходу, яка зазнає змін.

Секвенування 16 S-РНК дало змогу отримати дані про склад мікробіоти шлунка. Так, основними типами, які входять до складу мікробіоти шлунка в здорового індивідуума, є *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* і *Actinobacteria* з переважанням сімейства *Streptococcus*. Незважаючи на збільшення даних про мікробіоту шлунка, її точний склад остаточно не відомий, а її зв'язок з інфекцією *H. pylori*, ймовірно, є патогенетичним.

Показано, що застосування ІПП змінює склад мікробіоти шлунка, підвищуючи рН > 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 відрізняються. Чисельність бактерій сімейства *Moraxellaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Methylobacteriaceae* істотно зменшується, а кількість бактерій сімейства *Erysipelotrichaceae* і некласифікованого сімейства *Clostridiales* – збільшується [18].

Вибір препаратів при метаболічно-асоційованих захворюваннях

Вибір ІПП як при кислотозалежних захворюваннях, так і за наявності інфекції *H. pylori* у пацієнтів з метаболічно-асоційованими захворюваннями ґрунтується на доказових даних щодо особливостей фармакокінетики, фармакодинаміки, а також клінічної ефективності та безпечності [24].

Серед ІПП молекула езомепразолу посідає чільне місце з огляду на її терапевтичну ефективність.

Фармакокінетичні особливості езомепразолу. За літературними даними, езомепразол порівняно з ІПП-рацематами володіє деякими фармакокінетичними особливостями [24]. В рамках феномена стереоселективності метаболізм езомепразолу печінковим ферментом цитохромом P450 (CYP), зокрема його ізоформами CYP3A4 і переважно CYP2C19 (S-мефенітоїн гідроксилаза), відбувається втричі повільніше, ніж метаболізм його рацемату (омепразолу). При цьому відбувається збільшення площі під кривою «концентрація в плазмі – час» (AUC), що визначає більшу біодоступність езомепразолу, тобто більша кількість ізомерів у кровотоці досягає парієтальних клітин. Це дало підставу припустити, що езомепразол має здатність потужніше пригнічувати шлункову секрецію [22].

Досягнення молекулярної генетики дали змогу відповісти на низку запитань. Чому одна і та сама молекула має виражену терапевтичну дію в одних індивідуумів і є неефективною в інших? З'ясувалося, що генетичні варіанти основних ферментів, які беруть участь у метаболізмі препаратів (*CYP2D6*, *CYP2C9* (*VKORC1*), *CYP2C19*, *CYP3A4* і *CYP3A5*), визначають індивідуальну реакцію на певний препарат. За даними досліджень, близько 85 % осіб у популяції мають один або більше дефектів у генах, які кодують зазначені ферменти [11].

Відмінності в метаболізмі та клінічна ефективність ІПП можуть бути пояснені генетичним поліморфізмом *CYP2C19* і залежать від активності цього ферменту. Цей поліморфізм виявля-

ється мутацією із заміною одного нуклеотиду в 5-му екзоні гена *CYP2C19*, унаслідок цього в гені утворюється стоп-кодон (термінальний кодон), синтезується вкорочена на 20 амінокислот функціонально неактивна гідроксилаза CYP2C19 [26]. Виділяють 4 категорії осіб відповідно до їх здатності метаболізувати лікарські препарати: нормальні (генотип містить дві активні форми гена, відповідальні за «виробництво» метаболізувального ферменту, а отже, володіє повною потужністю перетворення лікарського препарату), проміжні (генотип узгоджується з фенотипом, містить лише одну активну форму гена, який відповідає за продукцію ферменту, що є причиною зниження здатності метаболізувати препарати), повільні (генотип не містить активних форм гена, що призводить до «дефіциту» лікарського метаболізму), швидкі або ультрашвидкі (генотип містить три і більше активних гени, наслідком чого є збільшення метаболічного потенціалу) метаболізатори.

Вроджений генетичний поліморфізм *CYP2C19* трапляється в популяції з різною частотою і має етнічні відмінності: він має місце у 2–5 % європейців і білих північноамериканців, 13 % корейців, 15 % китайців та 19–23 % японців [26]. Поліморфізм гена *CYP2C19* впливає на фармакокінетику ІПП, особливо рацематів, що має важливе значення для клінічного ефекту цієї групи лікарських засобів при кислотозалежних захворюваннях. Представники азійської етнічної групи є переважно повільними метаболізаторами [26]. У швидких метаболізаторов стандартні дози ІПП пригнічують шлункову секрецію гірше, ніж в осіб з мутантним фенотипом, основні показники ефективності лікування кислотозалежних захворювань у них знижені [26]. За даними досліджень, серед європейських пацієнтів (зокрема українських) з GERX та пептичними виразками переважають швидкі метаболізатори. У них пригнічення секреції соляної кислоти ІПП порівняно з повільними метаболізаторами виражене меншою мірою.

В основі метаболізму езомепразолу лежить феномен стереоселективності: лівообертаючі ІПП метаболізуються CYP2C19 у кілька разів повільніше, ніж правообертаючі і, відповідно, повільніше препаратів, які є рацемічними сумішами право- і лівообертаючих ізомерів. Це забезпечує кращий контроль над секрецією, а також тривалішу дію езомепразолу в швидких метаболізаторів.

Доведено клінічну ефективність езомепразолу при кислотозалежних захворюваннях, яка зумовлена вираженим антисекреторним ефектом, що має важливе значення в популяціях, у яких

переважають швидкі метаболізатори, з огляду на якісний контроль кислотопродукції.

Клінічна ефективність езомепразолу при GERX.

У дослідженнях з перехресним дизайном езомепразол у стандартній дозі 40 мг/добу у пацієнтів з GERX мав вираженішу антисекреторну дію порівняно з іншими ІПП [19]. Метааналіз 10 досліджень (із загальною участю 15 316 осіб) показав, що частота загоєння виразок і ерозій при ерозивному езофагіті була статистично значущо більшою при використанні езомепразолу в дозі 40 мг/добу (за 4 і 8 тиж лікування) порівняно з омепразолом, лансопразолом і пантопразолом. Заслужують на увагу результати дослідження D. O. Castell і співавт. за участю 5240 пацієнтів. Виявлено високу ефективність антисекреторної активності езомепразолу (понад 20%) при тяжких стадіях езофагіту (C і D за Лос-Анджелеською класифікацією), тобто в тих випадках, коли важлива тривалість антисекреторного ефекту [8]. Оцінено ефективність тривалого застосування езомепразолу в пацієнтів з ендоскопічно негативною GERX (n = 721) і як підтримувальну терапію для профілактики рецидивів GERX після успішного стартового лікування [27, 29]. Пацієнтів розподілили на три групи: езомепразол у дозі 20 мг/добу (n = 282), 40 мг/добу (n = 293) і плацебо (n = 146). Виявилося, що обидві дози езомепразолу були значно ефективнішими, ніж плацебо [27]. У групах езомепразолу близько 90% пацієнтів закінчили 6-місячний курс лікування з позитивною динамікою і поліпшенням якості життя, а в групі плацебо частота припинення лікування перевищувала 40% [27].

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

З огляду на наведені результати досліджень очевидна висока ефективність езомепразолу як для лікування GERX, так і для профілактики її рецидивів.

Ефективність езомепразолу в схемах антигелікобактерної терапії. В дослідженні I. M. Subei і співавт. за участю 374 пацієнтів з клінічно активною дуоденальною виразкою проведено порівняння ефективності терапії езомепразолом і омепразолом у дозі 20 мг двічі на добу. Протягом тижня пацієнти отримували антигелікобактерну терапію, потім група омепразолу впродовж ще 3 тиж продовжувала монотерапію цим препаратом, а в групі езомепразолу призначали плацебо на той самий період [25]. Ендоскопічний контроль через 4 тиж

продемонстрував, що частота загоєння виразки була порівнянною в обох групах і становила 74 і 76%, а через 8 тиж — 87 і 88% відповідно. Отже, тижневий курс застосування езомепразолу дав змогу досягти результатів, порівнянних із 3-тижневим курсом лікування омепразолом. Це підтверджує високу ефективність застосування езомепразолу в схемах антигелікобактерної терапії.

Безпечність застосування езомепразолу та взаємодія з іншими лікарськими засобами. У більшості випадків ІПП, зокрема езомепразол, вважають безпечними препаратами, які добре переносяться. Найпоширенішими побічними ефектами є головний біль, нудота, біль у животі, метеоризм і діарея, які трапляються лише в 1–3% випадків. Також у осіб, інфікованих *H. pylori*, при безперервному тривалому прийомі ІПП протягом року і більше, існує ризик виникнення атрофічного гастриту, розвитку якого можна запобігти проведенням ерадикаційної терапії до призначення ІПП на тривалий період [5].

Езомепразол, як і інші ІПП, може взаємодіяти з лікарськими засобами, впливаючи на їх абсорбцію внаслідок зменшення шлункової секреції. На особливу увагу заслуговує факт взаємодії езомепразолу та інших ІПП з клопідогрелем за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P450, зокрема CYP2C19, що, ймовірно, 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) і TRITON-TIMI-38 (n = 13608), в яких оцінювали зв'язок між використанням ІПП, кількісними характеристиками функції тромбоцитів і несприятливими кардіальними наслідками у пацієнтів, яких лікували клопідогрелем або прасугрелем, не отримано доказів того, що прийом ІПП може негативно впливати на кардіальні результати в осіб, які отримують дезагрегантну терапію [21]. Незважаючи на це, в 2009 р. FDA опублікувало інформацію про можливе зменшення ефекту клопідогрелю при прийомі ІПП [11]. У дослідженні K. J. Harjai та співавт. за 6 міс спостереження за пацієнтами (n = 2651) після перкутанних коронарних втручань, які отримували або не отримували ІПП одночасно з клопідогрелем, не виявлено відмінностей ні за загальною кількістю основних коронарних подій, ні за частотою інфаркту міокарда, тромбозів стентів, повторних ревазуляризацій та смертністю. При аналізі окремо груп, які приймали омепразол і езомепразол, виявлено, що частота основних коронарних подій у цих пацієнтів була нижчою, ніж у тих, хто не отримував

ППП, а при багатофакторному аналізі застосування омепразолу або езомепразолу було незалежно пов'язане з меншою частотою таких подій (відносний ризик — 0,51, 95 % довірчий інтервал — 0,28–0,92) [15].

Безсумнівно, успіх терапії, спрямованої на зниження кислотопродукції, можливий при утриманні рН в шлунку вище 4,0 протягом 16 год на добу або більше. Досягти цієї мети можна лише при використанні препарату з високою біодоступністю, яка зумовлює потужний антисекреторний ефект. Езомепразол — ефективний безпечний препарат, котрий добре переноситься, з достатньою доказовою базою. На українському фармацевтичному ринку представлений езомепразол високої якості (виробництво за стандартами GMP) під торговою назвою «Езонека» («Фармак») у дозах 20 і 40 мг у таблетованій формі.

«Езонека» може бути рекомендована пацієнтам, які мають метаболічно-асоційовані стани, такі як ЦД-2, ІХС, дисліпідемія тощо, за потреби контролю над секрецією соляної кислоти, а також, що особливо важливо, у пацієнтів, які швидко метаболізують ППП.

Чи є можливості поліпшення результатів лікування?

З одного боку, терапія, спрямована на відновлення кишкової ендоекології у пацієнтів з метаболічно-асоційованими захворюваннями, має не лише сприяти зменшенню виявів синдрому ІР (зниження рівня ЛПВГ у крові та коефіцієнта атерогенності, підвищення вмісту ЛПНГ), а і впливати на ступінь обсіменіння *H. pylori* аж до повної ерадикації. У зв'язку з цим використання в комплексній терапії препаратів для корекції порушень кишкової мікрофлори (пробіотиків) є ефективним і безпечним у лікуванні зазначеної категорії пацієнтів.

Є думка про додаткову терапію пробіотиками для зниження побічних ефектів ерадикації *H. pylori*. Експерти Торонтського консенсусу висловилися проти її рутинного застосування, оскільки її ефективність не має переконливих доказів [10]. В американських рекомендаціях зазначено, що зростає цікавість до використання пробіотиків як ад'ювантної терапії при ерадикації в США. Показано, що штами *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* мають пригнічувальний ефект щодо *H. pylori*. У метааналізі показано підвищення частоти успішної ерадикації при використанні пробіотиків, зниження кількості 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, рекомендації з їх використання відсутні. Експерти Маастрихт V/Флорентійського консенсусу зазначили позитивний ефект окремих пробіотиків (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*) щодо зниження побічних дій під час ерадикаційного лікування, проте в заключному розділі вказано на необхідність проведення додаткових досліджень [18]. Зниження частоти антибіотико-асоційованої діареї призводить до підвищення прихильності до лікування.

Прикладом пробіотика, в якому має місце синергічне поєднання пребіотика у вигляді фруктоолігосахаридів, яким притаманна виражена біфідогенна дія, а також 7 корисних штамів пробіотичних мікроорганізмів (*Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *L. acidophilus*, *B. longum*, *L. bulgaricus* — сумарно $1,00 \cdot 10^8$ на одну капсулу), є «Лактіале». Його застосування дає змогу запобігти розвитку і прогресуванню метаболічно-асоційованих станів у пацієнтів з надмірною масою тіла, ожирінням, предіабетом, ЦД-2, дисліпідемією тощо. Використання «Лактіале» в складі ерадикаційної терапії поліпшує результати ерадикації, знижує частоту виникнення небажаних явищ, запобігаючи розвитку діареї, асоційованої з прийомом антибіотиків. Імовірно, його застосування пов'язане також з елімінацією *H. pylori* з поверхні слизової оболонки шлунка, але підтвердження цього потребує проведення додаткових досліджень. У пацієнтів з метаболічно-асоційованими захворюваннями застосування «Лактіале» має бути тривалим для профілактики прогресування не лише станів, пов'язаних з дисбіозом, а і станів, які супроводжуються порушеннями ліпідного та вуглеводного профілів.

В умовах формування метаболічно-асоційованих станів питання курації і тактики ведення пацієнтів з кислотозалежними захворюваннями, наявністю інфекції *H. pylori* набувають актуальності як з точки зору тривалості терапії, так і з точки зору глибоких змін в якісному і кількісному складі мікробіоти ШКТ, бо остання безпосередньо бере участь у формуванні аномального метаболічного фенотипу (розвиток порушення толерантності до вуглеводів і ЦД-2, надлишкової маси тіла, ожиріння, дисліпідемії та атеросклерозу тощо). Тому своєчасний вплив на механізми, які запобігають як мінімум прогресуванню метаболічних порушень, є необхідним і достатнім у цієї категорії пацієнтів.

Статтю опубліковано за підтримки ПАТ «Фармак».

Список літератури

- Захаренко С. М., Фоминых Ю. А., Мехтиев С. Н. Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. — 2011. — № 3. — С. 14–22.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги гастроєзофагальна рефлюксна хвороба: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31 жовтня 2013 року №943). — К, 2013. — 32 с.
- 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.
- 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. 2905–2914.
- Attwood S. E., Ell C., Galmiche J. P. 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. 1162–1174.
- 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. 6237239. doi: 10.1155/2018/6237239
- 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.
- Castell D. O., Kabrila 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, N 3. — P. 575–583.
- 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. 5407–5416. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5407.
- 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.
- FDA.gov [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration Vol. c2007 [updated 2013 Apr 10 Vol. cited 2013 Sep 3].
- 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/jclinpath-2013-201743.
- Freedberg D. E., Lebowitz B., Abrams J. A. The impact of proton pump inhibitors on the human gastroesophageal microbiome // Clin. Lab. Med. — 2014. — Vol. 34 (4). — P. 771–785. doi: 10.1016/j.cll.2014.08.008.
- Gunji T., Matsuhashi N., Sato H. et al. Helicobacter Pylori infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 3005–3010.
- 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, N 2. — P. 162–170. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.958884.
- Kozyrieva T., Kolesnikova E., Shut I. Correlation of Helicobacter pylori infection with development of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease in association with type 2 diabetes mellitus // Georgian Medical News. — 2016. — N 7–8. — P. 24–28.
- Malamug L. R., Karnchanasorn 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.
- 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/gutjn-2016-312288.
- Miner P. Jr., Tutuian R., Castell D. O. et al. Intra-gastric acidity after switching from 5-day treatment with intravenous pantoprazole 40 mg/day to 5-day treatment with oral esomeprazole 40 mg/d or pantoprazole 40 mg/d: an open-label crossover // Clin. Ther. — 2006. — Vol. 28, N 5. — P. 725–733.
- Mukhtar M. H., Nasif W. A., Babakr 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.
- 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.
- Sahara S., Sugimoto M., Uotani T. et al. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapidmetabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2013. — Vol. 38 (9). — P. 1129–1137. doi: 10.1111/apt.12492.
- 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.
- Shin J. M., Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2013. — Vol. 19. — P. 25–35.
- 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, N 6. — P. 1505–1512. doi: 10.1007/s10620-006-9522-5
- 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
- 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. 857–863.
- Upala S., Sanguanko A., Saleem S. A., 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, N 2. — P. 153–150. doi: 10.1097/MEG.0000000000000774.
- 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. — N 15. — P. 927–935.
- 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.0b013e318266f6cf.

Е. В. Колесникова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Инфекция *Helicobacter pylori* и кислотозависимые заболевания на фоне метаболически-ассоциированных состояний: механизмы развития и тактика ведения

Приведены данные об участии инфекции *Helicobacter pylori* в инициации и прогрессировании изменений метаболического статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2), инсулинорезистентностью, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доказан вклад инфекции *H. pylori* в увеличение частоты инфарктов миокарда и инсультов у пациентов с СД-2. Обоснована длительность применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) при наличии *H. pylori* при метаболически-ассоциированных состояниях, а также их влияние на микробиоту пищевода и желудка. Решение о продолжительности терапии ИПП не только при кислотозависимых заболеваниях, а и при проведении эрадикационной терапии *H. pylori* следует принимать на основании клинических рекомендаций и протоколов лечения этих заболеваний с учетом возраста пациента, его индивидуальных особенностей, сопутствующих заболеваний, динамики течения заболевания и наличия осложнений. Применение ИПП изменяет состав микробиоты желудка, повышая pH > 4,0. Это способствует быстрому размножению *Lactobacillus* spp. и *Streptococcus* spp. и других анаэробов. Однако результаты исследований о пользе или вреде таких изменений противоречивы, что требует проведения дополнительных исследований. Обоснована целесообразность применения эзомепразола («Эзонекса») у пациентов с метаболически-ассоциированными состояниями на основании особенностей фармакокинетики, фармакодинамики, а также клинической эффективности и безопасности. Особенностью метаболизма эзомепразола является феномен стереоселективности, что обеспечивает лучший контроль над секрецией, а также длительное действие у пациентов, которые быстро метаболизируют ИПП. Для улучшения результатов лечения пациентов с метаболически-ассоциированными состояниями оправдано назначение пробиотика «Лактиале».

Ключевые слова: инфекция *H. pylori*, кислотозависимые заболевания, метаболически-ассоциированные состояния, эзомепразол, пробиотики.

O. V. Kolesnikova

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Helicobacter pylori infection and acid-related diseases against the background of metabolic-associated conditions: mechanisms of development and management

The author presents data on the role of *H. pylori* infection in the initiation and progression of the changes in metabolic status of patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2), insulin resistance, obesity, cardiovascular diseases. Evidence has been obtained indicating the contribution of *H. pylori* infection to an increase in the incidence of myocardial infarction and stroke in patients with DM-2. The duration of the use of proton pump inhibitors in the context of the *H. pylori* presence in metabolic-associated states, as well as their effects on the microbiota of the esophagus and stomach, has been substantiated. Decisions on the PPI therapy duration, not only at acid-dependent diseases, but also during eradication therapy, should be based on the available clinical recommendations and protocols for the treatment of these diseases, with account of patient's age, individual characteristics, concomitant diseases, the dynamics of the disease course and the presence of complications. The use of PPI results in the changes in the stomach microbiota composition, in the pH increase up to 4.0 and higher, thus promoting the rapid multiplication of *Lactobacillus* spp. and *Streptococcus* spp. as well as other anaerobes. However, these investigations' results of the usefulness or harm of such changes are contradictory and require further research. The expediency of the use of esomeprazole (*Ezonexa*) in these patients in view of the features of pharmacokinetics, pharmacodynamics, as well as clinical efficacy and safety has been substantiated. The peculiarity of esomeprazole metabolism is its stereoselectivity phenomenon, which provides better control of secretion, as well as a longer-lasting esomeprazole effects in patients who rapidly metabolized PPIs. To improve the results of treatment of patients with metabolic-associated conditions, the administration of *Laktiale* probiotic is justified.

Key words: *H. pylori* infection, acid-related diseases, metabolic-associated states, esomeprazole, probiotics. □

Контактна інформація

Колеснікова Олена Вадимівна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». <https://orcid.org/0000-0001-5606-6621>
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а. Тел. (572) 370-28-18. E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 29 січня 2019 р.