

# Складнощі антигелікобактерної терапії

Ю.М. Панчишин<sup>1</sup>, к.мед.н., доцент,  
О.Ф. Мостова<sup>2</sup>, лікар-гастроентеролог,  
Ю.В. Шулюк<sup>2</sup>, лікар-гастроентеролог,

<sup>1</sup>кафедра внутрішньої медицини № 2

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,  
<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний центр Західного регіону

**Д**ані літератури щодо лікування інфекції *Helicobacter pylori* (HP) є неоднозначними. За даними J.P. Gisbert [19, 20], не зважаючи на досить ефективні схеми ерадикації HP, приблизно 20% пацієнтів залишаються інфікованими після терапії першої лінії. Зростає резистентність до препаратів, які входять до схем лікування HP-інфекції. Важливим для лікування є вибір антибіотиків, можливість збільшення дози антисекреторних препаратів і тривалості лікування, використання солей вісмуту [15].

У 2010 році запропоновані рекомендації нового Маастрихтського консенсусу (Маастрихт-4), присвячені лікуванню та діагностиці інфекції HP. Детально з положеннями, викладеними в 4-му Маастрихтському консенсусі, можна ознайомитися в роботі P. Malfertheiner et al. [29].

Інгібітори протонної помпи (ІПП) є важливою складовою антигелікобактерної терапії. Вказані засоби належать до хімічного класу заміщених похідних бензimidазолу та мають антисекреторну дію за рахунок пригнічення  $H^+/K^+$ -АТФази (протонної помпи) парієтальних клітин слизової оболонки шлунка.

В каналцях шлункових залоз ІПП взаємодіють з іонами водню, трансформуються в сульфенамідні похідні. Останні утворюють ковалентні зв'язки з SH-групами цистеїну  $H^+/K^+$ -АТФази на поверхні апікальної мембрани парієтальних клітин, спрямованої в просвіт шлункових залоз, та блокують кінцеву стадію утворення соляної кислоти. Тривалість дії препарату залежить від швидкості синтезу нових молекул протонної помпи та тривалості циркуляції препарату в крові.

Парієтальна клітина слизової шлунка має рецептори, чутливі до гістаміну, гастрину та ацетилхоліну. Стимуляція таких рецепторів сприяє секреції кислоти, а їх пригнічення – значному зменшенню кислотоутворення в шлунку. Ізолюване пригнічення секреції кислоти через дію лише на окремі рецептори парієтальної клітини не приводить до значного зниження кислотоутворення.

Транспорт кислоти з ізолюваних везикул у мембранах обкладкових клітин залежить від концентрації іонів калію. Процес обміну іонів водню на іони калію є електронно нейтральним. За даними експериментальних досліджень, ізолювані обкладкові клітини слизової шлунка лише при наявності АТФази та іонів калію можуть синтезувати іони водню.

Паралельно з інгібуванням протонної помпи в обкладкових клітинах пригнічується секреторний процес в D-клітинах, які синтезують соматостатин. Можливо,

що ІПП блокують протонну помпу та пригнічують D-клітини, завдяки чому створюються умови для синтезу значної кількості гастрину G-клітинами слизової шлунка.

**Всі ІПП, за винятком езомепразолу, нестійкі до дії кислого вмісту шлунка; швидко всмоктуються в тонкій кишці; мають подібний механізм дії та достатньо високий рівень активації за умов низького рН, короткий період напіввиведення та незначний нирковий кліренс; через збільшення рН вмісту шлунка здатні змінювати абсорбцію деяких препаратів, зокрема збільшувати абсорбцію кислотостійких антибіотиків; використання ІПП у вагітних жінок потребує подальшого вивчення; їх ефективність пов'язана з певними генетичними особливостями: 3-10% людей певної популяції належать до осіб зі сповільненим метаболізмом ІПП, зниженим їх кліренсом та збільшеним часом напіввиведення препаратів.**

При використанні будь-якого ІПП не вдається досягнути 100% ахлоргідрії. В просвіті шлунка та прилеглий до слизової зони можливе зростання рН до 4-8, але безпосередньо на слизовій підвищити рН до цього рівня поки що не вдається [1].

**Інгібітори протонної помпи знижують базальну і стимульовану шлункову секрецію незалежно від природи подразника. Їх клінічна ефективність найвища серед противиразкових засобів. ІПП забезпечують підтримку внутрішньошлункового рН на рівні 3,0 і вище впродовж 18 годин на добу, що сприяє рубцюванню виразкових дефектів. Всі сполуки зазначеної групи швидко активуються при виражено кислій реакції середовища (рН < 3,0). За умови рН 3,5-7,4 пантопразол хімічно більш стійкий, ніж омепразол чи лансопразол.**

ІПП зв'язуються з білками плазми і швидко метаболізуються в печінці за участю цитохрому P450 та генів CYP2C19 и CYP2A. На відміну від рабепразолу, омепразол, лансопразол, пантопразол та езомепразол метаболізуються переважно за допомогою системи ферментів цитохрому P450 в осіб з геном CYP2C19. Ген CYP2A4 менше залучений до метаболізму зазначених препаратів.

ІПП пригнічують секрецію соляної кислоти в осіб:

- з мутаціями в обох алелях гена CYP2C19 – виражено;
- з мутаціями в одній алелі – помірно;
- із гомозиготним типом – незначно [1].

Омепразол, пантопризол і лансопризол відрізняються за хімічною структурою, біодоступністю, періодом напіврозпаду, але результати їх клінічного використання є подібними. Для тривалої підтримувальної терапії нині рекомендують лише омепразол та лансопризол.

Призначення високої дози ІПП (двічі на день) покращує ефективність потрібної терапії [38]. Збільшення тривалості потрібної терапії з ІПП та кларитроміцином з 7 до 14 днів підвищує рівень успішної ерадикації НР [16].

При неускладненій виразці дванадцятипалої кишки продовження тривалості терапії ІПП не рекомендоване. В той самий час за наявності виразки шлунка чи ускладненої виразки дванадцятипалої кишки рекомендована триваліша терапія ІПП. У випадку кровотеч із виразок ерадикація має починатися одразу після відновлення харчування [29].

**Прийом антацидів** та їжа не впливають на фармакокінетику пантопризолу. Сукральфат та їжа змінюють абсорбцію лансопризолу. Фармакокінетика омепразолу може змінюватися залежно від прийому їжі, але не змінюється від застосування рідких антацидів. Тому омепразол та лансопризол приймають за півгодини до вживання їжі, а пантопризол – незалежно від прийому їжі (<http://www.lvrach.ru/2007/01/4534653>). Пантопризол збільшує рівні гастрину та інсуліну плазми [36].

**Переваги ІПП:**

- швидко ліквідують печію чи біль за грудиною та в епігастрії (особливо вдень) у пацієнтів із кислотозалежними хворобами;
- інтенсивніше пригнічення кислотоутворення в шлунку впродовж тривалого часу у порівнянні з антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів та антацидами;
- позитивний ефект у різних схемах антигелікобактерної терапії;
- висока ефективність у лікуванні хворих із гіперсекрецією.

**Побічні ефекти ІПП:** діарея, нудота, метеоризм, біль у животі, головний біль, запаморочення, свербіння шкіри та інші шкірні реакції. Можливі закрепи, інфекції дихальних шляхів, синусити [4]. С. Bourne et al. [11] вказують на зростання частоти шлункових інфекцій, пневмоній; дефіцит магнію; інтерстиційний нефрит; нейтропенію; можливий ризик розвитку раку шлунка при застосуванні препаратів цієї групи.

Рикошетний синдром гіперсекреції з клінічними проявами може бути першою ознакою розвитку залежності від ІПП (<http://www.internist.ru/articles/evidence-based-medicine/news-of-evidence-based-medicine/ingibitori.html>). Резистентність до омепразолу проявляється збереженням рН в тілі шлунка < 4 упродовж понад 12 годин при добовому моніторингу на фоні двократного прийому стандартної дози препарату.

Спільні побічні дії інгібіторів протонної помпи подані в **таблиці 1** [3]; побічні дії окремих ІПП – у **таблиці 2**.

**ІПП можуть перешкоджати метаболічній активації клопідогрелю** через пригнічення цитохрому P452C19, але клінічні прояви цього процесу недостатньо вивчені [14]. В експериментальному дослідженні І.Г. Палій і співавт. [2] встановлено, що пантопризол та рабепразол не впливають на антиагрегантні властивості клопідогрелю; езомепразол та омепразол негативно впливають на ці властивості, зменшуючи тривалість кровотечі. Отримані в цьому дослідженні результати збігаються з даними літератури [8, 13, 18]. У деяких роботах відзначено, що поєднане використання клопідогрелю та ІПП збільшує ризик усіх видів смертності, але не кількість великих кардіальних подій [28]. S.M. Bhurke et al. [9] зазначають, що вживання клопідогрелю та ІПП асоціюється з достовірним збільшенням ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у пацієнтів із гострим коронарним синдромом.

**Серед препаратів, які індукують остеопороз**, є інгібітори протонної помпи [31, 39]. У багатьох дослідженнях показано, що лікування ІПП може сприяти переломам кісток, але кількість проспективних досліджень невелика. Однак M. Vodmer et al. [10] не підтримують думки про негативний вплив інгібіторів протонної помпи на

**Таблиця 1. Спільні побічні дії інгібіторів протонної помпи [3]**

ІПП	Побічні ефекти
Омепразол, пантопризол, лансопризол, рабепразол, езомепразол	Діарея або закрепи, біль у животі, сухість у роті, порушення смаку, стоматит, транзиторне підвищення вмісту білірубину та активності печінкових ферментів, зміни апетиту, гіпомagneмія [21, 32]; головний біль, запаморочення, сонливість, парестезії, депресія і галюцинації; артралгії; порушення зору; панцитопенія; міопатії та міальгії, ураження шкіри різного ступеня, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса – Джонсона (ексудативна злюякісна еритема)

**Таблиця 2. Побічна дія окремих інгібіторів протонної помпи**

ІПП	Побічні ефекти
Омепразол	Зниження ефекту клопідогрелю при одночасному прийомі з омепразолом [30], персистуючий кашель [22] та гіперпігментації шкіри [34]
Рабепразол	Нейропсихічні розлади [5], бронхоспазм
Езомепразол	Фоточутливість [37], кандидоз шлунково-кишкового тракту
Пантопризол	Фотофобія

Таблиця 3. Приклади взаємодії ІПП та інших медикаментів

Комбінація препаратів	Взаємодія
Інгібітори протонної помпи + ітраконазол чи кетоконазол	Зниження абсорбції протигрибкових засобів
Інгібітори протонної помпи + дигоксин	Зростання концентрації дигоксину в плазмі
Лансопризол + антациди/сукральфат	Зниження абсорбції лансопризолу
Лансопризол + контрацептиви <i>per os</i>	Прискорення метаболізму контрацептивів
Омепразол + діазепам	Посилення дії діазепаму
Омепразол + фенітоїн	Посилення дії фенітоїну

ризик розвитку переломів. Одночасний прийом біс-фосфонатів та ІПП може сприяти збільшенню ризику переломів стегна [26].

**При тривалому (кілька років) безперервному застосуванні препаратів у хворих виникає гіпергастринемія**, прогресують явища атрофічного гастриту, може розвиватися гіперплазія ендокринних клітин слизової шлунка, що виробляють гістамін. Гіпергастринемія найбільше виражена при використанні рабепразолу. Через 2-3 тижні після припинення терапії рівень гастрину в сироватці повертається до вихідного.

За необхідності пролонгованого чи постійного лікування для зниження ступеня гіпергастринемії ІПП рекомендовано приймати разом із синтетичними аналогами простагландинів (мізопростол) чи пірензепіном, які значно знижують рівень гастрину.

**Використання ІПП веде до підвищення рівня пепсиногену I в сироватці крові.** Прийом омепразолу в дозі 40 мг щоденно призводить до зниження моторно-евакуаторної функції шлунка.

За умови застосування ІПП можлива зміна рН-залежної абсорбції лікарських засобів, які належать до груп слабких кислот (сповільнення) і основ (прискорення).

**Використання ІПП у людей літнього віку** не потребує корекції дози, бо препарати характеризуються повільним початком дії (не раніше ніж за 1 годину). Тому вони не підходять для терапії за вимогою (в момент виникнення болю чи печії). Для такої терапії доцільні сучасні антациди чи розчинні  $H_2$ -блокатори (ефект впродовж 1-6 хвилин). Однак використовувати ІПП у людей літнього віку треба з обережністю. Лікування пацієнтів зі зниженою функцією печінки треба починати з половинних доз, поступово збільшуючи їх до рекомендованих. У випадку зростання активності печінкових ферментів препарати треба відмінити.

У країнах Західної Європи проведено багато ретроспективних досліджень, які виявили **пряму залежність між тривалим прийомом ІПП та розвитком *Clostridium difficile*-асоційованої діареї**. Подібні результати отримані в одному з досліджень, проведених в Японії (зростання ризику розвитку *Clostridium difficile*-асоційованої діареї більше ніж втричі).

При тривалому лікуванні ІПП пацієнтів із ГЕРХ можливий розвиток резистентності до цієї групи препаратів. Заміна одного ІПП на інший поліпшує стан таких хворих [1].

Деякі автори виявили **погіршення зору** в пацієнтів літнього та старечого віку на фоні тривалого прийому ІПП. Це зазначається і в інструкціях для застосування таких препаратів [1].

Тривала терапія ІПП може сприяти розвитку **гіперплазії ентерохромафінних клітин слизової шлунка**, що секретують біогенні аміни (в експерименті показано можливість розвитку на цьому фоні карциноїдного синдрому) [24].

Підгострий червоний вовчак з ураженням шкіри може індукуватися багатьма ліками, зокрема інгібіторами протонної помпи. Ми знайшли дослідження, де описані три таких випадки [7].

**Виявлено зростання смертності серед осіб, які приймають високі дози ІПП [27].**

У госпіталізованих пацієнтів, які вживали ІПП, зареєстрований **вищий ризик гіперчутливих реакцій на ліки**, особливо серед осіб з анамнестичними алергічними реакціями на медикаменти та при тривалому періоді госпіталізації [33].

У критично хворих пацієнтів ІПП більш ефективні, ніж антагоністи рецепторів до гістаміну, в плані профілактики кровотеч з верхніх відділів травного тракту [6].

Приклади взаємодії ІПП та інших медикаментів наведені в **таблиці 3**.

**Рабепразол сприяє накопиченню дигоксину** в організмі людини, що може призвести до токсичної дії глікозиду [17].

За даними літератури, вживання ІПП за 30 днів до госпіталізації в стаціонар асоційоване зі зростанням ризику розвитку госпітальної пневмонії [23, 25, 35].

Підсумовуючи сказане, зауважимо, що призначення інгібіторів протонної помпи — препаратів, які тривало вивчаються і застосовуються в клініці, — потребує детального аналізу історії хвороби кожного конкретного пацієнта.

Список літератури — в редакції