

# КИСЛОТОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**В.Г. Передерий, В.В. Чернявский**

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

**Ключевые слова:** пептическая язва, гастроэзофагеальная болезнь, лечение, ингибиторы протонной помпы.

Успех, достигнутый в вопросах медикаментозного подавления кислотности, заживлении пептических язв и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), сделал нецелесообразными кислотоснижающие хирургические вмешательства, способствовал уменьшению количества гастропатий, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Общепринятым стало мнение о том, что большинство пациентов с симптомами ГЭРБ должны лечиться терапевтически, не подвергаясь хирургическим вмешательствам. Но, несмотря на достигнутый прогресс, осталось много нерешенных вопросов, касающихся лечения кислотозависимых заболеваний, в том числе тактика ведения больных с ГЭРБ, не отвечающих на лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), пациентов с НЭРБ и неисследованной изжогой, больных с неварикозным верхним желудочно-кишечным кровотечением, профилактика стресс-зависимых кровотечений, лечение и профилактика НПВП-зависимых повреждений и оптимальное сочетание антисекреторных средств и антибиотиков для эрадикации *Helicobacter pylori*.

В настоящее время исследуется большое количество новых препаратов, способных улучшить лечение кислотозависимых заболеваний. Некоторые из них (калий-конкурентные блокаторы кислоты и антагонисты рецепторов гастрина) проходят клинические испытания, в то время как другие (антигастриновая вакцина, лиганды  $H_2$ -рецепторов и антагонисты рецепторов к гастрин-релизинг пептиду) находятся в доклинической фазе и требуют исследований. Особо привлекательным представлялся быстрый эффект калий-конкурентных блокаторов — полная блокада секреции с первой дозы. Однако вторая фаза испытаний одного из представителей этого класса (AZD0865) не показала преимуществ перед ИПП. Кроме того, быстрое развитие толерантности к этим препаратам заставляет отнести их к вспомогательным средствам для совместного использования с ИПП с целью предотвращения гипергастринемии [32].

Таким образом, в нашей практике наилучшими кислотоснижающими препаратами пока что остаются ИПП. Из имеющихся на фармацевтическом рынке представителей этой группы практическому врачу приходится выбирать препарат, который будет назначен пациенту с конкретной целью — подавить секрецию кислоты, в связи с этим возникает вопрос: одинаковы ли по эффективности все ИПП? Ежедневно

сталкиваясь в своей практике с кислотозависимыми заболеваниями, нам приходилось использовать все имеющиеся на рынке Украины ИПП: 1-го поколения (омепразол, лансопразол, пантопразол) и 2-го (рабепразол, эзомепразол) — как оригинальные препараты, так и генерики некоторых из них. И у нас, естественно, сложилось определенное мнение о каждом из них, а также о предпочтительном выборе в тех или иных клинических ситуациях. У каждого практикующего врача свои предпочтения. Но, может ли быть у каждого «своя правда» в эпоху медицины, основанной на доказательствах? И если раньше термин «доказательная медицина» использовали как альтернативу понятию «клинический опыт», то в дальнейшем он стал обозначать подход, позволяющий улучшить качество практической медицины, используя более доказанные способы лечения. И сейчас под этим термином мы подразумеваем добросовестное, точное и осмысленное применение лучших современных доказательств для лечения конкретного пациента.

Для обоснованного выбора ИПП необходимо знать ответы, по крайней мере, на четыре вопроса.

1. Существуют ли данные о более высокой эффективности одного ИПП по отношению к другому и соответствуют ли эти данные требованиям доказательной медицины?
2. Какова безопасность и переносимость выбранного ИПП?
3. Оправдан ли экономически выбор ИПП?
4. Есть ли у него преимущества в сравнении с другими ИПП?

Таким образом, следует учитывать все критерии, поскольку оценка ИПП должна быть комплексной. Его выбор должен осуществляться независимо от рекламы фармацевтических компаний, а в соответствии с требованиями доказательной медицины, то есть согласно данным, полученным при мета-анализе рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

Для подтверждения своих предпочтений, прежде всего в отношении эффективности ИПП, мы обратились к данным многоцентровых исследований, проведенных в мире. Было найдено 37 сравнительных исследований эффективности ИПП [7—13, 16—20, 22, 25, 26, 28, 35, 36] (таблица).

Следует заметить, что исследования проводились с оригинальными препаратами. Это важно, поскольку экстраполирование преимуществ брендового рабепразола — «Париета» на генерики, как показали про-

Таблиця. Кількість порівняльних досліджень ІПП

ІПП	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Рабепразол	Езомепразол
Омепразол					
Лансопразол	6				
Пантопразол	3	1			
Рабепразол	4	2	4		3
Езомепразол	6	4	4	0	

ведені дослідження, недопустимо, оскільки ефективність їх у всіх відношеннях нижче, ніж у «Парієта» [2, 3].

Під ефективністю ІПП ми розуміємо час настання клінічної ремісії, заживлення ерозій, язвенного дефекта, запобігання рецидивів. При цьому необхідно врахувати і якість життя пацієнта в період до настання клінічної ремісії: швидкість купірування изжоги/боли і час безкислотних проривів.

Час настання клінічної ремісії для 20 мг омепразолу становить 7–9 днів, для 30 мг лансопразолу — 5, для 40 мг пантопразолу — 8–10, для 20 мг рабепразолу — 2–3, для 20 мг езомепразолу — 7–8, для 40 мг езомепразолу — 5 днів.

Таким чином, індукування клінічної ремісії швидше всього настає при використанні 20 мг рабепразолу. По ступеню зменшення терміну настання клінічної ремісії вищезгадані препарати можна розташувати в наступній послідовності: 20 мг рабепразолу — 30 мг лансопразолу — 40 мг езомепразолу — 20 мг езомепразолу — 20 мг омепразолу — 40 мг пантопразолу.

В даному випадку всі ці показники корелюють з фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями ІПП.

Всі ІПП викликають дозозалежний кислотосупресивний ефект. Тому ефективність ІПП необхідно оцінювати тільки при порівнянні еквівалентних доз: омепразол — 20 мг, лансопразол — 30 мг, пантопразол — 40 мг, рабепразол — 20 мг, езомепразол — 40 мг.

Більш висока ефективність рабепразолу обумовлена його фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями. Так, із всіх ІПП рабепразол піддається найбільш швидкій кислотоіндукованої активації, а пантопразол — найбільш повільній. Рабепразол *in vitro* повністю інгібує протонні помпи через 5 хв, тоді як омепразол і лансопразол досягають такого ж ефекту через 30 хв, а пантопразол через 45 хв інгібує тільки 50% протонних помп. Швидке і сильне інгібування шлункової секреції рабепразолом

доказано як *in vitro*, так і *in vivo* [25]. Рабепразол у дозі 20 мг знижує інтрагастральну кислотність на 85% в течение 7–14 днів [24].

Фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості рабепразолу роблять його препаратом вибору при проведенні емпіричної терапії (ЕТ) ГЕРБ, а також терапії «on demand» (за необхідності), так як параметри кислотопродукції корелюють з затуханням симптомів ГЕРБ і заживленням ерозій при ГЕРБ.

Вперше термін «ночний кислотний прорив» (НКП) ввели P.L. Peghini і соавт. [37, 38]. Він означає зниження рН шлункового соку нижче 4 в течение більше 60 хв у пацієнтів, приймавших ІПП. Оскільки «кислотні прориви» спостерігаються не тільки вночі, але і вдень, правильніше говорити про «епізодическі кислоти прориви» (ЭКП), які зустрічаються у 87,5% хворих при прийомі 20 мг омепразолу 1 раз в день, то єсть у 9 із 10 пацієнтів в час підтримуючої терапії. НКП визначається у 70% пацієнтів, приймаючих ІПП 2 рази в день.

Ще більш актуальна ця проблема при шлунковому Барретта (ПБ): 50% пацієнтів з ПБ, приймаючі омепразол по 40 мг 2 рази в день, мають НКП.

НКП спостерігаються при прийомі будь-якого ІПП, так як ні один із них не контролює рН шлункового соку вище 4 в течение 24 ч. Найменша частота НКП відзначена при використанні рабепразолу [25, 35].

Для пацієнтів, приймаючих ліки, надзвичайно важливо швидко купірувати симптоми. Клінічні дослідження, проведені вище, підтверджують позиціонування «Парієта», як самого «швидкого ІПП». Існує достатньо багато публікацій, в тому числі і співробітників нашої кафедри, в яких порівнюється антисекреторна ефективність різних пар ІПП з допомогою рН-моніторингу. Найбільш основоположним подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням швидкості дії ІПП стало швейцарське дослідження, порівнює швидкість досягнення ефекту і його тривалість для першої дози омепразолу 20 мг (капсул), MUPS-таблетки омепразолу 20 мг, лансопразолу 30 мг, рабепразолу 20 мг, пантопразолу 40 мг і плацебо з допомогою 24-годинного інтрагастрального рН-моніторингу. Результати показали, що швидкість досягнення рН > 3 і рН > 4, а також час утримання рН > 3 і рН > 4 були найбільшими для рабепразолу порівняно з іншими ІПП (P < 0,04), в той час як середні рівні рН в денне і нічне час були вище для рабепразолу і лансопразолу порівняно з пантопразолом і різними формами випуску омепразолу (P < 0,04) [28].

Дослідження в цьому напрямку продовжуються. На наш погляд, особливу увагу заслуговують два дослідження, проведені в 2007 г. В одному з них (Warrington і соавт.) порівнювалися ефективність однократного застосування рабепразолу 20 мг і пантопразолу 40 мг у пацієнтів з ГЕРБ і нічної изжоги. Площа під кривою (AUC) внутрішньогастричного рН, а також середній час утримання рН > 3 і рН > 4 після застосування рабепразолу були достовірно вище, ніж у пантопразолу (P < 0,004) [36]. Це дослідження підтверджує висновок президента Всесвітньої гастроентерологічної асоціації

G. Tytgat о том, что рабепразол предпочтительнее для терапии ГЭРБ «по требованию» [34]. Во втором исследовании (Armstrong и соавт.) двойным слепым перекрестным методом с двойным плацебо-контролем сравнивалось воздействие на интрагастральный показатель рН перорального приема 20 мг рабепразола и внутривенного введения 40 мг пантопризола. Измеряли рН на первые и третьи сутки лечения. Средний процент достижения рН > 4 в течение 24 ч был выше для рабепразола, чем для пантопризола в первый день: 37,7% (30,6—44,8%) против 23,9% (20,0—27,8%). Среднее время удержания рН > 3 и рН > 4, а также медианное значение внутригастрального рН также были выше для рабепразола, как в первый, так и на третий день [6]. Отсюда следует важный практический вывод: как только пациент может глотать, эффективной альтернативой внутривенному введению ИПП может служить пероральный прием «Париета».

Что касается безопасности ИПП, то рабепразол, как эффективно работающий ИПП в наиболее широком диапазоне рН, мог бы рассматриваться как потенциально менее безопасный в сравнении с ИПП, имеющими узкий диапазон (пантопризол). В этом отношении важно отметить, что клинически значимые побочные эффекты являются чрезвычайно редкими для всех ИПП, что показано во всех исследованиях, в том числе и в многолетних наблюдениях за непрерывным приемом ИПП. Если обратиться к биохимическому механизму действия ИПП, то станет понятно, почему рН-селективность не сказывается на безопасности препаратов. Дело в том, что все ИПП ковалентно взаимодействуют с SH-группами  $\beta$ -субъединицы  $H^+/K^+$ -АТФазы париетальных клеток желудка. Биохимический анализ показал, что именно эта  $\beta$ -субъединица является единственным белком, связывающимся с молекулами ИПП (замещенными бензимидазолами). Действительно, рабепразол с рК — 4,9, может оказаться в лизосомах клеток, однако его мишень в них отсутствует, кроме того, в других органеллах, в частности митохондриях,  $H^+/K^+$ -АТФаза по структуре не имеет ничего общего с аналогичным ферментом в апикальной мембране париетальных клеток, поэтому рН-селективность здесь никакой роли не играет [1, 27]. С другой стороны, важным показателем селективности, по нашему мнению, является скорость перехода ИПП из крови в париетальную клетку. Быстрее всех в париетальных клетках накапливается именно «Париет» [1].

С омепразолом, как эталонным препаратом, все другие ИПП сравнивались чаще, чем друг с другом. Достоверно лучшими оказались результаты лечения эзомепразолом в дозе 40 мг по сравнению с омепразолом в дозе 20 мг. Сравнение эффективности 40 мг эзомепразола, 30 мг лансопризола и 40 мг пантопризола не показало достоверных отличий между ними [26].

В одном сравнительном исследовании рабепразола с омепразолом на 202 пациентах с ГЭРБ, принимавших 20 мг каждого из препаратов 1 раз в день утром, уровень заживления эзофагита через 8 нед составлял 92% для рабепразола и 94% для омепразола [14]. Не было также статистически достоверных отличий в количестве пациентов с полным отсутствием

изжоги в конце исследования. Подобные результаты получили J.C. Delchier и соавт. при обследовании 310 пациентов с ГЭРБ, однако они отметили, что при режиме дозирования 10 мг 2 раза в сутки рабепразол более эффективен в купировании дневной изжоги, чем омепразол ( $p = 0,009$ ) [15]. G. Holtmann и соавт. провели многоцентровое двойное слепое исследование, сравнивающее эффект однократного приема 20 мг рабепразола и 40 мг/сутки омепразола (20 мг 2 раза в день) у 251 пациента с эрозивной ГЭРБ [23]. На 3-й день лечения полное исчезновение изжоги отметили 83,9 и 82,8% больных в группах рабепразола и омепразола соответственно. Однако через 7 дней лечения количество пациентов с интенсивной и очень интенсивной изжогой в группе, лечившейся рабепразолом, уменьшилось в 2 раза по сравнению с группой, лечившейся омепразолом. Таким образом, рабепразол показал более высокую эффективность относительно скорости купирования рефлюксных симптомов у пациентов с эрозивной ГЭРБ.

Исходы 4-недельного лечения различными ИПП эндоскопически негативной ГЭРБ в разных исследованиях отличались [26]. Так, в исследовании Miner и соавт. (2002) использования 20 мг рабепразола было показано полное исчезновение изжоги у 97,7% пациентов, 95%-доверительный интервал составлял от 91,4 до 99,4%, тогда как для 40 мг эзомепразола эти показатели составляли 56,7% (от 51,8 до 61,5%) (Armstrong, 2004), для 40 мг пантопризола — 57,1% (от 42,0 до 71,1%) (Armstrong, 2001), для 20 мг омепразола — 58,1% (от 53,4 до 62,6%) (Armstrong, 2004).

Кокрановский систематический обзор не содержит информации о сравнении эффективности различных ИПП для поддерживающей терапии и предупреждения рецидивов ГЭРБ. В отношении заживления рефлюкс-эзофагита через 4 нед лечения Кокрановский обзор показал отсутствие достоверных отличий между ИПП [25].

Данные многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований в основном свидетельствуют о том, что все имеющиеся ИПП при кислото-зависимых заболеваниях в сопоставимых дозах одинаково эффективно способствуют заживлению дефекта слизистой оболочки пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки к концу курса лечения. Достоверных исследований, сравнивающих попарно эзомепразол, рабепразол и пантопризол, нет. Поэтому нам, практикующим врачам, следует помнить, что все имеющиеся ИПП имеют «право на жизнь», но, назначая лекарство тому или иному пациенту, надо учитывать особенности назначаемого препарата.

Так называемые ИПП первого поколения (омепразол, пантопризол и лансопризол) имеют некоторые недостатки. Наиболее существенным из них на наш взгляд, является значительная вариабельность фармакокинетики и, соответственно, антисекреторного эффекта у различных пациентов в зависимости от генотипа печеночного цитохрома CYP2C19. Кроме того, эти препараты имеют существенный профиль межлекарственных взаимодействий. Омепразол, эзомепразол, пантопризол метаболизируются цитохромами 2C19 и 2D6, лансопризол — цитохромами 2C19 и 3A4, тогда как рабепразол — в основном неферментными путями [4]. Следует акцентировать на

этом внимание, так как кроме рабепразола все ИПП метаболизируются с участием цитохрома P450. Генетический полиморфизм CYP2C19 обусловлен, как правило, мутациями в одном или обоих аллелях, которые встречаются у 30—60% людей в зависимости от расы. Биодоступность всех ИПП, кроме рабепразола, зависит от генетического полиморфизма, что обуславливает значительные индивидуальные различия в скорости достижения антисекреторного эффекта. Средний 24-часовой интрагастральный pH при использовании рабепразола не зависит от генотипа CYP2C19, следовательно, эффект «Париета» более предсказуем [5]. При повторном приеме рабепразола, в отличие от омепразола, биодоступность препарата не изменяется. В то же время у некоторых людей отмечается дефицит CYP2C19, в связи с чем биодоступность ИПП первого поколения не повышается, и, следовательно, не усиливается его кислото-супрессивное действие. Время приема препарата и зависимость от приема пищи также могут оказывать влияние как на фармакокинетику этих лекарств, так и на их способность блокировать секрецию кислоты. Препараты первого поколения ИПП характеризуются относительно медленным началом действия и могут требовать нескольких приемов для достижения максимума подавления кислотности и облегчения симптомов, что, возможно, лимитирует их применение для терапии ГЭРБ «по требованию». Препараты пер-

вой генерации ИПП могут не обеспечить 24-часовой контроль кислотности, а ночные прорывы кислотопродукции могут наблюдаться даже в случае дозирования 2 раза в день [34].

Еще одним важным (вопреки сложившемуся у многих наших коллег мнению) моментом является соотношение во времени приема ИПП и пищи. Оптимальным является прием ИПП за 0,5—1,0 ч до еды. К тому времени, как прием пищи активирует протонные помпы, лекарство уже будет находиться в плазме крови. Такой режим приема обеспечит максимальный антисекреторный эффект и уменьшит вероятность взаимодействия препарата с пищей [24].

Таким образом, данные исследований, проведенных в мире, позволяют нам в своей практике применять любой оригинальный ИПП с ожидаемым клиническим эффектом — заживлением эрозии или язвенного дефекта. Однако наибольшую скорость купирования симптомов при ГЭРБ и пептических язвах и качество удержания от кислотных прорывов, которые непосредственно влияют на время наступления клинической ремиссии, имеет «Париет». Большой опыт работы с этим препаратом, а также собственные исследования с использованием 24-часового pH-мониторинга подтверждают высокую эффективность и безопасность этого препарата, а также предпочтительность «Париета» по сравнению с другими ИПП во многих клинических ситуациях.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лопина О.Д., Маев И.В. Семейство ингибиторов протонного насоса слизистой оболочки желудка // Харківська хірургічна школа.— № 4 (13).— 2004.— С. 123—130.
2. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Медико-экономическая эффективность стандартных схем эрадикации *H. pylori* с включением оригинального и генерического рабепразола // Здоров'я України.— 2006.— № 21/1.— С. 28—29.
3. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Пучков К.С., Чичула Ю.В. Сравнительная антисекреторная эффективность оригинального и генерического рабепразола по данным pH-мониторинга // Здоров'я України.— 2006.— № 8.— С. 63—64.
4. Симон В.А. Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 6.— С. 25—30.
5. Adachi K. et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2000.— Vol. 14, N 10.— P. 1259—1266.
6. Armstrong D., James C et al. Oral rabeprazole vs. intravenous pantoprazole: a comparison of the effect on intragastric pH in healthy subjects // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2007.— N 25 (2).— P. 185—196.
7. Birbara C., Breiter J. et al. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2000.— 12.— P. 889—897.
8. Borjesson M., Rolny P., Mannheimer C., Pihall M. Nutcracker oesophagus: a double-blind, placebocontrolled, crossover study of the effects of lansoprazole // Aliment. Pharmacol. Therap.— 2003.— 18 (11—12).— P. 1129—1135.
9. Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— 20 (2).— P. 181—188.
10. Carling L., Axelsson C.K., Forsell H. et al. Lansoprazole versus omeprazole in long term maintenance treatment of reflux

oesophagitis: a Scandinavia multicenter trial. Abstract 1036 // Gut.— 1996.— 39.— P. A182.

11. Castell D.O. et al. Sustained heartburn resolution is a good predictor of subsequent symptom status in GERD patients with erosive esophagitis // Gastroenterology.— 2002.— 122 (4 Suppl. 1).— P. A467, Abs T1495.

12. Castell D.O., Kahrilas P.J., Johnson D.A. et al. Esomeprazole provides more effective healing than lansoprazole in GERD patients with erosive esophagitis (EE) // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— 96.— P. S6.

13. Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E. et al. Esomeprazole is more effective than lansoprazole for treating daily and nocturnal heartburn in GERD patients with erosive esophagitis (EE) // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— 96.— P. S6.

14. Dekkers C.P.M., Beker J.A., Thjodleifsson B. et al. Double blind comparison of rabeprazole 20 mg vs omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1999.— 13.— P. 49—57.

15. Delchier J.-C., Cohen G., Humphries T.J. Rabeprazole, 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol.— 2000.— 35.— P. 1245—1250.

16. Dent J., Hetzel D.J., MacKinnon M.A. et al. Evaluation of omeprazole in reflux oesophagitis // Scand. J. Gastroenterol. 1989.— 166, suppl.— P. 76—82.

17. Dent J. Australian clinical trials of omeprazole in the management of reflux oesophagitis // Digestion.— 1990.— 47.— P. 69—71.

18. Deviere J., Costamagna G., Neuhaus H. et al. Nonresorbable copolymer implantation for gastroesophageal reflux disease: a randomized sham-controlled multicenter trial // Gastroenterology.— 2005.— 128 (3).— P. 532—540.

19. Earnest D.L., Dorsch E., Jones J. et al. A placebo controlled dose ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis // Am. J. Gastroenterol.— 1998.— 93.— P. 238—243.

20. Feng L.Y., Yao X.X., Jiang S.L. Effects of killing *Helicobacter pylori* quadruple therapy on peptic ulcer: a randomized double-blind clinical trial. *World journal of gastroenterology // WJG.*— 2005.— 11 (7).— P. 1083—1086.
21. Guidance of the use of proton pump inhibitors in the treatment of dyspepsia: NICE, UK: Technology Appraisal Guidance No7, 2000 (www.NICE.org.uk).
22. Havelund T., Laursen L.S., Lauritsen K. Efficacy of omeprazole in lower grades of gastro-oesophageal reflux disease // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1994.— 201.— P. 69—73.
23. Holtmann G., Bytzer P., Blum A.L. Clinical efficacy of a standard dose rabeprazole and a high dose omeprazole for the relief of GERD symptoms // *Gastroenterol.*— 2001.— 120 (suppl. 1).— P. A435.
24. Katz P.O., Tutuian R. Histamine receptor antagonists, proton pump inhibitors and their combination in the treatment of GERD // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2001.— 15.— P. 371—384.
25. Klok R.M., Postma M.J., van Hout B.A., Brouwers J.R. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use // *Aliment. Pharmacol. Therapeut.*— 2003.— 17 (10).— P. 1237—1245.
26. Marian S. McDonagh. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors Final Report // Oregon Evidence-based Practice Center, July 2006, 96P.
27. Orłowski J., Grinstein S. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> exchanger of mammalian cells // *J. Biol. Chem.*— 1997.— N 272.— P. 22373—22376.
28. Pantoflickova D., Dorta G. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Compendium: P. 3—10.
29. Pilotto A., Leandro G., Franceschi M., Ageing G. Acid-Related Disease Study, Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multi-centre, placebo-controlled study with pantoprazole // *Aliment. Pharmacol. Therapeut.*— 2003.— 17 (11).— P. 1399—1406.
30. Richter J.E., Bochenek W., PUGS Group. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— 95.— P. 3071—3080.
31. Sachs G., Shin J., Besancon M. The continuing development of gastric acid inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1993.— 7, Suppl. 1.— P. 4012.
32. Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? // In: *Recent Advances in Gastrointestinal Pharmacology and therapeutics.*— 2006.— P. 11—59.
33. Thomson A.B.R. Are the orally administered PPI equivalent? A comparison of lansoprasole, omeprazole, pantoprasole, and rabeprazole // *Curr. Gastroenterol. Rep.*— 2000.— 2.— P. 482—493.
34. Tytgat G.N. Shortcomings of the first generation proton pump inhibitors // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2001.— 13 (suppl. 1).— P. S29-S33.
35. Vakil N.B., Zuckerman S., Levine J.G. Nocturnal heartburn in patients with erosive esophagitis and its resolution with proton pump inhibitors // *Gastroenterology.*— 2002.— 112 (4 Suppl. 1).— P. A200, Abs S1291.
36. Warrington S., Baisley K. et al. Pharmacodynamic effects of single doses of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg in patients with GERD and nocturnal heartburn // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— N 25 (4).— P. 511—517.
37. Peghini P.L., Castell D.O., Decktor D. // *Pract. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 24, N5.— P. 60—67.
38. Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A. et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 93.— P. 763—767.

## КИСЛОТОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ З ПОЗИЦІЙ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ І КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

**В.Г. Передерій, В.В. Чернявський**

Розглядається питання медикаментозного зниження кислотності, зокрема при лікуванні пептичних виразок, гастроєзофагеальної хвороби. Порівнюються за ефективністю, швидкістю дії, біодоступністю інгібітори протонної помпи першого та другого покоління.

## ACID-SUPPRESSIVE THERAPY FROM THE POINT OF VIEW OF EVIDENCE-BASED MEDICINE AND CLINICAL PRACTICE

**V.G. Perederiy, V.V. Chernyavskiy**

The issues of the medicamental acid lowering have been examined including those arising at the treatment of peptic ulcers and gastroesophageal disease. The comparison has been held for the efficacy, speed of action and bioavailability of the proton pump of the first and second generations.