



С.М. Ткач

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Современные показания к применению повышенных доз ингибиторов протонной помпы

Ключевые слова

Ингибиторы протонной помпы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, «Омез» 40 мг.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) вошли в клиническую практику более 20 лет назад и на сегодняшний день являются одними из наиболее часто применяющихся медикаментов в клинике внутренней медицины. В настоящее время их используют приблизительно 5 % населения развитых стран. Открытие и внедрение в клиническую практику ИПП следует рассматривать как одно из наиболее важных достижений гастроэнтерологии XX века, поскольку они позволили не только осуществлять эффективный контроль за повышенной желудочной секрецией и кислотозависимыми заболеваниями, но и прочно вошли в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, позволяющие вылечивать большую часть хронических гастритов и пептических язв, а также, возможно, предупреждать развитие дистальных раков желудка. В настоящее время ИПП занимают первое место среди 5 наиболее распространенных препаратов, как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Только в США в 2004 г. на приобретение ИПП только для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) 65 млн пациентов потратили 7,7 млрд долларов. Из-за высокой эффективности и безопасности некоторые ИПП ныне отнесены к безрецептурным препаратам.

Хотя ИПП являются высокоэффективными агентами для лечения кислотозависимой патологии, у некоторых пациентов отсутствует адекватный терапевтический ответ на применение их стандартных доз (согласно рекомендациям Объединенного центра медикаментозной статистики

и методологии ВОЗ, эквивалентными стандартными дозами считаются 20 мг омепразола и рабепразола, 30 мг лансопразола, 40 мг пантопразола, 20 или 40 мг эзомепразола). Так, среди пациентов с ГЭРБ, которые не ответили на предыдущее 6-недельное лечение H₂-гистаминоблокаторами (ранитидин 150 мг 2 раза в день), у 30 % сохраняется умеренная или выраженная изжога даже после 8-недельного применения стандартных доз ИПП [41]. У 3–23 % больных с эрозивным эзофагитом в течение 8 нед приема стандартных доз ИПП заживления эрозий не происходит [1, 2, 4, 16, 21, 26, 35, 42, 48–50], а у 5–60 % больных симптомы полностью не разрешаются [21, 35, 51]. После начального терапевтического ответа на прием ИПП у 10–45 % пациентов с эрозивным эзофагитом в течение 52 нед возникают рецидивы, несмотря на постоянное поддерживающее лечение стандартными дозами ИПП [1, 2, 6, 7, 9, 11, 18, 21, 22, 35, 42, 48, 50, 52, 60].

Существует много причин, позволяющих объяснить недостаточный терапевтический ответ на стандартные дозы ИПП, несмотря на подавление кислотности или, что реже встречается, их недостаточный кислотоснижающий эффект. У пациентов с ГЭРБ основными причинами являются ночной кислотный прорыв (феномен снижения интрагастрального pH < 4 в теле желудка по ночам длительностью более 1 ч непрерывно, несмотря на прием ИПП) [28, 47], персистирующий или ИПП-индуцированный патологический дуоденогастроэзофагеальный желчный [58, 59] или постприандиальный некислотный рефлюкс

[59], нарушения моторики пищевода или недостаточность нижнего пищеводного сфинктера [31], персистирующий, но не выявленный кислотный рефлюкс [45], необъяснимый дозозависимый феномен [36] и неправильный диагноз. Для пациентов с пищеводом Барретта [15] или ларингофарингеальным рефлюксом [3] неадекватный клинический ответ на стандартные дозы ИПП не является редкостью. У пациентов с пептическими язвами неадекватный ответ на прием ИПП обычно ассоциируется с продолжающимся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [34].

Нередко у пациентов достаточный контроль симптоматики не достигается по причинам, связанным с самим пациентом, такими как плохая приверженность назначенному режиму лечения, неправильное время приема препарата по отношению к приему пищи, особенности CYP2C19-генотипа [53, 57] и необъяснимый феномен относительной резистентности к какому-либо одному (но не ко всем) ИПП [29]. Механизм недостаточной эффективности ИПП у пациента с кислотозависимой патологией, правильно установленным диагнозом и строгим выполнением врачебных рекомендаций остается неясным, возможно, в таких случаях играет роль комбинация различных причин.

Факторы, которые могут объяснить недостаточный эффект ИПП, изучали во многих исследованиях [11, 17, 21, 22], но постоянно встречающихся и характерных находок, так же, как и предрасполагающих факторов, не найдено [2, 52]. Поэтому, даже основываясь на современных доказательных данных, мы на практике пока не в состоянии точно проспективно идентифицировать пациентов, которые не будут давать ответ на стандартные дозы ИПП. Исключением могут быть только пациенты, у которых определен полиморфизм генотипа CYP2C19, по которому их можно разделить на «быстрых» и «медленных» метаболитов ИПП. К сожалению, определение полиморфизма CYP2C19 пока ограничивается только исследовательскими протоколами и в практической медицине широко не применяется.

Общепринято, что при недостаточном терапевтическом эффекте стандартных доз ИПП при определенных кислотозависимых заболеваниях должны применяться их повышенные (двойные, тройные и т. д.) дозы. Поэтому в настоящее время на мировом фармацевтическом рынке появились ИПП, содержащие в одной капсуле двойные дозы препарата. В Украине к таким препаратам относится недавно появившийся на рынке «Омез» 40 мг (Dr. Reddy's Laboratories). Напом-

ним, что первым зарегистрированным в Украине омепразолом был «Омез» 20 мг. С 1996 года, когда он впервые появился в аптечной сети, и по сегодняшний день этот препарат в нашей стране остается наиболее назначаемым и употребляемым ИПП. За прошедшие годы «Омез» 20 мг зарекомендовал себя как один из самых эффективных и безопасных препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пептические язвы) и в качестве базисного препарата для лечения инфекции *H. pylori*. Поскольку новый «Омез» 40 мг содержит двойные дозы омепразола, практическому врачу необходимо знать, в каких случаях начальное назначение двойных (или более) доз ИПП эффективно и клинически оправданно.

В таблице приведены показания для назначения высоких доз ИПП с учетом степени доказательности.

Язвы желудка. Хорошо известно, что существует прямая зависимость между степенью подавления желудочной секреции и сроками рубцевания язв при их различной локализации. Если для рубцевания дуоденальных язв в течение 4 нед достаточно стандартной дозы ИПП, то для рубцевания доброкачественных желудочных все современные руководства рекомендуют прием двойных доз в течение 1–2–3 мес (в зависимости от эндоскопически подтвержденного заживления язвы). Эта стратегия рассматривается как «золотой» стандарт лечения доброкачественных язв желудка и имеет наивысшую степень доказательности (А) [38].

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*. Двойные дозы ИПП показаны во всех случаях как составная часть тройной/четверной или других видов антихеликобактерной терапии с целью уменьшения частоты рецидивирования пептических язв. Эта стратегия также имеет наивысшую степень доказательности (А) и входит во все без исключения международные и национальные консенсусы по эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* [39].

Патологические гиперсекреторные состояния (например, синдром Золлингера — Эллисона). Показано стартовое лечение двойными (для пантопразола) или тройными (для омепразола, лансопразола и рабепразола) дозами ИПП, которые должны титроваться до получения терапевтического ответа. Данный режим одобрен FDA и также имеет наивысшую степень доказательности (А) [20, 38].

Диагностический ИПП-тест при загрудинной боли предположительно пищевого происхождения. Доказательств того, что ИПП-тест с двойными дозами имеет преимущества в диаг-

Таблиця. Рекомендації по використанню високих доз ІПП [5, 20, 24]

Уровень доказательности	Показания
А (показано во всех случаях)	- Лечение доброкачественных язв желудка - Эрадикация инфекции <i>Helicobacter pylori</i> с целью уменьшения частоты рецидивирования дуоденальных язв (как составная часть тройной/четверной или других видов антихеликобактерной терапии) - Лечение патологических гиперсекреторных состояний (двойные или тройные дозы ИПП) - Пробная эмпирическая терапия в течение 2 нед как диагностический тест при ретростеральной боли, предположительно обусловленной рефлюксом
В (может быть полезным/эффективным)	- Лечение эндоскопически подтвержденных тяжелых (степень С, D) эрозивных эзофагитов - Предупреждение рецидивов язвенных кровотечений после эндоскопического гемостаза (4-кратные дозы пероральных ИПП) - Пациенты с ГЭРБ, которые изначально не отвечают на стандартные дозы ИПП - Продление поддерживающего противорецидивного лечения ГЭРБ эффективными заживляющими дозами ИПП
С (может быть показано)	- Эмпирический курс лечения при предполагаемой неосложненной ГЭРБ (хотя точная диагностика останется неопределенной) - Эмпирическая диагностика и лечение ларингофарингеального рефлюкса - Высокие дозы ИПП для лечения ГЭРБ-зависимого хронического неспецифического кашля
Д (неэффективно или может быть вредным)	- Высокие дозы ИПП для лечения астмы с/без сопутствующей ГЭРБ - Добавление H₂-гистаминоблокаторов к ИПП-терапии при ГЭРБ - Добавление цисаприда к ИПП-терапии у пациентов с ГЭРБ - Добавление тегасерода к ИПП-терапии у пациентов с ГЭРБ

ностике ГЭРБ по сравнению со стандартными дозами, недостаточно [27, 44, 61]. Хотя высокие дозы ИПП у пациентов с неосложненной ГЭРБ ассоциировались с более высокой чувствительностью теста, сам ИПП-тест обладает только умеренной диагностической информативностью [44]. Наоборот, в отношении диагностики загрудинной боли, предположительно обусловленной рефлюксом, проведенный метаанализ показал, что ИПП-тест обладает достаточной информативностью. Этот вывод сделан на основании изучения разных режимов применения ИПП в 6 исследованиях: в одном из них изучались стандартные дозы в течение 3 нед, в четырех — двойные дозы в течение 1–2 нед и в одном — 4-кратные дозы ИПП. Таким образом, согласно существующим положениям, для пациентов с загрудинной болью предположительно пищевода происхождения 2-недельный тест с двойными дозами ИПП следует рассматривать как полезный диагностический тест (степень доказательности А).

Тяжелые рефлюкс-эзофагиты. Существующие клинические руководства по диагностике и лечению ГЭРБ рекомендуют для инициального заживления тяжелых эзофагитов (степень С и D) сразу применять двойные дозы ИПП, а после заживления эзофагитов и/или исчезновения симптомов продолжать противорецидивное лечение этими же дозами ИПП (степень доказательности В) [27].

Пациенты с ГЭРБ, которые изначально не отвечают на стандартные дозы ИПП. Пациентам с синдромом, обусловленным гастроэзофагеальным рефлюксом, при неэффективности ИПП 1 раз в сутки назначают двойные дозы ИПП (степень доказательности В). Продолжительность лечения зависит от степени тяжести рефлюкс-эзофагита и контролируется эндоскопически и клинически [27].

Продление поддерживающего противорецидивного лечения ГЭРБ эффективными заживляющими дозами ИПП. Согласно Кокрановскому метаанализу, поддерживающее противорецидивное лечение эзофагитов любой степени тяжести стандартными дозами ИПП, которые привели к заживлению эзофагита, демонстрирует меньший уровень рецидивов, чем применение половинных доз [12]. Уровень рецидивов для стандартных и половинных доз составлял соответственно 17,5 и 29,1 %; относительный риск рецидива — 0,63 (95 % доверительный интервал 0,55–0,73; количество больных, нуждающихся в лечении (NNT) — 9,1; 95 % доверительный интервал 6,7–14,3). Подобная тенденция сохраняется и при применении двойных доз ИПП, особенно при тяжелых рефлюкс-эзофагитах (степень доказательности В).

Предупреждение рецидивов острых язвенных кровотечений после их спонтанной остановки или эндоскопического гемостаза. Совре-

менные рекомендации заключаются в применении 4-кратных доз пероральных ИПП, разделенных на 2–4 приема в течение 5 дней (омепразол 20 мг каждые 6 ч или 40 мг каждые 12 ч), после чего показан переход на обычные стандартные дозы ИПП (степень доказательности В) [37, 38].

Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у реанимационных больных, имеющих непереносимость, противопоказания к применению или недостаточный ответ на внутривенное введение H_2 -гистаминоблокаторов. В данной ситуации FDA рекомендует назначение двойных доз ИПП в течение 2 нед (рекомендован омепразол немедленного высвобождения в виде пероральной суспензии) [30, 37].

Эмпирический курс лечения при предполагаемой неосложненной ГЭРБ (хотя точная диагностика останется неопределенной). Согласно существующим положениям, дозировка и продолжительность терапии ИПП у больных ГЭРБ должны определяться строго индивидуально. При этом возможны различные варианты — от стандартных до 4-кратных доз в течение 1–4 нед. Поскольку большинство пациентов отвечают на эмпирическое лечение, то у больных с ГЭРБ без тревожных симптомов или рефлюкс-зависимых осложнений может быть показан эмпирический 8-недельный курс ИПП в двойных дозах (степень доказательности С) [27].

ГЭРБ-индуцированный хронический кашель. Систематический Кокрановский обзор по лечению ГЭРБ-зависимого хронического кашля (продолжающегося более 3 нед) включает 5 исследований, изучавших эффективность двойных (3 исследования) и 4-кратных (2 исследования) доз ИПП [10]. Эти исследования включали также пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР), если наличие или отсутствие кашля рассматривалось в качестве конечной точки исследования. Обобщенные данные показали небольшое, но статистически достоверное преимущество применения повышенных доз ИПП в разрешении хронического кашля, ассоциированного с ГЭРБ. Поскольку применение ИПП считается относительно безопасным, существующие руководства рекомендуют 8-месячное применение двойных доз ИПП при неспецифическом ГЭРБ-зависимом кашле (степень доказательности С). Потенциальные преимущества этой стратегии должны сопоставляться с небольшим повышением риска негоспитальной пневмонии (относительный риск — 1,89; 95 % доверительный интервал: 1,36–2,62) [33].

Эмпирический диагноз и лечение ЛФР. Проведены единичные когортные исследования, в которых показано преимущество двойных доз

ИПП над стандартными в лечении ЛФР и их 4-недельного применения над 2-недельным, а также возможность их применения в качестве эмпирического клинического теста для диагностики ЛФР [55]. Результаты исследований, изучавших эффективность ИПП при ЛФР, противоречивы. Так, в 2 открытых когортных исследованиях показано, что применение двойных доз ИПП ассоциируется с более выраженным симптоматическим улучшением, чем прием стандартных доз [46, 55]. В двух других двойных слепых рандимизированных клинических исследованиях было показано, что 4-кратные дозы ИПП в течение 8 нед [43] или двойные дозы ИПП в течение 12 нед [14] достоверно эффективнее плацебо для улучшения ларингеальных симптомов и терапевтического ответа на ИПП. Другие исследования, наоборот, не показали статистически значимого уменьшения ларингеальных симптомов в результате 8–12-недельного применения двойных доз ИПП по сравнению с плацебо [13, 56]. Однако, несмотря на то, что преимущества двойных доз ИПП были непостоянными и оптимальная дозировка ИПП при ЛФР остается неясной, на сегодняшний день большинство современных клинических руководств рекомендуют назначение двойных доз ИПП в течение как минимум 8 нед (обычно — 12 нед) в качестве начальной терапевтической стратегии при ЛФР (степень доказательности С).

Нерекомендуемые показания (степень доказательности D). Применение ИПП не рекомендуется у пациентов с бронхиальной астмой с/без сопутствующей ГЭРБ, поскольку их прием в дозах, варьируемых от стандартных до 8-кратных, не дает преимуществ в улучшении легочной функции, реактивности дыхательных путей и симптомов астмы [19]. Кроме того, при лечении ГЭРБ не рекомендуется дополнительно к ИПП назначать H_2 -гистаминоблокаторы, цисаприд и тегасерод, поскольку они достоверно не улучшают результаты лечения, но повышают риск возникновения побочных эффектов.

До настоящего времени нет четких рекомендаций относительно того, следует ли переходить на двойные дозы другого ИПП, если предыдущее повышение доз принимаемого ИПП предполагает существование относительной резистентности к этому ИПП у пациента с кислотозависимым заболеванием.

Важным в клиническом отношении вопросом является вопрос о том, существуют ли различия в эффективности высоких доз ИПП, если их принимать 1 раз в сутки или в несколько приемов? Хорошо спланированных доказательных исследований по этой проблеме до сих пор нет, а

існуючі результати суперечливі. У більшості ГЭРБ яких-небудь відмінностей 40 мг омепразолу або 60 мг лансопразолу, прийнятих однократно або в 2 прийоми відповідно по 20 мг або 30 мг, не спостерігали, при цьому однократний вечірній прийом ІППІ мав переваги перед однократним ранковим [8, 25]. Серед здорових добровольців кращий контроль за внутрішньочеревним рН досягався, якщо подвійну дозу ІППІ ділили на 2 прийоми, однак такої дії спостерігали тільки у «швидких» метаболізаторів ІППІ, тобто він залежав від особливостей CYP2C19-генотипу [23, 32, 34, 40, 54].

Таким чином, основними показаннями для призначення високих доз ІППІ, зокрема «Омеза» 40 мг, є доброякісні яз-

ви шлунка, ерадикація інфекції *Helicobacter pylori*, патологічні гіперсекреторні стани та грудна біль передбаченого походження. В цих випадках застосування подвійних (або вищих) доз ІППІ є основною стратегією лікування. Крім того, такою терапевтичною режимом високоєфективним при початковому і підтримуючому лікуванні важких рефлюкс-езофагітів, повинен застосовуватися для профілактики рецидивів шлунково-кишкових кровотеч після ендоскопічного гемостазу і їх виникнення у реанімаційних хворих, показаний для лікування ГЭРБ-індукованого хронічного кашлю і ларингофарингеального рефлюксу, емпіричного лікування неосложненої ГЭРБ, особливо при неефективності стандартних доз ІППІ.

Список літератури

- Aciphex (rabeprazole) [product information online]. Teaneck, NJ: Eisai Co., Ltd., 2003. Available at: <http://www.aciphex.com/pdf/aciphexpi.pdf>.
- Adamek R.J., Behrendt J., Wenzel C. Relapse prevention in reflux oesophagitis with regard to *Helicobacter pylori* status: a double-blind, randomized, multicentre trial to compare the efficacy of pantoprazole versus ranitidine // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2001.— Vol. 13.— P. 811–817.
- Amin M.R., Postma G.N., Johnson P. et al. Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux // Otolaryngol. Head Neck Surg.— 2001.— Vol. 125.— P. 374–378.
- Annibale B., Franceschi M., Fusillo M. et al. Omeprazole in patients with mild or moderate reflux esophagitis induces lower relapse rates than ranitidine during maintenance treatment // Hepatogastroenterology.— 1998.— Vol. 45.— P. 742–751.
- Anonymous. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. Report Number 4 (2nd ed.).— York, U.K.: NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2001.
- Bate C.M., Booth S.N., Crowe J.P. et al. Omeprazole 10 mg or 20 mg once daily in the prevention of recurrence of reflux oesophagitis. Solo Investigator Group // Gut.— 1995.— Vol. 36.— P. 492–498.
- Birbara C., Breiter J., Perdomo C., Hahne W. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2000.— Vol. 12.— P. 889–897.
- Blum R.A., Hunt R.H., Kidd S.L. et al. Dose-response relationship of lansoprazole to gastric acid antisecretory effects // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1998.— Vol. 12.— P. 321–327.
- Caos A., Moskovitz M., Dayal Y. et al. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group // Am. J. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 95.— P. 3081–3088.
- Chang A.B., Lasserson T. et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults [Systematic Review] // Cochrane Database of Syst. Rev.— 2005.— Vol. 3.— P. 3.
- Dent J., Yeomans N.D., Mackinnon M. et al. Omeprazole v ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis. A controlled double blind trial of their efficacy and safety // Gut.— 1994.— Vol. 35.— P. 590–598.
- Donnellan C., Sharma N., Preston C., Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease [Systematic Review] // Cochrane Database of Syst. Rev.— 2005.— Vol. 3.— P. 3.
- Eherer A.J., Habermann W., Hammer H.F. et al. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double-blind crossover study // Scand. J. Gastroenterol.— 2003.— Vol. 38.— P. 462–467.
- El-Serag H.B., Lee P., Buchner A. et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 96.— P. 979–983.
- Fass R., Sampliner R.E., Malagon I.B. et al. Failure of oesophageal acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2000.— Vol. 14.— P. 597–602.
- Frame M.H., The Italian Reflux Oesophagitis Study Group. Omeprazole produces significantly greater healing of erosive or ulcerative reflux oesophagitis than ranitidine // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 1991.— Vol. 3.— P. 511–517.
- Gardner J.D., Gallo-Torres H., Sloan S. et al. The basis for the decreased response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease patients without erosive oesophagitis // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 18.— P. 891–905.
- Geboes K., Dekker W., Mulder C.J., Nusteling K. Long-term lansoprazole treatment for gastro-oesophageal reflux disease.— P. clinical efficacy and influence on gastric mucosa // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2001.— Vol. 15.— P. 1819–1826.
- Gibson P.G., Henry R.L., Coughlan J.L. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children [Systematic Review] // Cochrane Database of Syst. Rev.— 2005.— Vol. 3.— P. 3.
- Goodman F. Summary of Literature Review: Criteria for Use of High-dose PPIs. VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel. HD PPI CFU (Final 3 Oct 2005).— P. 1–14.
- Gough A.L., Long R.G., Cooper B.T. et al. Lansoprazole versus ranitidine in the maintenance treatment of reflux oesophagitis // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1996.— Vol. 10.— P. 529–539.
- Hallerback B., Unge P., Carling L. et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. The Scandinavian Clinics for United Research Group // Gastroenterology.— 1994.— Vol. 107.— P. 1305–1311.
- Hammer J., Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— Vol. 19.— P. 1105–1110.
- Harris R.P., Helfand M., Woolf S.H. et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process // Am. J. Prev. Med.— 2001.— Vol. 20.— P. 21–35.
- Hatlebakk J.G., Katz P.O., Kuo B., Castell D.O. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1998.— Vol. 12.— P. 1235–1240.

26. Howden C.W., Ballard E.D.I., Robleson W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30mg and esomeprazole 40mg in the treatment of erosive oesophagitis // *Clin. Drug Invest.*— 2002.— Vol. 22.— P. 99–109.
27. Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*.— 2008.— Vol. 135.— P. 1383–1391.
28. Katz P.O., Hatalak J.G., Castell D.O. Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1998.— Vol. 12.— P. 1231–1234.
29. Katz P.O., Hatalak J.G., Castell D.O. Gastric acidity and acid breakthrough with twice-daily omeprazole or lansoprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 709–714.
30. Kaviani M.J., Hashemi M.R., Kazemifar A.R. et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 211–216.
31. Klinkenberg-Knol E.C., Meuwissen S.G. Combined gastric and oesophageal 24-hour pH monitoring and oesophageal manometry in patients with reflux disease, resistant to treatment with omeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1990.— Vol. 4.— P. 485–495.
32. Kuo B., Castell D.O. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls // *Am. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 91.— P. 1532–1538.
33. Laheij R.J., Sturkenboom M.C., Hassing R.J. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs // *JAMA*.— 2004.— Vol. 292.— P. 1955–1960.
34. Lanas A., Remacha B., Sainz R., Hirschowitz B.I. Study of outcome after targeted intervention for peptic ulcer resistant to acid suppression therapy // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 513–519.
35. Lanza F., Bardhan K.D., Perdomo C. et al. Efficacy of rabeprazole once daily for acid-related disorders // *Dig. Dis. Sci.*— 2001.— Vol. 46.— P. 587–596.
36. Leite L.P., Johnston B.T., Just R.J., Castell D.O. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy // *Am. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 91.— P. 1527–1531.
37. Leontiadis G.I., McIntyre L. et al. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding [Systematic Review] // *Cochrane Database of Syst. Rev.*— 2005.— Vol. 3.— P. 3.
38. Malfertheiner P., Chan F.K.L., McColl K.E.L. Peptic ulcer disease // *Lancet*.— 2009.— Vol. 374.— P. 1449–1461.
39. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gu.*— 2007.— Vol. 56.— P. 772–781.
40. Martinek J., Pantoflickova D., Hucl T. et al. Absence of nocturnal acid breakthrough in *Helicobacter pylori*-positive subjects treated with twice-daily omeprazole // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— Vol. 16.— P. 445–450.
41. Maton P.N., Orlando R., Joelsson B. Efficacy of omeprazole versus ranitidine for symptomatic treatment of poorly responsive acid reflux disease—a prospective, controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1999.— Vol. 13.— P. 819–826.
42. Nexium (esomeprazole) [product information online]. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2004. Available at: <http://www.astrazeneca-us.com/pi/Nexium.pdf>.
43. Noordzij J.P., Khidr A., Evans B.A. et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study // *Laryngoscope*.— 2001.— Vol. 111.— P. 2147–2151.
44. Numans M.E., Lau J., de Wit N.J., Bonis P.A. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 140.— P. 518–527.
45. Pandolfino J.E., Richter J.E., Ours T. et al. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98.— P. 740–749.
46. Park W., Hicks D.M., Khandwala F. et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response // *Laryngoscope*.— 2005.— Vol. 115.— P. 1230–1238.
47. Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 93.— P. 763–767.
48. Prevacid (lansoprazole) [product information online]. Lake Forest, IL: TAP Pharmaceuticals Inc., 2004. Available at: http://www.prevacid.com/prescribing_information.asp.
49. Prilosec (omeprazole) [product information online]. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2004. Available at: <http://www.astrazeneca-us.com/pi/Prilosec.pdf>.
50. Protonix (pantoprazole) [product information online]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals, Inc., 2004. Available at: <http://www.wyeth.com/content/showlabeling.asp?id=135>.
51. Richter J.E., Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 3071–3080.
52. Robinson M., Lanza F., Avner D., Haber M. Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with low-dose lansoprazole: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.*— 1996.— Vol. 124.— P. 859–867.
53. Saitoh T., Fukushima Y., Otsuka H. et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 16.— P. 1811–1817.
54. Shimatani T., Inoue M., Kuroiwa T., Horikawa Y. Rabeprazole 10 mg twice daily is superior to 20 mg once daily for nighttime gastric acid suppression // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 19.— P. 113–122.
55. Siupsinskiene N., Adamonis K. Diagnostic test with omeprazole in patients with posterior laryngitis // *Medicina (Kaunas)*.— 2003.— Vol. 39.— P. 47–55.
56. Steward D.L., Wilson K.M., Kelly D.H. et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebo-control trial // *Otolaryngol Head Neck Surg.*— 2004.— Vol. 131.— P. 342–350.
57. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Different dosage regimens of rabeprazole // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 76.— P. 290–301.
58. Tack J., Koek G., Demedts I. et al. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 99.— P. 981–988.
59. Vela M.F., Camacho-Lobato L., Srinivasan R. et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole // *Gastroenterology*.— 2001.— Vol. 120.— P. 1599–1606.
60. Vigneri S., Termini R., Leandro G. et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 333.— P. 1106–1110.
61. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.*— 2005.— Vol. 165.— P. 1222–1228.

С.М. Ткач

Сучасні показання до застосування підвищених доз інгібіторів протонної помпи

Основними показаннями для призначення підвищених доз інгібіторів протонної помпи, зокрема «Омега» 40 мг, є доброякісні виразки шлунка, ерадикація *Helicobacter pylori*, патологічні гіперсекреторні стани і загруднинний біль імовірно стравохідного походження, а також для ініціального і підтримувального лікування тяжких рефлюкс-езофагітів, профілактики рецидивів шлунково-кишкових кровотеч після ендоскопічного гемостазу та їхнього виникнення у реанімаційних хворих, лікування ГЕРХ-індукованого хронічного кашлю і ларингофарингеального рефлюксу, емпіричного лікування неускладненої гастрофарингеальної хвороби, особливо за неефективності стандартних доз інгібіторів протонної помпи.

S.M. Tkach

The modern indications for the use of increased doses of proton pump inhibitors

The basic indications for administration of the increased doses of PPIs, including *Omez* 40 mg, are the benign gastric ulcers, *Helicobacter pylori* eradication, pathological hypersecretory conditions and chest pains presumably of esophageal origin, as well as for the initial and maintaining treatment of the severe reflux-esophagitis, prevention of relapses of gastro-intestinal bleedings after endoscopic homeostasis and their onset in the reanimation patients, for the GERD-induced chronic cough and laryngo-pharyngeal reflux, empiric treatment of the non-complicated GERD, especially in the case of non-efficiency of the standard PPI doses.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 6 жовтня 2011 р.