

**С.М. Ткач, В.Г. Передерий**Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, Киев

## Современные и перспективные подходы к ведению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, основанные на данных доказательной медицины

### Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, кислотоснижающая терапия, ингибиторы протонной помпы, доказательная медицина.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в настоящее время является наиболее распространенной патологией среди заболеваний органов пищеварения, особенно в развитых странах и имеет четко выраженную тенденцию к увеличению роста заболеваемости. Например, в США в 2004 году каждый из 100 амбулаторных пациентов обращался за помощью в связи с ГЭРБ, а всего по поводу ГЭРБ было сделано 6,8 млн амбулаторных визитов [8]. Распространенность ГЭРБ в США с 1992 по 2004 год увеличилась не менее чем в 3 раза, продолжая стремительно нарастать с частотой примерно 5 % в год [3, 8]. Недавний систематический обзор популяционных исследований подтвердил, что распространенность ГЭРБ за последние два десятилетия увеличилась как в Северной Америке (особенно в США), так и в Европе, а также в Сингапуре и Китае [3]. Факторы, предположительно ответственные за увеличение частоты ГЭРБ, представлены в табл. 1.

Увеличение распространенности ГЭРБ ложится тяжким бременем на систему здравоохранения. Так, в США прямые и косвенные расходы на ГЭРБ в 2004 году оценивались в 12,6 млрд долларов, причем 7,7 млрд было потрачено 65 млн пациентов на приобретение соответствующих медикаментов [3, 8]. Среди 5 наиболее распространенных как по количеству потребителей, так и по общей стоимости препаратов на первом месте стоят ИПП.

### Новые теории патогенеза ГЭРБ

Общеизвестно, что ГЭРБ является следствием моторных расстройств, приводящих к увеличению частоты рефлюксных событий и ухудшению клиренса пищевода [48]. ГЭРБ развивается тогда, когда поражаются антирефлюксные механизмы в области пищеводно-желудочного соединения. Патологические изменения включают в себя дефекты антирефлюксного барьера, удлинение пищеводного клиренса кислоты, снижение резистентности слизистой пищевода, замедление скорости опорожнения желудка.

Патофизиология ГЭРБ является мультифакторальной, но до сих пор плохо изученной. В то время как нарушение функционирования НПС и повышение СРНПС приводит к повышенному кислотному воздействию на пищевод, сама этиология нарушения тонуса НПС остается неясной. Одна из новых теорий, пытающихся объяснить эти нарушения, фокусируется на инфекции. В 2009 году Yang и соавт. опубликовали результаты исследований, в которых они изучили 34 биопсийных образца из дистального пищевода, которые гистологически классифицировали как норму, эзофагит или пищевод Барретта [48]. Исследователи установили, что микробиоты, которые были выделены из биоптатов, можно классифицировать на два типа: тип 1 — доминирование *Streptococcus*, которые концентрировались в нормальных биоптатах, и тип 2 — уровень *Strepto-*

Таблица 1. Факторы, ответственные за увеличение частоты ГЭРБ [3, 8, 13, 21, 28]

Фактор	Описание/доказательства
Увеличение продолжительности жизни	Независимо ассоциируется с возрастанием кислотного воздействия Ретроспективное исследование 1307 пациентов с типичными рефлюксными симптомами показало увеличение времени снижения эзофагеального рН менее 4 при 24-часовом амбулаторном рН-мониторинге на 1,1 % на каждую декаду жизни (95 % ДИ 0,6–1,4 %) [28]
Увеличение распространенности сахарного диабета	Предполагается, что это может сопровождаться увеличением частоты ГЭРБ, особенно у диабетиков с сердечно-сосудистой автономной или периферической нейропатией
Повышение употребления медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС)	К медикаментам, снижающим тонус НПС, относятся теофиллин, антихолинергические препараты, блокаторы кальциевых каналов
Ожирение	Ожирение приводит к повышению внутрибрюшного давления, снижению скорости опорожнения желудка, снижению тонуса НПС и увеличению частоты спонтанных релаксаций НПС (СРНПС) Метаанализ 8 исследований показал, что отношение шансов (ОШ) для симптомов ГЭРБ составляло 1,43 (95 % ДИ 1,158–1,774) для больных с избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) – 25–30 кг/м <sup>2</sup> ) и 1,94 (95 % ДИ 1,468–2,566) – для пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> ) [13]
Легкий доступ к ингибиторам протонной помпы (ИПП)	В связи с тем, что многие пациенты могут самостоятельно лечить изжогу, за медицинской помощью обращаются преимущественно те, у которых ответ на терапию ИПП неполный или отмечается рецидив симптоматики [21]

*coccus* был значительно ниже, но резко увеличен уровень грамотрицательных анаэробов и микроаэрофилов (включая такие патогены, как *Campylobacter*). Тип 2 ассоциировался с наличием эзофагита (ОШ 15,4) и пищевода Барретта (ОШ 16,5). Авторы предположили, что микробиота типа 2 может быть механизмом, провоцирующим рефлюкс из-за воздействия липополисахаридов (продуцируемых грамотрицательными бактериями), способных индуцировать аномальную релаксацию НПС путем активации NO-синтазы.

### Начальное ведение больных ГЭРБ

Последние клинические рекомендации по диагностике ГЭРБ были изданы Американской

гастроэнтерологической ассоциацией (АГА) в 2008 году [24]. Используя Монреальские критерии определения и классификации ГЭРБ, это руководство предложило новый диагностический алгоритм, основанный на последних доказательствах (рисунок).

Согласно предложенному алгоритму, при несложной изжоге клиницист сначала назначает пациенту эмпирическую терапию ИПП. В недавнем Кокрановском обзоре 134 исследований, охватывающем 35 978 пациентов с эзофагитами, установлено, что ИПП более эффективны, чем H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы, которые, в свою очередь, значительно эффективнее плацебо [26]. Большинство данных, свидетельствующую

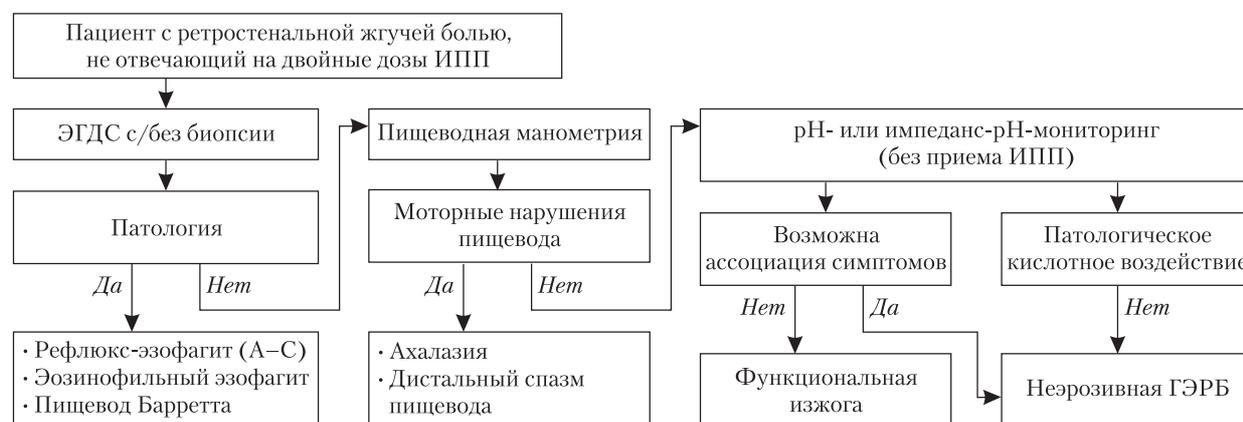


Рисунок. Диагностический алгоритм для ГЭРБ (АГА, 2008) [24]

щих об эффективности ИПП, касаются стандартной дозировки (1 таблетка 1 раз в сутки). Тем не менее, пациентам, которые неадекватно реагируют на прием стандартных доз, эксперты настоятельно рекомендуют назначение двойных доз ИПП. Недавний обзор, включающий 617 пациентов с ГЭРБ или эзофагитами, подтвердил, что 22,2 % таких больных принимают ИПП 2 раза в сутки [26].

Пациентам, не отвечающим на двойные дозы ИПП, в качестве первого диагностического теста рекомендуется эндоскопия. Кроме установления рефлюкс-эзофагита и степени его тяжести, это необходимо также для того, чтобы избежать ошибочной диагностики состояний, которые могут имитировать ГЭРБ: ИБС, заболевания желчного пузыря, злокачественные опухоли желудка или пищевода, пептические язвы, а также эозинофильный, инфекционный или щелочной эзофагит. Наличие тревожных симптомов может помочь в идентификации пациентов, имеющих альтернативные диагнозы или осложнения ГЭРБ. Недавно проведенный метаанализ установил, что потеря массы тела, дисфагия и пальпируемая опухоль в эпигастрии являются наиболее частыми тревожными симптомами, указывающими на возможную злокачественную опухоль желудка или пищевода. Дисфагия может указывать на стриктуру или опухоль, хотя в одном из исследований сообщалось, что дисфагия отмечалась у 37 % из 11 945 пациентов с эзофагитом без наличия стриктур или пищевода Барретта, и она разрешилась у 83 % пациентов на фоне терапии ИПП. Поэтому, согласно рекомендациям АГА, к дисфагии, требующей проведения эндоскопии, относят дисфагию, которая не разрешается на фоне приема двойных доз ИПП.

У пациентов с нормальными данными эндоскопии следующим диагностическим тестом является проведение манометрии пищевода [24]. Манометрия позволяет диагностировать эзофагеальные расстройства моторики, амплитуду сокращений, давление и функцию НПС, установить такие диагнозы как ахалазия кардии или дистальный спазм пищевода.

У пациентов с нормальными данными эндоскопии и манометрии следующим диагностическим шагом является проведение рН-мониторинга или рН-импеданс-мониторинга [24]. Следует ли проводить мониторинг на фоне продолжения приема ИПП или без него — является предметом дискуссий. АГА рекомендует проводить мониторинг спустя 7 дней после прекращения приема ИПП.

В 2008 году было проведено исследование, в котором у 30 пациентов с изжогой, загрудинной болью и регургитацией, продолжающихся, не-

смотря на применение двойных доз ИПП, амбулаторный рН-импеданс-мониторинг был проведен дважды: сначала на фоне приема ИПП, а затем через 7 дней после их отмены [14]. Было обнаружено, что терапия ИПП не изменила количество и длительность рефлюксных эпизодов. Тем не менее 8 пациентов без позитивной ассоциации симптомов на фоне терапии ИПП имели ее после отмены ИПП, а 4 пациента с позитивной ассоциацией симптомов при приеме ИПП не имели ее после отмены ИПП ( $p = 0,118$ ). Эти результаты позволили авторам сделать выводы, что рН-импеданс-мониторинг лучше проводить после отмены ИПП.

### Новые диагностические методы при ГЭРБ

Вышеописанные техники мониторинга имеют свои ограничения и недостатки. В частности, они не дают результатов, если пациент во время мониторинга асимптоматичен. Они позволяют измерить интермиттирующие симптомы, но не постоянные манифестации. Рефлюксные события должны быть четко определены и задокументированы. Эти недостатки можно нивелировать, применяя новые диагностические методы, такие как капсульный рН-мониторинг, применение фарингеальных рН-датчиков, исследование в узком спектре и конфокальная эндомикроскопия.

Длительный беспроводный капсульный рН-мониторинг (капсула Браво) — рН-мониторинг с использованием радиотелеметрической капсулы Браво, которую при помощи специального устройства вводят в дистальный пищевод, прикрепляют к слизистой оболочке. В течение 24–48 ч капсула радиотелеметрически передает данные, затем самостоятельно открепляется от слизистой и естественным путем выходит из организма. По сравнению с катетерным рН-мониторингом эта техника более удобна для больного, не влияет на его дневную активность и позволяет мониторировать рН более длительное время. Так, в одном из исследований 62 пациентов с загрудинной болью некардиального генеза информация, подтверждающая рефлюксную природу боли, у 12 (19,4 %) пациентов (95 % ДИ 11,5–30,9 %) была получена только на 2-е сутки мониторинга [36]. К сожалению, ее применение ограничено инвазивностью, высокой стоимостью и возрастными особенностями.

Эндоскопия в узком спектре — новая визуализационная эндоскопическая техника, использующая коротковолновое освещение, позволяющее увидеть поверхностные тканевые структуры, такие как капилляры и компоненты слизистой оболочки без применения биопсии. Доказана ее информативность для диагностики

пищевода Барретта, раннего рака пищевода, желудка и кишечника [42]. В одном из исследований с применением эндоскопии в узком спектре показано, что у больных НЭРБ по сравнению со здоровыми значительно больше интрапиллярных капиллярных петель (ОШ = 12,6, 95 % ДИ 3,8–42,0) и их дилатация (ОШ = 20,0, 95 % ДИ 6,1–65,3), а также имеются микроэрозии (52 % против 0 %;  $p < 0,0001$ ).

При помощи эндоскопии и эндоскопической лазерной конфокальной микроскопии возможно выполнение виртуального гистологического исследования. Эндоскопия выполняется при помощи эндоскопического микроскопического зонда-катетера с увеличением 1100 и позволяет изучать живые клетки поверхностных слоев тканей. Качество изображения близко к таковому при обычном цитологическом исследовании. Эндоскопическая лазерная конфокальная микроскопия позволяет получать высококачественные изображения срезов по всей толщине ткани.

### Длительное ведение больных ГЭРБ

Длительное ведение больных ГЭРБ зависит от ее манифестации [24]. Многочисленные исследования показали, что у больных с эрозивными эзофагитами при ежедневном приеме ИПП частота рецидивов резко снижается. Недавний метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ), изучавших эффективность приема ИПП на протяжении 26–52 нед относительно поддержания ремиссии зажившего рефлюкс-эзофагита, показал, что частота рецидивов на фоне ежедневного приема половинных доз ИПП составила 36,1 % по сравнению с 75,4 % в группе плацебо [7]. Для пациентов, получавших поддерживающие дозы ИПП, относительный риск (ОР) возникновения рецидива составил 0,46 (95 % ДИ 0,38–0,57), а количество больных, нуждающихся в лечении (КБНЛ) — 2,4 (95 % ДИ 2,1–2,9). Данные 9 РКИ показали, что при ежедневном приеме стандартных доз ИПП частота рецидивов была еще меньше — 21,7 % против 78,8 % в группе плацебо с ОР рецидива 0,26 (95 % ДИ 0,19–0,36) и КБНЛ 1,7 (95 % ДИ 1,6–1,8).

У пациентов с неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ) при поддерживающей терапии ИПП частота рецидивов снижалась сходным образом. Однако для этого контингента больных эффективной оказалась терапия «по требованию» (ежедневный прием ИПП до исчезновения симптомов) [34]. Обзор 17 исследований показал, что применение ИПП «по требованию» эффективно при НЭРБ и неисследованной ГЭРБ, но не при эрозивных эзофагитах. В связи с этим АГА рекомендует

противорецидивную терапию ИПП «по требованию» у пациентов с ГЭРБ без эзофагита, в то время как для пациентов с зажившими эрозивными эзофагитами такая терапия не рекомендована [24]. При исследовании 470 пациентов с зажившим эрозивным эзофагитом частота рецидивов при противорецидивной терапии ИПП «по требованию» в течение 6 мес составила 42 %, тогда как при ежедневном приеме ИПП — всего 19 % ( $p < 0,0001$ ).

### Поддерживающая терапия ИПП: вопросы безопасности

#### Сочетанное применение ИПП и клопидогреля

В нескольких недавних исследованиях сообщалось о повышении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности среди пациентов, одновременно принимающих клопидогрель и ИПП [2, 16, 23]. Как известно, клопидогрель назначают после острого инфаркта миокарда или установки коронарного стента, при этом для профилактики гастроинтестинального кровотечения часто назначают ИПП [16]. Однако некоторые ИПП ингибируют цитохромный изофермент P450 2C19, который участвует в биоактивации клопидогреля [2, 16, 22]. В исследовании 8205 ветеранов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, смерть вследствие повторной госпитализации была установлена у 615 (20,8 %), получавших клопидогрель без ИПП, и у 1561 (29,8 %), получавших клопидогрель в сочетании с ИПП [16], что повышало риск смерти или повторной госпитализации (добавочный ОР (ДОР) 1,25; 95 % ДИ 1,11–1,41). Другие исследования также подтвердили эти клинические наблюдения. Так, большое ретроспективное исследование стентированных пациентов, в течение 1 года получавших клопидогрель, показало большую частоту развития острого коронарного синдрома у 4521 больного, принимавшего клопидогрель и ИПП, чем у 9862 больных, принимавших клопидогрель как монотерапию (32,5 % против 21,2 %; ДОР 1,79; 95 % ДИ 1,62–1,97) [2]. В другом ретроспективном исследовании Juurlink и соавт. показали, что среди 13 636 пациентов, которым клопидогрель назначали после выписки из больницы, где они находились по поводу острого инфаркта миокарда, дополнительное назначение ИПП в течение 30 дней ассоциировалось с повторными инфарктами (ДОР 1,27; 95 % ДИ 1,03–1,57) [22]. Было отмечено также, что только назначение пантопразола, который не ингибирует изофермент P450 2C19, не ассоциировалось с реинфарктами (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,70–1,47). Другие исследования показали, что пантопризол и эзо-

мепразол не ассоциируются с ухудшением терапевтического ответа на клопидогрель [44].

В настоящее время FDA инициировало исследование по установлению взаимосвязи между определенными генетическими факторами и приемом некоторых лекарств, включая ИПП, и эффективностью клопидогреля. До тех пор, пока это исследование не закончится, клиницистам рекомендовано переоценивать необходимость назначения или продолжения терапии ИПП (особенно безрецептурного омепразола) у пациентов, получающих клопидогрель. Тем не менее Американский колледж кардиологии, Американская ассоциация сердца и Американский колледж гастроэнтерологии в 2008 году выпустили совместное заявление о том, что, поскольку межлекарственные взаимодействия между ИПП и клопидогрелем не изучены на большом количестве пациентов и нет окончательных доказательств того, что применение ИПП снижает способность клопидогреля предупреждать коронарные синдромы, пациенты, получающие эти препараты, не должны менять свои медикаментозные режимы до тех пор, пока это не рекомендует их лечащий врач.

#### ИПП и риск переломов

Поскольку кислотная супрессия может ингибировать всасывание кальция, а ИПП могут снижать костную резорбцию, существует мнение, что применение ИПП может косвенно влиять на метаболизм кальция. Два недавних популяционных исследования продемонстрировали ассоциацию между приемом ИПП и переломами бедра [46]. В первом исследовании типа «случай—контроль», где проанализировано 13 556 случаев переломов бедра по сравнению со 135 386 случаями контроля, было показано повышение риска переломов бедра среди лиц, получающих ИПП более 1 года (ДОР 1,44; 95 % ДИ 1,30–1,59), особенно среди тех, кто получал высокие дозы ИПП (ДОР 2,65; 95 % ДИ 1,80–3,90;  $p < 0,001$ ) или длительную терапию ИПП (ДОР для ИПП в течение 4 лет — 1,59; 95 % ДИ 1,39–1,80;  $p < 0,001$ ) [46]. Второе ретроспективное когортное исследование показало увеличение риска переломов бедра по мере увеличения продолжительности ИПП-терапии с ОР 1,62 для продолжительности терапии в течение 5 лет (95 % ДИ 1,02–2,58;  $p = 0,04$ ) и ОР 4,55 для продолжительности терапии в течение 7 лет (95 % ДИ 1,68–12,29;  $p = 0,002$ ) [46]. В последнем исследовании типа «случай—контроль», представленном на DDW 2009, при сравнении 33 752 случаев переломов бедра и 130 471 случаев контроля также было показано повышение риска переломов у пациентов, принимающих ИПП в течение 2

лет (ОР 1,30; 95 % ДИ 1,21–1,39), причем риск возрастал у тех лиц, которые принимали более высокие дозы ИПП в течение более длительного времени [5].

#### ИПП и инфекции

Нормальный желудочный сок, который имеет  $pH < 4$ , быстро убивает поступающие с пищей патогены [27]. Для эффективного лечения кислотозависимых расстройств необходимо, чтобы желудочный pH сохранялся выше 4 на протяжении 18 ч. В связи с этим поддерживающая терапия ИПП может усиливать поступление патогенов с пищей в организм и повышать риск инфекций. В систематическом обзоре было показано, что кислотная супрессия  $H_2$ -гистаминоблокаторами или ИПП повышала риск инфекции *Clostridium difficile* (ОР 1,95; 95 % ДИ 1,48–2,58) с небольшим повышением риска среди пациентов, принимающих ИПП (ОР 2,05; 95 % ДИ 1,47–2,85) [29]. Кислотная супрессия при применении ИПП также усиливала риск кишечных инфекций, вызванных *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* или *Escherichia coli* (ОР 3,33; 95 % ДИ 1,84–6,02). В других исследованиях показана ассоциация кислотной супрессии с внекишечными инфекциями. Так, в большом обзоре 364 683 пациентов, которые лечились у врачей общей практики, применение ИПП повышало риск негоспитальной пневмонии (ДОР 1,73; 95 % ДИ 1,33–2,25) в дозозависимой форме [29]. ДОР для негоспитальной пневмонии составлял 1,23 (95 % ДИ 0,78–1,93) для лиц, получавших менее 1 стандартной дозы ИПП в день, 1,94 (95 % ДИ 1,41–2,68) — для получавших 1 стандартную дозу в день и 2,28 (95 % ДИ 1,26–4,10) — для лиц, получавших более 1 стандартной дозы ИПП в день. Проведенное в 2009 году фармакоэпидемиологическое исследование 63 878 экстренно госпитализированных пациентов показало повышение риска госпитальных пневмоний среди лиц, принимавших ИПП (ДОР 1,3; 95 % ДИ 1,1–1,4) [15].

#### Избыточное употребление ИПП и рикошетная гиперсекреция

Поскольку употребление ИПП постоянно возрастает вследствие снижения цены, повышения доступности, малого количества побочных эффектов, ограниченности альтернативного лечения и их включения в большинство национальных и международных консенсусов и клинических рекомендаций, все вопросы, касающиеся избыточного или необоснованного применения ИПП и потенциальной зависимости от них, в настоящее время являются предметом горячих дискуссий [32].

Существуют эпидемиологические данные, подтверждающие избыточное употребление ИПП. Согласно большому популяционному исследованию в Нидерландах, примерно 25 % пациентов без показаний для поддерживающей терапии принимают ИПП в течение более чем 6 мес. Некоторые критически настроенные авторы заявляют, что необоснованное применение ИПП может вызывать расстройства, которые сами ИПП призваны лечить [32]. Они подчеркивают, что пациенты, у которых исчезли предшествующие кислотозависимые симптомы, тем не менее продолжают принимать ИПП, несмотря на отсутствие показаний для продолжения такой терапии. Необоснованный первичный прием ИПП индуцирует возврат кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее не было показаний для применения ИПП, продолжать их прием для лечения вновь появляющихся симптомов, что приводит к зависимости от ИПП.

Рикошетная гиперсекреция определяется как повышение желудочной секреции выше уровня, который был до назначения антисекреторной терапии. Это как раз и может быть тем состоянием, о котором идет речь [37]. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, опубликованное в июле 2009 года, ставило своей целью показать, приводит ли отмена ИПП после длительного их применения к рикошетной гиперсекреции, вызывая ИПП-зависимость. Здоровые лица были рандомизированы для приема плацебо в течение 12 нед ( $n = 59$ ) или эзомепразола в дозе 40 мг/сут в течение 8 нед и последующего приема плацебо в течение 4 нед ( $n = 59$ ). Пациентов еженедельно оценивали по рейтинговой шкале гастроинтестинальных симптомов. Количество баллов более 2 в любых вопросах, касающихся изжоги, кислой регургитации или диспепсии рассматривалось как клинически значимый кислото-зависимый симптом. Оказалось, что количество баллов по упомянутой шкале через 12 нед в группе пациентов, получавших эзомепразол, было значительно выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо — ( $1,3 \pm 1,2$ ) против ( $1,0 \pm 0,3$ ) балла ( $p = 0,001$ ). Более того, 26 (44 %) пациентов, получавших ИПП, сообщили по крайней мере об 1 клинически значимом кислотозависимом симптоме в течение последних 3 нед исследования против 9 (15 %) из группы плацебо ( $p < 0,001$ ). Эти результаты позволили авторам заключить, что рикошетная гиперсекреция вызывает клинически значимые кислотозависимые симптомы у прежде здоровых лиц, и предположить, что именно рикошетная гиперсекреция может приводить к ИПП-зависимости [37].

### Будущие направления оптимизации антисекреторной терапии

Хотя ИПП высоко эффективны в подавлении кислотной секреции при ГЭРБ, они имеют определенные ограничения [4]. Для достижения максимального эффекта их необходимо принимать за 30 мин до приема пищи, поскольку количество  $H^+/K^+$ -АТФаз (протонных помп) является максимальным после продолжительного голодания. Период полужизни и элиминации для некоторых ИПП составляет всего 1–2 ч. При приеме препарата 1 раз в день к концу междозового интервала в крови циркулирует лишь незначительное количество ИПП.

Для преодоления этих ограничений предлагаются различные стратегии. Прием ИПП дважды в день повышает площадь под кривой времени концентрации в плазме и продолжительность кислотосупрессивного эффекта [18]. Применение изомеров старых ИПП может улучшать фармакокинетику и клиническую эффективность, что показано на примере эзомепразола (левовращающий изомер омепразола), декслансопразола (правовращающий изомер лансопразола) и правовращающего изомера рабепразола [30, 35]. Удаление кишечнорастворимой оболочки может ускорить высвобождение и всасывание ИПП. Так, омепразол с немедленным высвобождением (буферизированный бикарбонатом натрия без кишечнорастворимой оболочки) способен быстро нейтрализовывать кислоту и поддерживать желудочный  $pH > 4$  в течение более 18 ч. Комбинация ИПП с другими кислотоснижающими агентами, такими как  $H_2$ -гистаминоблокаторы или ингибиторы СРНПС (баклофен и его производные), также может повысить эффективность лечения [10].

Несмотря на то, что правильное обучение может улучшить использование и эффективность ИПП при ГЭРБ, для повышения их эффективности в настоящее время разрабатываются новые формы существующих препаратов и новые соединения. Кроме того, изучается новый путь контроля секреции кислоты путем конкурентной блокады протонного насоса в участках обмена калия [39]. В настоящее время на разных стадиях разработки находятся около 40 новых соединений, большая часть из них — во второй фазе исследований.

### Новые формы существующих ИПП

Важной стратегией повышения эффективности ИПП при ГЭРБ является создание новых форм с продленным высвобождением ИПП, так как они будут полезны для потенциального подавления секреции кислоты в ночное время

виду их контролируемого и длительного высвобождения [39]. Эта стратегия в настоящее время принята Ассоциацией гастроэнтерологов-терапевтов, которые при сотрудничестве с компанией Axcan Pharma разрабатывают формы омепразола с замедленным и контролируемым высвобождением (Хроно-НКП-технология). Компания Deromed разрабатывает собственную AcuForm™-технология доставки оральных форм омепразола с контролируемым высвобождением, направленных специфически на НКП. Эта форма имеет потенциальные возможности при употреблении с вечерним приемом пищи, когда препарат остается в желудке в течение 4–6 ч, а затем высвобождается и доставляется его вторая доза, благодаря чему пик содержания препарата в крови достигается в 2–3 ч ночи, когда обычно возникает НКП. Подобные стратегии использовались TAP Pharmaceuticals (сегодня часть Takeda Pharmaceuticals North America, Inc., TPNA) для разработки версии R-изомера лансоприазола с модифицированным высвобождением — декслансоприазола (в США известен под торговой маркой «Капидекс») [31, 50]. Исследования его фармакокинетики продемонстрировали, что временной профиль характеризуется двумя пиками плазменной концентрации, возникающими через 1–2 и 4–5 ч после приема, а при 24-часовом интрагастральном pH-мониторинге было зафиксировано более длительное подавление секреции различными дозами препарата (60, 90 и 120 мг) [31, 50]. Из предварительного анализа результатов двух РКИ следует, что обе дозировки декслансоприазола (60 и 90 мг) имели преимущество над стандартными формами лансоприазола (30 мг) при заживлении эрозивных эзофагитов [41]. В дополнительном исследовании также было продемонстрировано, что 30 и 60 мг декслансоприазола были эффективнее по сравнению с плацебо в поддержании заживления эзофагитов и разрешения изжоги в течение 6-месячного периода [33]. Компания Eisai разрабатывают свою версию с замедленным высвобождением рабепразола для лечения нарушений со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, которая до сих пор находится на второй фазе исследования [35].

Доступные в настоящее время ИПП назначают перорально как гастропротекторные препараты. Различные кишечнорастворимые покрытия (гранулированные, покрытые желатиновой капсулой, таблетки или слоистые таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с активным веществом, необходимые для защиты кислотонеустойчивых ИПП от разрушения кислотой в желудке) имеют потенциальные недос-

татки в задержке абсорбции ИПП и, вследствие этого, доступные формы ИПП были признаны препаратами отсроченного высвобождения (ОВ). Недавно одобренная FDA форма омепразола немедленного высвобождения (НВ) демонстрирует различную фармакокинетику и фармакодинамику по сравнению со стандартными препаратами ОВ. Эти формы (доступные в виде саше, капсул или жевательных таблеток) состоят из чистого порошка омепразола с кишечнорастворимым покрытием (40 или 20 мг в дозе) с 1680 мг натрия бикарбоната (содержащего 460 мг натрия). Антисекреторный эффект омепразола НВ более быстрый, чем наблюдаемый у классических ИПП ОВ [38]. Однократный утренний прием этой лекарственной формы обеспечивает значительно более эффективный контроль 24-часовой кислотности по сравнению с лансоприазолом и пантоприазолом, тогда как прием перед сном — более эффективный контроль ночной секреции кислоты по сравнению с лансоприазолом и эзомепразолом [17, 25]. Раннее повышение внутрижелудочного pH, вероятно, вызвано нейтрализацией потенциала бикарбоната натрия, который активирует омепразол путем высвобождения гастрин, а также ускоряет его абсорбцию и увеличивает биодоступность. Все эти процессы трансформируются в независимый от приема пищи антисекреторный эффект и более глубокую кислотосупрессию.

### Новые ИПП

С момента открытия омепразола было синтезировано несколько новых ИПП, большинство из которых еще проходят доклинические испытания [39]. Илаприазол является бензимидазольным соединением, синтезированным в Южной Корее. Его антисекреторная активность в два-три раза превосходит таковую омепразола, а период полураспада в два-три раза длиннее. Несмотря на то, что препарат уже поступил на рынок в Южной Корее, в США в октябре 2007 года была закончена 2-я фаза клинических испытаний.

AGN 201904-Z, изначально разработанный компанией Allergan, а сейчас разрабатываемый компанией Alevium Co., является натриевой солью кислотостабильного предшественника омепразола. Это вещество было разработано для обеспечения продолжительной дозированной абсорбции (ПДА) с целью продления времени пребывания в плазме крови и, таким образом, увеличения количества протонных насосов в секреторных каналах желудка, активность которых может быть подавлена. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что после приема единичной и повторной дозы пик концентрации

этого препарата в крови наблюдается через 4 ч и более, а снижение до значений уровня полураспада варьирует между 3,8 и 4,5 ч. Амбулаторный 24-часовой внутрижелудочный рН-мониторинг у здоровых *H. pylori*-негативных мужчин-волонтеров выявил, что AGN 201904-Z обеспечивал более быструю и глубокую кислотосупрессию по сравнению с эзомепразолом в 1-й и на 5-й день [19]. Ночное подавление кислоты после 5 дней употребления препарата было более 2 рН единиц, а среднее рН никогда не опускалось ниже 5,0. Поэтому данный препарат может быть полезен для пациентов с ночными симптомами и пациентов, которым необходимо быстрое и полноценное подавление кислотности (с рефрактерной ГЭРБ, пищеводной симптоматикой и язвенными кровотечениями).

Тенатопразол (TU-199) был разработан компанией Mitsubishi Pharma в Японии и в данный момент находится в процессе активной разработки компанией SIDEM (Франция). В отличие от всех остальных ИПП это вещество не является бензимидазоловым производным и состоит из одного имидазопиридинового кольца, соединенного с пиридиновым кольцом сульфинометил-овой цепью, то есть он представляет новую химическую единицу. Как и другие ИПП, тенатопразол является предшественником препарата ( $pK_A = 4,04$ ), который превращается в активную сульфонамидную или сульфоновую кислоту в кислотообразующих секреторных канальцах стимулированной париетальной клетки. Эти активные формы связываются с доступными люминально остатками цистеина желудочной  $H^+/K^+$ -АТФазы, способствуют образованию дисульфидов и подавлению секреции кислоты. Связывание тенатопразола происходит в цистеинах 813 и 822 протонной помпы. Обе эти зоны локализируются на пути транспорта протонов, хотя цистеин 822 размещается глубже в ТМ5/6-мембранном домене, чем цистеин 813 [43].

Фармакокинетические исследования выявили, что тенатопразол имеет длительный период полураспада ( $(8,7 \pm 2,6)$  ч при повторном назначении 40 мг), а фармакодинамические исследования у тех же объектов продемонстрировали, что повышение внутрижелудочного рН при употреблении тенатопразола в дозе 40 мг/сут за 7 дней терапии было более значимым ( $p < 0,05$ ), чем при таком же режиме приема эзомепразола: средний рН составлял  $4,6 \pm 0,9$  и  $4,2 \pm 0,8$  соответственно [11]. Дальнейшие исследования подтвердили и расширили предыдущие данные, продемонстрировав при использовании тенатопразола большую продолжительность подавления кислотопродукции [18]. Как и другие ИПП, тенатопразол

является рацемической смесью двух стереоизомеров, которые отличаются от хиральной природы атомом серы в сульфиниловой группе. Поэтому для использования особенностей стереоселективного катаболизма для дальнейшей разработки был выбран S-изомер. Тщательное фармакокинетическое и структурное исследование показало, что биодоступность гидрата натриевой соли S-тенатопразола при оральном применении была практически вдвое выше, чем свободной формы S-тенатопразола [43]. Разница в биодоступности может быть объяснена лучшей растворимостью натриевой соли из-за свойственной ей кристаллической структуры. Кристаллическая форма гидрата натриевой соли S-тенатопразола в действительности сильно отличается от свободной формы вещества. В кристаллах гидрат натриевой соли S-тенатопразола существуют неплотно упакованные молекулярные структуры, что обуславливает более быстрый доступ для воды и, таким образом, большей растворимости.

Фармакокинетика S-тенатопразола натрия была изучена на здоровых волонтерах. Была доказана линейная зависимость от повышения дозы. Недавно были представлены результаты фармакодинамических исследований с изменением дозы препарата (30, 60 и 90 мг/сут). Они показали, что все дозы S-тенатопразола натрия обеспечивали значительно более высокий средний рН через 5 дней по сравнению с эзомепразолом в дозе 40 мг/сут [11]. Препарат обеспечивал значительно более полное и длительное, а также дозозависимое подавление кислоты, чем сравниваемый эзомепразол на протяжении как дневного, так и ночного периода. Продолжительность подавления кислотообразования, достигнутая при использовании S-тенатопразола натрия в дозе 60 мг один раз в сутки была сходной с таковой после приема 40 мг эзомепразола дважды в сутки, но вышеупомянутый препарат не продемонстрировал последствие. При контроле внутрижелудочного рН показатель оставался значительно выше через 3 дня после окончания лечения. Результаты метаанализа индивидуальных данных пациентов четырех фармакодинамических исследований свидетельствуют о том, что применение 60 мг S-тенатопразола натрия один раз в сутки является более эффективным, чем применение наиболее эффективного в настоящее время ИПП — эзомепразола в стандартной дозе (40 мг один раз в сутки), и сопоставимо с приемом эзомепразола дважды в сутки. Все эти данные показывают, что по сравнению с существующими ИПП тенатопразол имеет более длительный период полураспада и большую продолжительность антисекреторного действия [49]. Несмотря

на то, что эти свойства следует теоретически рассматривать как более высокую терапевтическую эффективность при ГЭРБ, на данный момент доступных рандомизированных исследований при кислотозависимой патологии нет. Тем не менее, существующие исследования указывают как на фармакокинетические, так и на фармакодинамические преимущества тенатопразола над эзомепразолом. Поскольку последнее соединение обеспечивает наиболее эффективный контроль какого-либо изменения значения внутрижелудочного рН среди представителей данного класса, вероятно, тенатопразол может оказаться лучшим среди остальных существующих ИПП. С-тенатопразол натрия представляется многообещающим ИПП для лечения ГЭРБ и других кислотозависимых заболеваний, так как он обладает потенциалом для решения неудовлетворенных клинических потребностей [39].

### К<sup>+</sup>-конкурентные блокаторы кислоты (ККБК)

Следующим поколением препаратов, угнетающих желудочную кислотность, наиболее вероятно, станут ингибиторы кислотной помпы, которые являются К<sup>+</sup>-конкурентными ингибиторами АТФазы [1, 39]. Если ИПП имеют уникальный механизм действия, основанный на их химических свойствах, то антагонисты кислотной помпы имеют структурное сходство с их целью — К<sup>+</sup>-связывающей областью Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФазы. ККБК представляют собой гетерогенный класс препаратов, включающий четыре химических подкласса — имидазопиридины, пиримидины, имидазоафтиридины и хинолоны [1, 12].

Еще один будущий класс соединений со специфически замещенным бензоимидазолом — карбоксиамидом в основной структуре запатентован компанией Nусоmed. В отличие от предыдущих это соединение демонстрирует более низкие основные свойства (рК<sub>в</sub>) и является химически и метаболически очень стабильным. Сравнитель-

но недавно опубликованы результаты расширенных фармакологических исследований некоторых из этих веществ [6, 12, 23]. ККБК являются липофильными слабыми основаниями с высокими значениями рК<sub>а</sub> и остаются стабильными при низком значении рН. Это сочетание свойств позволяет им концентрироваться в кислотном окружении. Например, концентрация ККБК с рК<sub>а</sub> = 6,0 теоретически будет в 100 000 раз выше в канальцах париетальных клеток (при рН = 1,0), чем в плазме (при рН = 7,4). Концентрации ККБК в слизистой желудка представлены в исследованиях *in vitro* и *in vivo* с линапразаном (AZD0865) и ревапразаном [6, 23]. При попадании в кислую среду ККБК немедленно протонируются, в такой форме связываются и ингибируют фермент. Это означает, что данные агенты будут обеспечивать более выраженное подавление кислотности и смогут поднять желудочный рН до более высоких уровней, чем ИПП. Исследования на животных выявили тесную связь между максимальным подавлением кислотопродукции и логарифмом С<sub>max</sub>, свидетельствуя о том, что продолжительность действия ККБК будет зависеть от их периода полураспада [12]. Основные различия между ККБК и ИПП представлены в табл. 2.

Очевидно, что ККБК обеспечивают более быстрое повышение внутрижелудочного рН, чем ИПП (сходное с таковым, достигаемым при применении Н<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов (Н<sub>2</sub>-ГБ)), тогда как поддержание того же уровня антисекреторного эффекта, длительность которого зависит от периода полураспада, можно будет легко преодолеть при помощи форм продленного высвобождения. Однако пока неизвестно, как скоро эти уникальные фармакодинамические свойства будут преобразованы в клинические преимущества. Несмотря на большое количество докладов, представленных на недавних гастроэнтерологических конференциях, и два законченных клинических испытания при ГЭРБ [6, 23], изучение

Таблица 2. ККБК и ИПП: основные различия в механизме действия [12]

ККБК	ИПП
Действуют прямо на Н <sup>+</sup> /К <sup>+</sup> -АТФазу	Необходима трансформация в активную форму
Суперконцентрируются в кислой среде париетальной клетки (концентрация в 100 000 раз выше, чем в плазме крови)	Концентрируются в кислой среде париетальной клетки (концентрация в 1000 раз выше, чем в плазме крови)
Связываются конкурентно с К <sup>+</sup> -связывающим участком Н <sup>+</sup> /К <sup>+</sup> -АТФазы	Сульфонамид ковалентно связывается с Н <sup>+</sup> /К <sup>+</sup> -АТФазой
Продолжительность эффекта зависит от периода полураспада препарата в плазме	Продолжительность эффекта зависит от периода полураспада комплекса сульфонамид — фермент
Полный эффект после первого приема	Полный эффект после повторного приема

линапразан было прервано. То же относится и к CS526. Тем не менее, существует несколько последующих соединений сорапразан, одно из которых в настоящее время находится на стадии клинического исследования [39].

### Комбинация ИПП — H<sub>2</sub>-ГБ

Несмотря на меньшую эффективность, в эру ИПП до сих пор находится место и для H<sub>2</sub>-ГБ [39]. Так, установлено, что большинство пациентов с ГЭРБ отмечают улучшение ночных симптомов при использовании H<sub>2</sub>-ГБ перед сном (в дополнение к терапии ИПП). В связи с этим компанией Огео АВ (Упсала, Швеция) были разработаны быстро растворяющиеся таблетки для орального применения, содержащие фиксированные дозы комбинации ИПП и H<sub>2</sub>-ГБ (препарат ОХ17). В настоящее время в Европе проводится вторая фаза клинических испытаний этой лекарственной формы [39]. Также была запатентована комбинация H<sub>2</sub>-ГБ с новым ИПП — тенатопралом [40]. В перекрестном клиническом исследовании была проверена гипотеза о том, что совместное назначение фамотидина в дозе 10 мг/сут и омепразола в дозе 20 мг/сут приводит к быстрому началу кислотосупрессии без потери эффективности ИПП. В первый день приема фамотидин и омепразол в комбинации улучшили продолжительность и время достижения внутрижелудочно-го рН > 4 по сравнению с омепразолом [9].

### Перспективы

Важным защитным медиатором гастроинтестинальной слизистой, оказывающим множество общих с простагландинами воздействий на пищеварительный тракт, в настоящее время признан оксид азота [47]. Например, как и простагландины, оксид азота может модулировать кровоток слизистой оболочки, выделение слизи и заживление повреждений слизистой оболочки. Оба медиатора способны ингибировать адгезию и активацию нейтрофилов, а также дегрануляцию тучных клеток. В экспериментальных моделях повреждения желудка оксид азота способен оказывать цитопротекторные эффекты, подобные тем, которые наблюдаются при действии простагландинов [47]. Вследствие этого в настоящее время значительное внимание уделяется антисекреторным соединениям, являющимся донаторами NO, которые также обладают защитной активностью по отношению к слизистой оболочке. Различные NO-высвобождающие агенты (нитроксипутил, фуросан или нитросотиоловые группы) химически присоединяют к традиционным антисекреторным препаратам, что приводит к изменению физико-химических свойств и NO-высвобожда-

ющей способности гибридных молекул. Как и для органических нитратов, для NO-ИПП необходима метаболическая деградация тканевыми ферментами (в основном эстеразами кишечной стенки и печени), но скорость высвобождения NO при этом значительно медленнее по сравнению с другими донаторами оксида азота. Так, обогащенный NO лансопризол (NMI-826), синтезированный компанией NitroMed путем использования так называемой технологии NitRx, был значительно более эффективным, чем его исходная молекула в заживлении кислотоиндуцированных язв желудка у крыс. В течение 7-дневного периода при применении NMI-826 отмечено заживление 90 % язв желудка по сравнению с соответствующими 50 % для исходной молекулы лансопризола [38]. Подобные результаты были получены в Италии с фуросан-производными ИПП (рабепразол-зависимыми составляющими) [45].

### Выводы

ГЭРБ — это очень распространенная и серьезная патология, естественное течение которой при отсутствии адекватного лечения характеризуется частыми рецидивами и тяжелыми осложнениями. Ведение больных ГЭРБ следует проводить с учетом данных доказательной медицины, изложенных в последнем Консенсусе АГА. Поскольку при ГЭРБ клиническая эффективность и заживление эрозивных изменений напрямую зависят от степени и продолжительности кислотосупрессии и длительности лечения, основными препаратами для лечения ГЭРБ по-прежнему остаются стандартные ИПП, применяемые в различных режимах (в зависимости от формы и тяжести ГЭРБ, фазы заболевания). Однако трудности в достижении эффективного контроля симптоматики ГЭРБ, особенно в ночное время, даже при использовании двукратных режимов дозирования доступных на сегодня ИПП [49], делают необходимым синтез и внедрение в клиническую практику новых препаратов, способных вызывать быстрое и длительное угнетение кислотопродукции [39]. Новые перспективы лечения ГЭРБ связаны с внедрением новых ИПП, таких как дексланзопризол, тенатопризол, K<sup>+</sup>-конкурентные ИПП (линапразан, ревапризан) и новые агонисты β-рецепторов гамма-аминобутировой кислоты (усовершенствованный баклофен), которые уже внедрены в практику или находятся на стадии клинических испытаний. Антисекреторные агенты-донаторы NO до сих пор находятся на стадии доклинических испытаний и требуют подтверждения этой концепции у людей. Антирефлюксное хирургическое лечение следует рассматривать лишь как резервную стратегию лечения.

## Список литературы

- Andersson K, Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases // *Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 108.— P. 294—307.
- Aubert R.E., Epstein R.S., Teagarden J.R. et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the Clopidogrel Medco Outcomes Study // *Circulation.*— 2008.— Vol. 118 (suppl. 2).— P. S815. Abstract 3998.
- Bonatti H., Achem S.R., Hinder R.A. Impact of changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease on its diagnosis and treatment // *J. Gastrointest. Surg.*— 2008.— N 12.— P. 373—381.
- Boparai V., Rajagopalan J., Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients // *Drugs.*— 2008.— Vol. 68.— P. 925—947.
- Corley D.A. Proton pump inhibitors, H<sub>2</sub> antagonists, and risk of hip fracture: a large population-based study // *Gastroenterology.*— 2009.— Vol. 136 (suppl 1).— P. A70. Abstract 414.
- Dent J., Kahrilas P.J., Hatlebakk J. et al. A randomized, comparative trial of a potassium competitive acid blocker (AZD0865) and esomeprazole for the treatment of patients with nonerosive reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 20—26.
- Donnellan C., Sharma N., Preston C. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2005.— CD003245.
- El-Serag H. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— N 5.— P. 17—26.
- Fandriks L., Lonroth H., Pettersson A., Vakil N. Can famotidine and omeprazole be combined on a once-daily basis? // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 42.— P. 689—694.
- Fass R. Proton pump inhibitor failure — what are the therapeutic options? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 104 (suppl.).— P. S33—S38.
- Galmiche J.P., Bruley Des Varannes S., Ducrotte P. et al. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 19.— P. 655—662.
- Gedda K., Briving C., Svensson K. et al. Mechanism of action of AZD0865, a K<sup>+</sup>-competitive inhibitor of gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase // *Biochem. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 73.— P. 198—205.
- Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann. Intern. Med.*— 2005.— Vol. 143.— P. 199—211.
- Hemmink G.J., Bredenoord A.J., Weusten B.L. et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 2446—2453.
- Herzig S.J., Howell M.D., Ngo L.H. et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia // *JAMA.*— 2009.— Vol. 301.— P. 2120—2128.
- Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome // *JAMA.*— 2009.— Vol. 301.— P. 937—944.
- Howden C.W. Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy — potential advantages // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 22 (suppl. 3).— P. 25—30.
- Hunt R.H., Armstrong D., James C. et al. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100.— P. 1949—1956.
- Hunt R.H., Armstrong D., Yaghoobi M. et al. Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— Vol. 28.— P. 187—199.
- Hunt R.H., Armstrong D., Yaghoobi M. et al. S-tenatoprazole-Na 30 mg, 60 mg and 90 mg versus esomeprazole (ESO) 40 mg in healthy male volunteers (HNVs) // *Gastroenterology.*— 2007.— Vol. 132 (suppl. 2).— P. A-488.
- Inadomi J.M., Fendrick A.M. PPI use in the OTC era: who to treat, with what, and for how long? // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— N 3.— P. 208—215.
- Juurink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel // *CMAJ.*— 2009.— Vol. 180.— P. 713—718.
- Kahrilas P.J., Dent J., Lauritsen K. et al. A randomized, comparative study of three doses of AZD0865 and esomeprazole for healing of reflux esophagitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— N 5.— P. 1385—1391.
- 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.
- Katz P.O., Koch E.K., Ballard E.D. et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— Vol. 25.— P. 197—205.
- Khan M., Santana J., Donnellan C. et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— CD003244.
- 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.
- Lee J., Anggiansah A., Anggiansah R. et al. Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— N 5.— P. 1392—1398.
- Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 102.— P. 2047—2056.
- Lindberg P., Keeling D., Fryklund J. et al. Review article: esomeprazole — enhanced bio-availability, specificity for the proton pump and inhibition of acid secretion // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 481—488.
- Mayer M.D., Vakily M., Witt G., Mulford D.J. The pharmacokinetics of TAK-390MR 60 mg, a dual delayed release formulation of the proton pump inhibitor TAK-390, and Lansoprazole 60 mg: a retrospective analysis // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134 (suppl. 1)/— P. A176.
- McCull K.E., Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat // *Gastroenterology.*— 2009.— Vol. 137.— P. 20—22.
- Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C. et al. TAK-390MR, a proton pump inhibitor (PPI) with a novel dual delayed release formulation, maintains healing and controls heartburn in GERD patients with healed erosive esophagitis // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134 (suppl. 1).— P. A-171.
- Pace F., Tonini M., Pallotta S. et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand' // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— Vol. 26.— P. 195—204.
- Pai V., Pai N. Randomized, double-blind, comparative study of dexrabeprazole 10 mg versus rabeprazole 20 mg in the treatment of gastroesophageal reflux disease // *World J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 13.— P. 4100—4102.
- Prakash C., Clouse R.E. Wireless pH monitoring in patients with non-cardiac chest pain // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 446—452.
- Reimer C., Sondergaard B., Hilsted L. et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy // *Gastroenterology.*— 2009.— Vol. 137.— P. 80—87.
- Saha J.K., Wang T., Stewart R. et al. Enhanced gastroprotective and anti-ulcerogenic activities in rats of a new class of proton pump inhibitor containing nitrosothiol nitric oxide donor // *Gastroenterology.*— 2001.— Vol. 120 (suppl. 1).— P. A144—A145.
- Scarpignato C., Hunt R. Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? // *Curr. Opin. Pharmacol.*— 2008.— N 8.— P. 677—684.
- Schutze F., Charby S., Ficheux H. et al. [Sidem Pharma]: Pharmaceutical composition combining tenatoprazole and an histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist. WO 2004/37256.
- Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C. et al. TAK-390MR, a proton pump inhibitor (PPI) with a novel dual delayed release (DDR) formulation, is highly effective in the healing of erosive esophagitis (EE): data from two randomized controlled trials // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134 (suppl. 1).— P. A171.

42. Sharma P, Wani S, Bansal A. et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*.— 2007.— Vol. 133.— P. 454–464.
43. Shin J.M., Homerin M., Domagala F. et al. Characterization of the inhibitory activity of tenatoprazole on the gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in vitro and in vivo // *Biochem. Pharmacol.*— 2006.— Vol. 71.— P. 837–849.
44. Siller-Matula J.M., Spiel A.O., Lang I.M. et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel // *Am. Heart J.*— 2009.— Vol. 157.— P. 148.
45. Sorba G., Galli U., Cena C. et al. A new furoxan NO-donor rabeprazole derivative and related compounds // *Chem-biochem.*— 2003.— N 4.— P. 899–903.
46. Targownik L.E., Lix L.M., Metge C.J. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures // *CMAJ*.— 2008.— Vol. 179.— P. 319–326.
47. Wallace J.L., Miller M.J. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way // *Gastroenterology*.— 2000.— Vol. 119.— P. 512–520.
48. Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome // *Gastroenterology*.— 2009.— Vol. 137.— P. 588–597.
49. Yuan Y., Chen Y., Hunt R.H. Dose-effect of S-tenatoprazole-Na in healthy volunteers: a meta-analysis of individual subject data from four pharmacodynamic studies // *Gastroenterology*.— 2008.— P. 134 (suppl. 1).— P. A176.
50. Zhang W., Wu J.-T., Atkinson S. Pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD), and safety of single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole (Lan) in healthy subjects // *Gastroenterology*.— 2007.— Vol. 132 (suppl. 2).— P. A487.

С.М. Ткач, В.Г. Передерій

## Сучасні і перспективні підходи до ведення хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, що ґрунтуються на даних доказової терапії

З позицій доказової медицини розглянуто сучасні рекомендації з ведення хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Наведено недоліки існуючих інгібіторів протонної помпи і переваги нових перспективних методів антисекреторної терапії.

S.M. Tkach, V.G. Perederiy

## The up-to-date and perspective evidence-based approaches to the managements of patients with gastroesophageal reflux disease

From the points of view of evidence-based medicine, the up-to-date recommendations on the management of patients with GERD have been considered. The article presents shortcomings of the conventional portion pump inhibitors and advantages of the new perspective methods of antisecretory therapy.

---

### Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 19 жовтня 2010 р.