



О.Я. Бабак, Е.Г. Куринная

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

Использование двойных доз ингибиторов протонной помпы в практике врача-гастроэнтеролога

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) широко используют для лечения разных заболеваний желудочно-кишечного тракта как врачи первичного звена медицинской помощи, так и узкие специалисты. ИПП в высоких дозах назначают для диагностики (в частности дифференциальной диагностики некардиальной боли в груди) и лечения гастроэзофагеальной болезни. Имеются данные относительно эффективности использования высоких доз ИПП для коррекции внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной болезни и при отсутствии эффекта от проведенной терапии ИПП в стандартных дозах. Высокие дозы ИПП используют для проведения антихеликобактерной терапии, что способствует повышению ее эффективности, в некоторых случаях — для профилактики кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц высокого риска.

На рынке Украины представлен генерический препарат, который содержит в одной капсуле двойную стандартную дозу омепразола, — «Омез®» производства Dr. Reddy's, имеющий хорошую переносимость, адекватное соотношение эффективности и цены, что способствует лучшему комплайенсу пациента и позволяет рекомендовать его для использования в широкой практике. Соответствие терапии разработанным рекомендациям, обзор которых представлен в данной публикации, будет способствовать не только быстрому выздоровлению пациента, но и снижению экономических расходов.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, кислотозависимые заболевания, двойные стандартные дозы.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются в настоящее время препаратами выбора в лечении кислотозависимых заболеваний, в частности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии и др. Данный класс препаратов широко применяется как гастроэнтерологами на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, так и врачами специализированных гастроэнтерологических, хирургических и других отделений [2]. Однако, несмотря на широкое их использование, зачастую режим назначения и показания не соответствуют клинической ситуации. Проведенное в 2010 г. в США исследование показало, что из 400 назначений ИПП стандартам оказания медицинской помощи соответствовали лишь 39 % [6]. Назначения врачей специализированных медицинских учреждений больше соответствовали современным руководствам (50 % против

29 %). Наиболее частой ошибкой при назначении ИПП было их применение с целью профилактики кровотечения больным из групп низкого риска — в среднем в 82 % случаев, а среди врачей общей практики — до 96 % [6].

Одним из основных показаний к назначению ИПП является ГЭРБ. С этим заболеванием чаще всего сталкиваются гастроэнтерологи. ГЭРБ представляет собой патологическое состояние, включающее симптомы, поражение органов-мишеней и осложнения, обусловленные забросом желудочного содержимого в пищевод, полость рта. ГЭРБ может быть дополнительно классифицирована в зависимости от эндоскопической картины как наличие симптомов без эрозивных изменений при эндоскопическом исследовании (неэрозивная форма ГЭРБ (НЭРБ)) или наличие симптомов ГЭРБ с эрозиями (эрозивная форма ГЭРБ (ЭРБ)). Большее воздействие кислоты ассоциировано с более тяжелым поражением пищевода.

Согласно последнему руководству по диагностике и лечению ГЭРБ, опубликованному в 2013 году [17], ИПП являются основной группой лекарственных средств, используемых для лечения данной патологии. Двойные дозы ИПП рекомендуют использовать как для диагностики, так и для лечения ГЭРБ.

Известно, что феномен боли в груди, не ассоциированный с кардиальными причинами, часто связан с наличием гастроэзофагеального рефлюкса и может быть симптомом ГЭРБ. Исходя из этого, тест с ИПП может быть использован для дифференциальной диагностики боли в груди, не ассоциированной с кардиальными причинами [17].

Традиционно тест с ИПП проводят с омепразолом в дозе 40 мг/сут в течение 7 дней (специфичность и чувствительность данного теста составляют 55 и 75 %, соответственно). В некоторых работах для теста с ИПП использовали двойную стандартную дозу омепразола — 40 мг утром и 20 мг вечером в течение 7 дней, что способствовало повышению чувствительности и специфичности данного диагностического метода (76 и 86 % соответственно) [24]. В исследовании, проведенном в Италии, была предложена иная схема теста с ИПП: двойные дозы ИПП в течение 2 нед, затем в течение 3 мес в стандартной дозе. Чувствительность теста в данном варианте достигала 97,8 % [5].

В последних рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ указано, что применение ИПП в двойной дозе (двойная стандартная доза для омепразола составляет 40 мг/сут) утром натощак обеспечивает достаточную диагностическую информативность теста при 3–5-дневном курсе (сохранение изжоги на фоне приема ИПП в двойной дозе в течение 2 нед может свидетельствовать о рефрактерной ГЭРБ или другой причине изжоги).

Проведенный метаанализ показал, что во многих случаях при агрессивном подавлении кислотообразования в желудке наблюдается положительная динамика некардиальной боли в груди [4]. Данное исследование подтвердило результаты более ранних работ, в которых изучали эффективность теста с приемом ИПП дважды в сутки у пациентов с болью в груди, у которых кардиальные причины были исключены.

В другом систематическом обзоре было показано, что изменение некардиальной боли в груди при проведении теста с ИПП было существенно более выражено по сравнению с плацебо у больных с объективными признаками ГЭРБ (эрозивные изменения при проведении эндоскопического исследования и/или изменения показателей pH-мониторинга) [15].

ИПП являются препаратом выбора для лечения ГЭРБ. Терапию ИПП у больных ГЭРБ следует начинать с первого дня лечения перед первым приемом пищи. ИПП замедленного высвобождения являются наиболее эффективными для снижения внутрижелудочной pH в случае, если их принимать перед едой [12] и, как правило, менее эффективными, если их принимать перед сном.

Традиционно на практике используют субоптимальные дозы [10]. Полное купирование жалоб при лечении стандартными дозами ИПП наблюдают лишь у 70–80 % больных с ЭРБ и у 60 % — при НЭРБ. Частичное уменьшение жалоб после стандартного 8-недельного курса лечения ИПП отмечено у 30–40 % пациентов. Несмотря на то, что смена ИПП при лечении больных с персистирующими симптомами ГЭРБ очень популярна, данные об эффективности этой практики ограничены. Так, показано, что у больных ГЭРБ, рефрактерных к лансоприазолу, назначаемому один раз в сутки, эффективность терапии эзомепразолом один раз в сутки была сопоставимой с увеличением дозы лансоприазола до двух раз в сутки у больных с персистирующими симптомами изжоги [8]. Данные в пользу смены ИПП более одного раза у больных с отсутствием ответа или частичным ответом на ИПП отсутствуют. Таким образом, для пациентов с частичным ответом на терапию, которым препарат назначают один раз в сутки, а также с ночными симптомами следует рассмотреть возможность изменения режима назначения препарата и увеличить кратность приема до двух раз в сутки.

В случае ЭРБ все препараты группы ИПП в стандартной дозе применяют для лечения эрозивного эзофагита в течение 4–8 нед [20, 22]. Однако для лечения пациентов, которые уже получали стандартные дозы ИПП в течение 8 нед и не ответили на проводимую терапию, возможно использование двойных доз ИПП [20].

Изучению эффективности разных ИПП и их двойных доз в лечении эрозивного эзофагита посвящено большое количество рандомизированных контролируемых исследований [3, 9].

В США проведено проспективное рандомизированное, многоцентровое исследование эффективности двойных доз омепразола и лансоприазола относительно контроля симптомов у пациентов с ГЭРБ, у которых терапия стандартными дозами лансоприазола была неэффективна [7]. В исследование были включены 46 пациентов, получавших омепразол, и 44 — лансоприазол. При анализе результатов выявлена стойкая тенденция к лучшему контролю симптомов изжоги в дневное и ночное время, а также отрыжки кислым в группе омепразола. Статистически значимой разли-

цы в общей частоте побочных эффектов между группами не выявлено.

Показанием к назначению ИПП являются внепищеводные проявления ГЭРБ: астма, хронический кашель, ларингит, типичные симптомы ГЭРБ или объективные признаки ГЭРБ, выявленные при эндоскопии или рН-мониторинге. У таких больных было показано, что супрессия кислотообразования способствует заживлению эрозивных изменений при эзофагите и уменьшению типичных симптомов, в то время как влияние на внепищеводные симптомы менее достоверно. Традиционные рекомендации по ведению подобных пациентов включают лечение двойными дозами ИПП. Однако они основаны на небольшом количестве неконтролируемых исследований, что свидетельствует о низкой доказательной базе [16]. Пациентов, у которых курс ИПП сроком 2–3 мес был неэффективным, следует рассматривать как больных рефрактерной ГЭРБ и проводить дополнительное обследование.

ИПП часто используют для ведения больных с перенесенным кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также для профилактики данного состояния. Согласно рекомендациям, разработанным в 2009 г. Американской коллегией гастроэнтерологов и посвященным профилактике осложнений НПВП-зависимых язв [19], лицам из группы высокого риска развития осложнений (желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе или наличие двух факторов из следующих: возраст старше 65 лет, высокие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), несложившая язва в анамнезе, одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, стероидов) необходим прием высоких доз ИПП [19].

ИПП также являются обязательным компонентом эрадикационной терапии при наличии инфекции *H. pylori*. Согласно последним рекомендациям Маастрихтского консенсуса IV в качестве терапии первой линии рекомендуется стандартная тройная терапия: сочетание ИПП, кларитромицина и амоксицилина или метронидазола. Ингибирование кислотообразования является ключевым компонентом эрадикационной терапии. Важность достижения адекватного ингибирования кислоты была подчеркнута в нескольких исследованиях. М. Sugimoto и соавт. [23] проанализировали данные 24-часовой рН-метрии желудка во время проведения тройной эрадикационной терапии в стандартных дозах. Было отмечено, что эффективность тесно коррелировала со степенью ингибирования

кислотообразования: средняя рН желудочного сока составляла 6,4 у пациентов из группы, где терапия была эффективна, и 5,2 — у пациентов с неэффективной эрадикацией. Терапия была эффективна у всех пациентов, у которых рН выше 4 сохранялась в течение более 90 % времени, даже при наличии кларитромицин-резистентных штаммов. Было высказано предположение, что увеличением дозы ИПП в стандартной схеме можно повысить эффективность лечения данной инфекции. Кроме того, было показано, что ответ на ИПП определяется в значительной степени способностью отдельных людей к метаболизму препарата, который связан с полиморфизмом цитохрома CYP2C19. Быстрые метаболиты ИПП требуют более высоких доз препарата для контроля рН желудка [13, 14]. По этой же причине в данной группе пациентов даже двойные дозы ИПП не способны обеспечить адекватное ингибирование кислотообразования у 10–20 % пациентов с рефрактерной ГЭРБ [18, 21]. В результате проведенного в 2008 г. метаанализа [25], который включал 6 рандомизированных исследований и в общей сложности 1703 пациента, установлено преимущество двойной дозы ИПП для лечения инфекции *H. pylori* в составе стандартной тройной эрадикационной терапии (RR — 1,09; 95 % доверительный интервал — 1,01–1,17) [25].

Одним из основных факторов, которые затрудняют применение ИПП в двойных дозах согласно рекомендациям, является опасение клиницистов относительно потенциальных нежелательных последствий, ассоциированных с приемом данной группы препаратов (головная боль, диарея, диспепсические расстройства и др.). Однако они встречаются редко — в 2 % случаев [17].

В настоящее время на украинском фармацевтическом рынке представлен препарат, содержащий омепразол в двойной стандартной дозе 40 мг, — «Омез®» в капсулах производства международной группы фармацевтических компаний Dr. Reddy's. Препарат обладает достаточной эффективностью и хорошей переносимостью [1]. Количество действующего вещества, содержащееся в капсуле, облегчает дозирование и способствует лучшей приверженности пациента к лечению, в котором необходимо использование двойной дозы ИПП.

Таким образом, ИПП широко используют для лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта как врачи первичного звена медицинской помощи, так и узкие специалисты.

ИПП чаще всего назначают при кислотозависимых заболеваниях: ГЭРБ, гастрит/дуоденит/язвенная болезнь и функциональная дис-

пепсия, а также в составе антихеликобактерной терапии. Кроме того, их часто используют при ведении больных с желудочно-кишечным кровотечением.

ИПП в высоких дозах назначают как в качестве диагностики (например, с целью дифференциальной диагностики некардиальной боли в груди), так и для лечения ГЭРБ. Имеются данные в пользу использования высоких доз ИПП

для коррекции внепищеводных проявлений ГЭРБ и при отсутствии эффекта от проводимой терапии ИПП в стандартных дозах [17].

Авторы надеются, что приведенный в статье обобщенный мировой опыт, основанный на результатах многоцентровых исследований по использованию двойных доз ИПП, будет полезен как врачам, так и пациентам с кислотозависимыми заболеваниями.

Список литературы

1. Степанов Ю.М., Будзак І.Я., Косинська С.В. Шляхи оптимізації лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Сучасна гастроентерологія.— 2012.— № 2 (64).— С. 109—113.
2. Austin D.H. Research and Development in the Pharmaceutical Industry: CBO study / Congressional Budget Office (US), 2007.— 55 p.
3. Bate C.M., Booth S.N., Crowe J.P. et al. Does 40 mg omeprazole daily offer additional benefit in patients requiring more than 4 weeks of treatment for symptomatic reflux oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1993.— Vol. 7.— P. 501—507.
4. Cremonini F., Wise J., Moayyedi P. et al. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100.— P. 1226—1232.
5. De Leone A., Tonini M., Dominici P. et al., EMERGE Study Group The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: optimal cut-off value and duration // *Dig. Liver. Dis.*— 2010.— Vol. 42 (11).— P. 785—90.
6. Eid S.M., Boueiz A., Paranj S. et al. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists // *Intern. Med.* 2010.— 49 (23).— P. 2561—2568. Epub 2010 Dec 1.
7. Fass R., Murthy U., Hayden C.W. et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy—a prospective, randomized, multi-centre study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14 (12).— P. 1595—603.
8. Fass R., Sontag S.J., Traxler B. et al. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 4.— P. 50—56.
9. Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B. et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 4.— P. 1452—1458.
10. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J. et al. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— Vol. 23.— P. 1473—1477.
11. Harding S.M., Richter J.E., Guzzo M.R. et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome // *Am. J. Med.*— 1996.— Vol. 100.— P. 395—405.
12. Hatlebakk J.G., Berstad A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Clin. Pharmacokinet.*— 1996.— Vol. 31.— P. 386—406.
13. Horai Y., Kimura M., Furuie H. et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 15.— P. 793—803.
14. Hunfeld N.G., Mathot R.A., Touw D.J. et al. Effect of CYP2C19*2 and *17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 65.— P. 752—760.
15. Kahrilas P.J., Hughes N., Howden C.W. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease // *Gut.*— 2011.— Vol. 60.— P. 1473—1478.
16. Kamel P.L., Hanson D., Kahrilas P.J. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis // *Am. J. Med.*— 1994.— Vol. 96.— P. 321—326.
17. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am. J. Gastroenterol.*— 2013.— Vol. 108.— P. 308—328.
18. Katzka D.A., Paoletti V., Leite L., Castell D.O. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy // *Am. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 91.— P. 2110—2113.
19. Lanza E.L., Chan F.K.L. et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 104.— P. 728—738.
20. Losec® MUPS®. Losec® MUPS® Tablets 10 mg, 20 mg & 40 mg SmPC. Available at: emc.medicines.org.uk/medicine/10841/SPC/Losec+MUPS+Tablets+10mg%2c+20mg+%26+40mg/ (Last accessed March 2009).
21. Mainie I., Tutuian R., Shay S. et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring // *Gut.*— 2006.— Vol. 55.— P. 1398—1402.
22. Nexium. Nexium 20 mg and 40mg Tablets SmPC. Available at: emc.medicines.org.uk/medicine/14307/SPC/Nexium+20mg+%26+40mg+Tablets/ (Last accessed March 2009).
23. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to Helicobacter pylori eradication by triple therapy // *Helicobacter.*— 2007.— Vol. 12.— P. 317—323.
24. Tutuian R. Update in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease // *J. Gastrointest. Liver. Dis.*— 2006.— Vol. 15, N 3.— P. 43—247.
25. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— Vol. 28.— P. 868—877.

О.Я. Бабак, О.Г. Курінна

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

Використання подвійних доз інгібіторів протонної помпи у практиці лікаря-гастроентеролога

Інгібітори протонної помпи (ІПП) широко використовують для лікування різних захворювань шлунково-кишкового тракту як лікарі первинної ланки медичної допомоги, так і вузькі фахівці. ІПП у високих дозах призначають для діагностики (зокрема диференційної діагностики некардіального болю в грудях) і лікування гастроєзофагеальної хвороби. Є дані щодо ефективності використання високих доз ІПП для корекції позастравохідних виявів гастроєзофагеальної хвороби і за відсутності ефекту від проведеної терапії ІПП у стандартних дозах. Високі дози ІПП використовують для проведення антигелікобактерної терапії, що сприяє підвищенню її ефективності, у деяких випадках — для профілактики кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в осіб високого ризику.

На ринку України представлений генеричний препарат, який містить в одній капсулі подвійну стандартну дозу омепразолу — «Оmez®» виробництва Dr. Reddy's, який має добру переносність, адекватне співвідношення ефективності та ціни, що сприяє кращому комплаєнсу пацієнта та дає підстави рекомендувати його для використання в широкій практиці. Відповідність терапії розробленим рекомендаціям, огляд яких наведено в цій публікації, сприятиме не лише швидкому одужанню пацієнта, а й зниженню економічних витрат.

Ключові слова: інгібітори протонної помпи, кислотозалежні захворювання, подвійні стандартні дози.

О.Ya. Babak, E.G. Kurinnaya

GI «L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The use of double doses of proton pump inhibitors in the practice of a gastroenterologist

The proton pump inhibitors (PPI) are widely used to treat a variety of gastrointestinal diseases in the routine practice of both physicians of primary care units, and specialists of university clinics. The high PPI doses are administered in the diagnostics purposes, including differential diagnosis of the non-cardiac chest pain, and treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). The evidence exists regarding the efficacy of high PPI doses in the correction of extraesophageal GERD manifestations and in the treatment of patients who failed to respond to the therapy with standard PPI doses. The high PPI doses are used for antihelicobacter therapy, providing the improvement of its efficiency, and in some cases for the prevention of bleeding from the upper gastrointestinal tract in high risk patients.

On the Ukrainian market the generic product is presented, which contains double standard dose of omeprazole, *Omez®* (manufacturer *Dr. Reddy's*). It is well tolerated and possesses the adequate ratio of efficiency and price, thus providing better patients' compliance and making the ground to recommend it for using in general practice. The adherence of therapy to the elaborated recommendations will provide not only the rapid recovery of a patient, but also the reduction of economic costs.

Key words: proton pump inhibitors, acid-related disorders, double standard doses. □

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 5 серпня 2013 р.