

О.В. Томаш, Н.Н. Руденко, Е.А. Юренко

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

## АНТИСЕКРЕТОРНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОТ ПРИВЫЧНЫХ СТЕРЕОТИПОВ К ДОКАЗАТЕЛЬНЫМ СТАНДАРТАМ\*

**Ключевые слова:** кислотозависимые заболевания, антисекреторная терапия, ингибиторы протонной помпы, фамотидин.

В практике врачей различных специальностей с высокой частотой встречаются такие проявления синдрома диспепсии в современной трактовке, как изжога, боль и/или дискомфорт в эпигастрии. Чаще всего их причиной являются так называемые кислотозависимые заболевания (КЗЗ), то есть те, в возникновении которых значимую (иногда — ведущую) роль играют патологические (по силе и/или месту действия) эффекты соляной кислоты (НСI). Данное определение является достаточно условным, так как этиопатогенез указанной патологии весьма разнообразен и не сводится только к кислотозависимости. Однако в медикаментозной терапии упомянутых заболеваний ведущая роль отводится именно антисекреторным препаратам. С этих позиций термин «синдром кислотозависимости» представляется вполне правомочным.

Точная распространенность КЗЗ в Украине неизвестна. В развитых странах частота диспепсии в популяции варьирует от 25—28 % (Дания, Швеция, Норвегия, США) до 34—41 % (Австралия, Великобритания). Согласно эпидемиологическим данным, изжогу с различной частотой испытывают до 50 % взрослого населения; в большинстве случаев она является ключевым симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), распространенность которой в мире, по данным Ф.К. Friedenberg и соавт. (2010), продолжает расти. И это только лишь «вершина айсберга», поскольку за помощью к врачам обращаются только 20—25 % лиц с данными жалобами. Все это делает проблему лечения КЗЗ весьма актуальной. Однако без понимания механизмов солянокислой секреции и физиологического значения НСI невозможна оптимизация антисекреторной терапии (АСТ). Последняя зачастую оказывается неадекватной — или недостаточно эффективной, или чрезмерной.

\* Сучасна гастроентерологія, № 2(58) 2011.

Стаття надійшла до редакції 15 квітня 2011 р.

Соляная кислота начала вырабатываться в желудке живых организмов предположительно около полумиллиарда лет назад. Таким образом, желудок является единственным в своем роде органом, содержимое которого способно повреждать собственные ткани. Помимо НСI, к агрессивным компонентам желудочного сока (ЖС) относятся пепсины. Они, как известно, синтезируются в главных клетках тела желудка в виде пепсиногенов и только в просвете желудка активируются соляной кислотой. Последнюю выделяют расположенные преимущественно в теле и дне желудка обкладочные клетки, общее количество которых составляет около 1 млрд. Они выделяют кислоту в просвет желудка под давлением 17 мм рт. ст., при этом создается высокая концентрация НСI (160 ммоль/л, рН 0,8). Вопреки бытующему мнению, по мере старения человека (при отсутствии повреждения/атрофии обкладочных клеток, в первую очередь, хеликобактерной инфекцией) уровень секреции НСI не уменьшается (M.L. Schubert, D.A. Peura, 2008; M.L. Schubert, 2010). Учитывая, что пепсин становится неактивным уже в слабощелочной среде, решающий вклад в обеспечение агрессивности ЖС вносит именно НСI.

Для чего же в физиологических условиях нужна потенциально опасная агрессивная среда? Традиционно считается, что кислота облегчает переваривание белков, всасывание железа, кальция и витамина В<sub>12</sub>. Однако значительное снижение или даже полное отсутствие кислотной продукции (например, после резекции желудка или при атрофическом гастрите) не оказывает критического воздействия на пищеварение, хотя и способно уменьшить всасывание железа и кальция, а также витамина В<sub>12</sub> (A.B.R. Thomson и соавт., 2010). Гораздо значимее роль НСI в обезвреживании микробов (а иногда и более крупных организмов), попадающих в желудок с нестерильной пищей и водой (Т.С. Martinsen и соавт., 2005). Благодаря это-

му обеспечивается предотвращение избыточного роста микрофлоры в тонкой кишке и развитие кишечных инфекций. У травоядных животных кислотность ЖС низкая, поскольку желудок заселен сапрофитными бактериями, а у хищников (особенно падальщиков) — высокая. Человек, будучи всеядным, по уровню солянокислой секреции занимает промежуточное положение между хищниками и травоядными.

В регуляции кислотной секреции участвует целый ряд взаимосвязанных нервных, эндокринных и паракринных механизмов (рис. 1). На поверхности обкладочных клеток имеется три вида рецепторов, стимуляция которых приводит к увеличению выброса HCl в просвет желудка. Ацетилхолин, выделяющийся из окончаний п. *vagus*, стимулирует M<sub>3</sub>-холинорецепторы, запускающие фосфолипазно-кальциевый путь секреции. Гистамин продуцируется ECL-клетками слизистой оболочки желудка и паракринным путем воздействует на H<sub>2</sub>-рецепторы париетальных клеток (аденозинзависимый путь секреции). Гастрин — гормон, выделяемый G-клетками антрального отдела желудка, кишечника и поджелудочной железы. Воздействуя на CCK<sub>2</sub>-рецепторы, он посредством фосфолипазно-кальциевого пути секреции стимулирует обкладочные и ECL-клетки. Таким образом, гастрин увеличивает выброс HCl как за счет непосредственной активации кислотопродукции (менее значимый путь), так и опосредованно, повышая синтез гистамина ECL-клетками (ведущий механизм воздействия). Будучи гормоном, гастрин воздействует на ростковую зону желудочных желез, стимулируя пролиферацию обкладочных и ECL-клеток, и тем самым повышает потенциал кислотообразования в желудке. Основным ингибитором продукции HCl является соматостатин — гормон, выделяемый в желудке, кишечнике, поджелудочной железе. Он воздействует на париетальные клетки посредством эндокринного и паракринного пути (стимулируя SS<sub>2</sub>-рецепторы), а также подавляет избыточный синтез гистамина

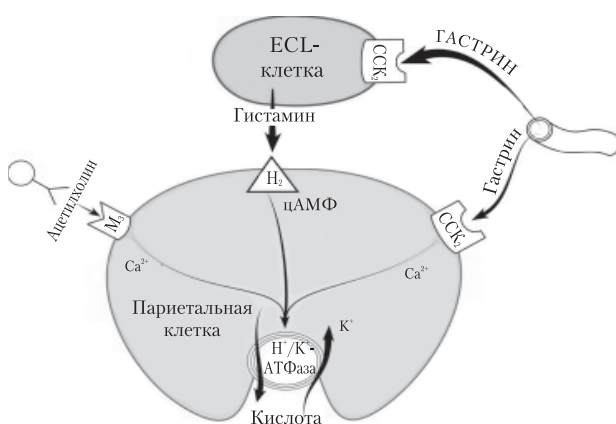


Рис. 1. Схема регуляции солянокислой секреции (M.L. Schubert, D.A. Peura, 2008)

ECL-клетками и гастрин G-клетками. Конечным звеном секреции HCl (при любом виде стимуляции) выступает H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФаза (ионообменный фермент), ответственная за выделение водородных ионов в просвет желудка.

Таким образом, секреция соляной кислоты в желудке стимулируется как при активации париетальных клеток (воздействие на M<sub>3</sub>-холинергические, H<sub>2</sub>-гистаминовые и CCK<sub>2</sub>-гастриновые рецепторы), так и при торможении выделения соматостатина (холинергическая и H<sub>3</sub>-гистаминовая стимуляция).

Почему же столь агрессивное содержимое не повреждает сам желудок? Существует целая группа факторов резистентности. В первую очередь, это слизисто-бикарбонатный барьер на поверхности желудочного эпителия, нормальная регенерация слизистой оболочки и адекватные микро- и макроциркуляция в желудочной стенке. В случае избыточного кислотообразования или недостаточности факторов защиты развиваются КЗЗ. Весьма интересным и полезным для понимания сути проблемы этой патологии является следующий факт. По составу слизи (наличие только нейтральных гликопротеинов) человек близок к травоядным животным, у которых уровень солянокислой секреции относительно низок. Однако характер секреции HCl у человека напоминает таковой у плотоядных животных, имеющих более мощный защитный барьер за счет наличия не только нейтральных, но и кислых гликопротеинов. Способность синтезировать последние человек утратил в процессе филогенеза, сохранив при этом такие же протеолитические свойства ЖС, как у плотоядных. В обычных физиологических условиях количества нейтральных гликопротеинов достаточно для обеспечения доминирования защитных факторов. При их ослаблении и/или усилении повреждающих факторов (эндогенных — HCl, пепсины, желчные кислоты; экзогенных — *Helicobacter pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты, алкоголь) происходит повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ). Таким образом, сам по себе уровень солянокислой секреции (как базальной, так и стимулированной) не является фактором, достаточным для индукции патологии СОЖ.

Слизистая «примыкающих» к желудку пищевода и двенадцатиперстной кишки не имеет столь совершенной защиты. Регулярный контакт с таким мощным агрессивным фактором как HCl закономерно приводит к повреждению указанных отделов. При этом в патогенезе большее значение имеет не исходная «кислотность» ЖС как таковая, а нарушение соответствующих «барьеро» — антирефлюксного барьера между желудком и пищеводом (обеспечивается нормальным функционированием нижнего пищевого сфинктера) и антродуоденального «тормоза» (препятствует попаданию недостаточно щелоченного бикарбонатами желудка пищевого субстрата в луковицу двенадцатиперстной кишки). В двух последних ситуациях речь идет об эф-

фектах HCl, патологических уже не по «силе», а по «месту» действия.

Таким образом, КЗЗ — это своеобразная «плата» человека за потребность в физиологических эффектах HCl.

Как известно, существуют два способа борьбы с излишним кислотообразованием — нейтрализация уже выделившейся кислоты либо подавление ее выделения. Для нейтрализации HCl используют антациды и алгинаты, которые дают краткосрочный эффект в течение периода нахождения препарата в полости желудка (обычно от 30 мин до 2 ч). Кислотоподавления можно достичь, блокируя рецепторы на поверхности париетальных клеток. Исторически первой группой подобных препаратов были М-холиноблокаторы, вначале неселективные, а затем селективные. К сожалению, из-за множества побочных эффектов и незначительного воздействия на продукцию HCl (блокируется только один из трех путей стимуляции) в настоящее время их не используют. Открытие H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов, по достоинству оцененное присуждением Нобелевской премии по медицине, явилось революционным прорывом в гастроэнтерологии. Эти препараты впервые позволили успешно подавить желудочную секрецию более чем на 60 % и достичь интрагастрального pH > 3, что необходимо для рубцевания большинства пептических язв.

Почему же H<sub>2</sub>-блокаторы оказались более эффективными, чем их предшественники? Блокада H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов подавляет не только гистаминовый, но и гастриновый путь стимуляции париетальных клеток. Как упоминалось выше, в физиологических условиях гастрин активирует париетальные клетки опосредованно, воздействуя преимущественно на SCK<sub>2</sub>-рецепторы ECL-клеток и тем самым увеличивает выброс гистамина — основного стимулятора кислотопродукции. При этом блокада H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов оставляет возможность ацетилхолиновой и в какой-то мере гастриновой стимуляции секреции HCl. Поэтому для практически полной кислотосупрессии необходимо воздействовать на H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазу (протонную помпу) — универсальный конечный механизм выброса соляной кислоты в просвет желудка, используя ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Какой же группой препаратов следует пользоваться в практической деятельности для подавления избыточной желудочной кислотности? К сожалению, на сегодняшний день в национальной практике доминирует однобокий подход в виде «принципа максимализма». Свою лепту в формирование такого подхода вносит и «экспансия» производителей и дистрибьюторов, действующих на национальном рынке в условиях жесткой конкурентной борьбы. Согласно базе данных MORION, сегодня в Украине зарегистрированы более 70 (!) ИПП. Поэтому зачастую при необходимости кислотосупрессии именно им отдается предпочтение независимо от варианта патологии и выраженности

клинической симптоматики. Эта проблема существует во всем мире. Так, во Франции только 23,8—35 % больных получают ИПП обоснованно. В Испании с 2001 года использование ИПП выросло на 200 %. Показано, что неадекватным назначением этой группы препаратов традиционно «грешат» прежде всего врачи первичного звена (общей практики). Однако исследование E. Ramirez и соавт. (2010) продемонстрировало, что аналогичные ошибки совершают и стационарные врачи. Из 328 больных, находившихся на стационарном лечении, ИПП при госпитализации были назначены 28 % (из них необоснованно — 74 %). В процессе лечения эти препараты получали уже 83 % пациентов (необоснованно — 61 %); при выписке 55 % больных было рекомендовано продолжать прием ИПП, из них 80 % — необоснованно. Авторы исследования делают вывод о «чрезмерном использовании ИПП при госпитализации, во время лечения и при выписке из стационара». Аналогичными являются результаты исследования R. Gupta и соавт. (2010), проведенного в США. Анализ назначений антисекреторных препаратов (в основном ИПП) примерно 3 тыс. госпитализированных пациентов выявил, что в 73 % случаев показания к их применению были ошибочными. Более того, в половине случаев разумное обоснование такой терапии вообще отсутствовало! При выписке 69 % пациентов получили рекомендации относительно продолжения антисекреторного лечения без всяких на то оснований. По данным S. Hollingworth и соавт. (2010), в Австралии за 12 лет (1995—2006) частота назначений H<sub>2</sub>-блокаторов снизилась на 72 %, а ИПП — возросла на 1318 % (!). По мнению исследователей, эта «востребованность» ИПП связана не с выросшей распространенностью КЗЗ, не со стандартами их лечения, а с доступностью этих медикаментов: их приобретение субсидируется государственной программой. Авторы пришли к выводу о необходимости серьезного пересмотра сложившейся практики.

Как указывает С.Р. Vega (2010), с появлением новых ИПП частота необоснованных назначений препаратов этой группы возрастает. Действительно, снизив более чем на 90 % выделение HCl, ИПП в большинстве случаев эффективно ликвидируют проявления кислотозависимых заболеваний. Однако какова цена такого выбора? В настоящее время значительно возросло количество исследований и публикаций наших зарубежных коллег, дающих ответ на этот вопрос. Они заставляют усомниться в абсолютной безопасности максимальной кислотосупрессии. В Украине обсуждение этой проблемы чаще всего ограничивается вопросом о том, обладают ли ИПП при длительном приеме канцерогенным потенциалом за счет стимуляции гипергастринемии. Мировая медицинская практика сегодня дает однозначный отрицательный ответ на этот вопрос (J.A. Obszynska и соавт., 2010). Однако, как показали исследования последних лет, использование ИПП чревато другими побочными эффектами, причем достаточно

разнообразными и поэтому требующими внимания (M. Suzuki и соавт., 2008). Так, по данным D.A. Corley и соавт. (2010), длительный прием ИПП приводит к увеличению переломов бедра более чем на 30 % (в группе принимавших H<sub>2</sub>-блокаторы частота переломов увеличилась на 19 %). Исследование S.L. Gray и соавт. (2010) продемонстрировало увеличение частоты переломов другой локализации. При этом интересным представляется тот факт, что механизмы, приводящие к переломам, очевидно, непосредственно с остеопорозом не связаны. Таковы выводы нескольких масштабных исследований с участием более 130 тыс. пациентов (L.E. Targownik и соавт., 2010). Это обстоятельство привело к тому, что 25 мая 2010 года FDA распространила пресс-релиз, в котором потребовала от производителей ИПП обязательно указывать в инструкции к препаратам о «возможном риске переломов при длительном использовании ИПП в высоких дозах».

Еще раз подчеркнем, что ведущая физиологическая роль HCl заключается в стерилизации пищи и воды. Эту задачу призван решать так называемый «кислотный карман» (рис. 2). Он представляет собой слой кислоты, расположенный во время еды над гетерогенным желудочным содержимым. Когда pH содержимого желудка во время еды повышается за счет буферных свойств пищи, постпрандиальный кислотный карман сохраняет низкий уровень pH и тем самым обеспечивает обезвреживание потенциальных патогенов в «зоне первого контакта» с нестерильными пищей и водой (K.E. McColl и соавт., 2010).

Много исследований было посвящено оценке частоты кишечных инфекций у пациентов с медикаментозной кислотосупрессией. J. Leonard и соавт. (2007) пришли к выводу, что при приеме ИПП втрое чаще развивалась диарея, вызванная такими возбудителями как Salmonella и Campylobacter. Согласно данным Y. Doorduyn и соавт. (2008), у женщин эти инфекции сопровождались еще и повышением риска развития реактивного артрита. В единичных работах было установлено, что кислотосупрессия приводит к увеличению инфицированности Giardia lamblia и Strongyloides (M.S. Dial, 2009). В уже упомянутом метаанализе J. Leonard и соавт. (2007) было показано, что ИПП увеличивают риск Clostridium difficile-инфекции в 2 раза, а H<sub>2</sub>-блокаторы — на 40 %. Исследование с участием более 100 тыс. пациентов продемонстрировало увеличение риска этой инфекции на 74 % при ежедневном приеме стандартной дозы ИПП (то есть 1 раз в сутки), в 2,4 раза — при приеме их в более высоких дозах. В то же время использование H<sub>2</sub>-блокаторов увеличивало этот риск только на 53 % (M.D. Howell и соавт., 2010). Кроме того, прием ИПП повышает риск рецидива Clostridium difficile-инфекции на 42 % (у пожилых людей — на 86 %). У детей использование антисекреторных препаратов более чем в 2 раза увеличивает риск развития острого инфекционного гастроэнтерита (B.R. Canani, G. Terrin, 2010). При этом, в отличие

от взрослых, не отмечалось достоверных различий в группах, принимавших ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторы (вероятно, по причине значительно меньшей кислотопродукции у детей).

По данным L. Lombardo и соавт. (2010), нарушение защитного кислотного барьера приводит не только к вышеупомянутым клинически значимым инфекциям, но и закономерно сопровождается синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Возможно, этому также способствует возникающее на фоне лечения ИПП (омепразол) снижение pH в дистальном отделе тонкой кишки (W. Michalek и соавт., 2010). J.M. Mullin и соавт. (2008) установили, что с первых дней приема эзомепразола обратимо увеличивалась тонкокишечная проницаемость. С этим может быть связано более частое развитие пневмонии на фоне приема ИПП, что отмечено как у детей, так и у взрослых (R.B. Canani и соавт., 2006; L.A. Rodriguez и соавт., 2009; S.J. Herzig и соавт., 2009). Еще одним механизмом, очевидно, способствующим развитию инфекции на фоне приема ИПП, является угнетение ими функции нейтрофилов (M. Suzuki и соавт., 2008).

Многочисленные исследования доказали, что прекращение приема ИПП может приводить к появлению симптоматики гиперсекреции HCl (изжога, эпигастральная боль/диспепсия) не только у имевших эти симптомы до лечения, но даже у здоровых людей (rebound effect). По данным H.L. Waldum и соавт. (2010) при отмене H<sub>2</sub>-блокаторов этот эффект не возникает.

Накопленная на сегодняшний день информация о побочных эффектах избыточной кислотной супрессии в очередной раз напомнила о том, что абсолютно безопасных лекарственных препаратов не существует. В связи с этим становится понятно, что АСТ нуждается в оптимизации, в том числе и с целью снижения риска побочных эффектов. Ее проведение по принципу «чем больше, тем лучше» следует считать устаревшим и неадекватным (C.W. Howden, P.J. Kahrilas, 2010). Очевидно,

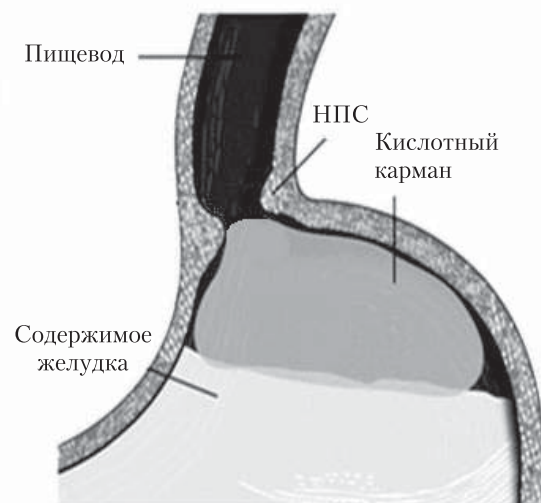


Рис. 2. Кислотный карман (по G.N. Tytgat и соавт. [42], с изменениями)

что и в данном случае следует ориентироваться на «необходимость и достаточность» медикаментозного вмешательства (как, например, при антибактериальной или антигипертензивной терапии). Отметим как позитивный тот факт, что в последние годы именно этот подход широко обсуждается в мировой медицинской печати и находит все большее количество сторонников. В первую очередь необходимо четко соблюдать уже имеющиеся стандарты назначения антисекреторных препаратов без произвольного расширения показаний к их применению. Прежде всего это касается ИПП. Так, по данным P.S. Yachimski и соавт. (2010), одно только строгое следование научно обоснованным рекомендациям по профилактике кровотечений из верхних отделов пищеварительного канала (ПК) привело к уменьшению частоты их назначения на 41 %. Весьма примечательной является дискуссия на тему оптимизации АСТ, опубликованная в майском номере «Archives of Internal Medicine» (2010) под общим названием «Less is more», которое созвучно поговорке «Лучше меньше, да лучше». В редакционном комментарии делается однозначный вывод: «Преимущества ИПП могут не оправдать риск для многих пациентов» [19].

Как же можно оптимизировать АСТ в зависимости от конкретной клинической ситуации? Остановимся на наиболее актуальных КЗЗ.

### **1. ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ**

Следует помнить, что это заболевание весьма гетерогенно по механизмам возникновения. Традиционно выбор стартовой АСТ определяется прежде всего вариантом ГЭРБ: эндоскопически позитивным (эрозивная рефлюксная болезнь, ЭРБ) или эндоскопически негативным (неэрозивная рефлюксная болезнь, НЭРБ). Кстати, многие исследователи высказывают мнение о том, что ЭРБ и НЭРБ являются фенотипически различными болезнями (каждая — со своим патогенезом, проявлениями и подходами к лечению). Как правило, при ГЭРБ (особенно при эрозивном ее варианте) в качестве стартовых препаратов используют ИПП. При достижении клинико-эндоскопической ремиссии возможно уменьшение их дозы или переход на  $H_2$ -блокаторы. Однако «Новый алгоритм лечения ГЭРБ» (2008) декларирует следующее: «Поскольку симптомы ГЭРБ не только кислотозависимые, ИПП не могут считаться единственными препаратами выбора» [42]. Кроме того, R. Fass и A. Gasiorowska (2008) указывают, что даже длительное лечение ИПП не позволяет достичь купирования симптомов и эндоскопической ремиссии у 30—40 % пациентов. В связи с этим стало правомочным понятие «рефрактерной ГЭРБ». О ней можно говорить, когда рефлюксные симптомы сохраняются на фоне приема ИПП в «двойных» дозировках в течение 4—8 нед (J.E. Richter, 2007; J.J. Liu, J.R. Saltzman, 2009). Предиктором неэффективности такого лечения оказалось сочетание

ГЭРБ с синдромом раздраженной кишки или с функциональной диспепсией (ФД) [48].

Кроме того, рефрактерность к ИПП достоверно чаще отмечается при НЭРБ (составляющей 60—80 % всех случаев ГЭРБ). Так, по данным E.S. Lee и соавт. (2009), в этом случае резистентность достигает 17 % (при ЭРБ — всего 6 %). В еще более широком диапазоне варьирует эффективность ИПП в азиатской популяции: 55,4—90,3 % при рефлюкс-эзофагите (РЭ) и 29,5—64 % при НЭРБ (T. Niyama и соавт., 2008). Эти данные ставят под сомнение однозначную целесообразность максимальной кислотосупрессии при неэрозивной ГЭРБ. Кроме того, N. Kudara и соавт. (2010) обнаружили, что у всех не ответивших на лечение ИПП пациентов с неэрозивным РЭ имели место стойкие нарушения эвакуации из желудка. А исследованиями Y. Takahashi и соавт. (2006), J. Tack и соавт. (2006), M. Sanaka и соавт. (2010) установлено, что ИПП, подавляя пептический гидролиз, замедляют эвакуацию твердых компонентов желудочного содержимого, тем самым они способствуют повышению внутрижелудочного давления, что может негативно влиять на симптоматику ГЭРБ, а также ФД и сахарного диабета (диабетический гастропарез).

Отметим также, что уже упомянутый «Новый алгоритм...» провозгласил приоритет симптоматической (symptom-based) терапии над патогенетической (pathogenesis-based). А поскольку при НЭРБ основной целью лечения является именно контроль симптомов, то при нечастой симптоматике купирование изжоги быстрее и эффективнее достигается приемом  $H_2$ -блокаторов и даже антацидов-альгинатов. Кроме того, использование этих средств в качестве адьювантной терапии считается приемлемым на всех уровнях оказания помощи пациентам с ГЭРБ и при любом ее варианте [42]. С этих позиций становится понятно, почему в статье C. Scarpignato и R.H. Hunt (2008) с примечательным заголовком «ИПП: начало конца или конец начала?»  $H_2$ -блокаторы названы «антацидами третьего тысячелетия». Консенсус экспертов признал целесообразным их назначение для лечения ГЭРБ, рефрактерной к ИПП [2].

Достаточно часто посредством приема ИПП удается адекватно контролировать дневные симптомы; однако ночью возникают эпизоды так называемого кислотного прорыва (nocturnal gastric acid breakthrough, NAB). Они связаны с ночным снижением интраэзофагеального pH менее 4, сохраняющегося непрерывно на протяжении 1 ч и более (рис. 3).

В этом случае целесообразна комбинация ИПП с  $H_2$ -блокаторами (последние следует принимать на ночь), которая оказалась достоверно эффективнее, чем монотерапия высокими дозами ИПП [47].

ГЭРБ с внепищеводными проявлениями (хронический кашель, ларингофарингеальный рефлюкс) традиционно рассматривается как более тяжелая форма заболевания. В связи с этим в подобных ситуациях рекомендуется эмпирическая терапия

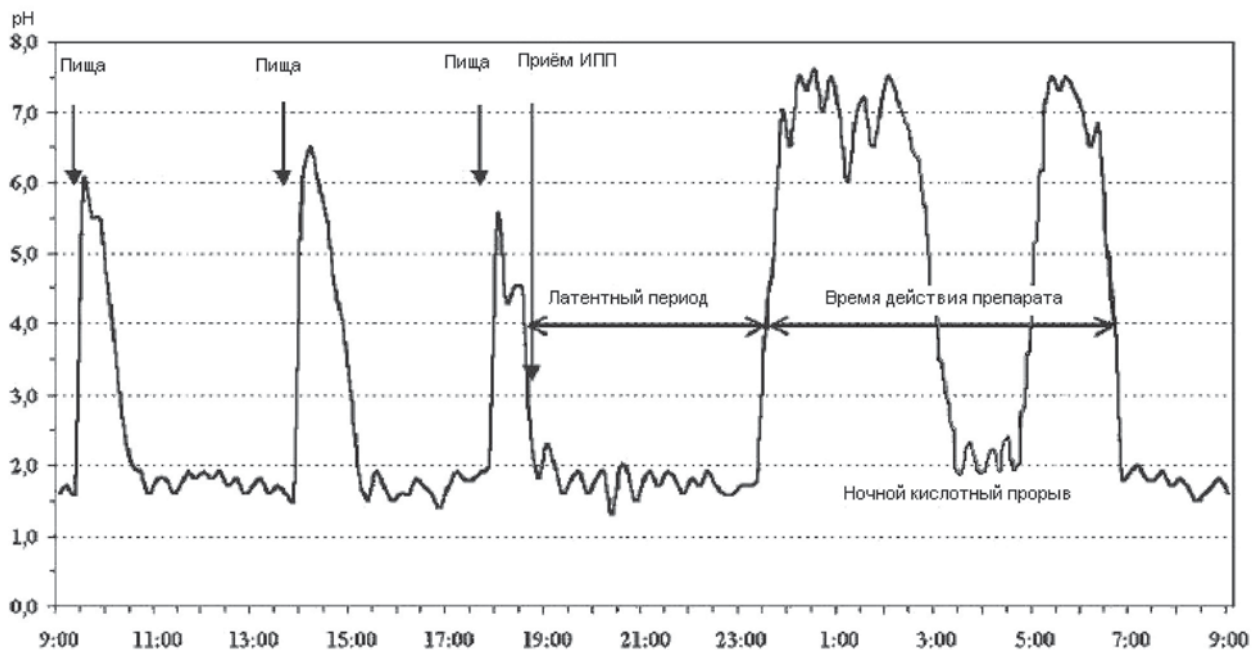


Рис. 3. Ночной кислотный прорыв на фоне лечения ИПП (<http://ru.wikipedia.org>)

«двойными» дозами ИПП в течение 2 мес. Однако в последние годы ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не продемонстрировали их отличий от плацебо (P.C. Belafsky, 2009; D.W. Barry, M.F. Vaezi, 2010; N.J. Shaheen и соавт., 2010). Это, возможно, связано с тем, что ЖС после «обработки» ИПП может приобрести свойства «провоспалительного индуктора». Так, в исследовании V. Mertens и соавт. (2010) было установлено, что ЖС пациентов, принимавших ИПП, контактируя с бронхиальным эпителием, вызывал в последнем выраженную воспалительную реакцию (значительное повышение уровня провоспалительного интерлейкина ИЛ-8). Примечательно, что при контакте эпителия с ЖС пациентов, не принимавших ИПП, подобная реакция не возникла; кроме того, уровень ИЛ-8 не коррелировал с концентрацией в ЖС пепсина и желчных кислот. Данные D. Keszthelyi и соавт. (2010) о том, что прием ИПП в 3 раза повышает риск развития микроскопического колита, также может свидетельствовать о наличии у этих препаратов «провоспалительного потенциала». Приходится констатировать, что на сегодняшний день вопрос доказанно эффективной медикаментозной терапии ГЭРБ с внепищеводными проявлениями, к сожалению, остается открытым.

На наш взгляд, несомненный практический интерес представляют данные о зависимости эффективности кислотосупрессии при ГЭРБ от инфицированности *Helicobacter pylori*. Так, в исследованиях Y. Fujiwara и соавт. (2005) и K. Adachi и соавт. (2005) было показано, что омепразол и лансопразол более эффективны для контроля симптомов ГЭРБ у *H. pylori*-негативных пациентов, а фамотидин — у *H. pylori*-позитивных. T. Koike и соавт. (2007) подтвердили данные о том, что фамоти-

дин более эффективно повышает интрагастральный pH именно у *H. pylori*-позитивных пациентов. Более того, K. Furuta и соавт. (2006) обнаружили, что «феномен толерантности» к  $H_2$ -блокаторам (снижение их антисекреторной активности при длительном приеме) возникает только у *H. pylori*-негативных пациентов и не отмечен при наличии этой инфекции. Это обстоятельство следует особо учитывать в Украине, где распространенность *H. pylori* в общей популяции достигает 80 %.

Кроме того, неоднократно показано, что на эффективность ИПП при ГЭРБ влияет генетический полиморфизм печеночных ферментов системы цитохрома P450 (в частности CYP2C19), которые метаболизируют данные препараты (de Prados S.M., 2010). Это впервые было продемонстрировано S. de Moraes и соавт. еще в 1994 г. Так, при разных вариантах этого метаболизма эффективность лансопразола в лечении ЭРБ («уровень заживления») варьировала от 46 до 100 %. T. Saitoh и соавт. (2009) выявили метаболизмзависимое снижение эффективности ИПП при поддерживающей терапии ГЭРБ (более частый «возврат» симптомов). В этих ситуациях альтернативой может быть использование  $H_2$ -блокаторов, эффект которых не зависит от генетического полиморфизма ферментов [10]. Распространенность различных вариантов метаболизма ИПП в украинской популяции неизвестна. Однако история заселения нашей страны и ее многонациональный состав позволяют предположить, что в определенном проценте случаев неудачи АСТ могут быть связаны не с низким комплаенсом пациентов, ошибочным диагнозом или некачественными препаратами, а с полиморфизмом соответствующих генов.

«Персистирование рефлюксных симптомов в эру ИПП» позволило E.S. Dellon и N.J. Shaheen

(2010) говорить о «меняющемся облике ГЭРБ». И это обстоятельство, несомненно, требует дифференцированных подходов к лечению данной патологии, в том числе и к основе этого лечения — АСТ.

## **2. ПЕПТИЧЕСКИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С *H. PYLORI***

АСТ в рамках лечения *H. pylori*-ассоциированных язв призвана решать одновременно две задачи: во-первых, обеспечение оптимального рН для эпителизации язвенного дефекта (то есть  $\text{pH} > 3$  в течение как минимум 18 ч в сутки); во-вторых, защита от инактивации кислотонеустойчивых антибиотиков, входящих в схемы антихеликобактерной терапии. И если первую задачу в принципе могут успешно решать как  $\text{H}_2$ -блокаторы, так и ИПП, то для решения второй, очевидно, ИПП более эффективны. Поэтому современные рекомендации по лечению *H. pylori*-инфекции однозначно отдают приоритет именно этому классу препаратов [26]. Однако успешность эрадикационной терапии также может зависеть от вариантов метаболизма ИПП (L. Zhang и соавт., 2010). Многочисленные исследования последних лет демонстрируют, что у так называемых экстенсивных метаболизаторов эффективность ИПП в лечении КЗЗ снижается, и антихеликобактерные схемы с применением  $\text{H}_2$ -блокаторов дают аналогичный или даже больший уровень эрадикации. В исследовании K. Okudaira и соавт. (2005) уровень эрадикации у экстенсивных метаболизаторов, получавших лансопризол в сочетании с амоксициллином и кларитромицином, составил всего 63 %; при добавлении в эту схему фамотидина эрадикация повысилась до 85 %. K. Murakami и соавт. (2006), сравнивая эффективность комбинаций «лансопризол + + амоксициллин + метронидазол» и «фамотидин + + амоксициллин + метронидазол», получили сопоставимые уровни эрадикации — 97 % и 94 % соответственно. Чаще всего подобные варианты метаболизма встречаются в азиатской популяции. Так, по данным K. Nagata и соавт. (2009), у японцев фамотидин и ИПП были одинаково эффективны в лечении дуоденальных язв, в том числе и осложненных кровотечением. К сожалению, исследования эффективности фамотидинсодержащих схем эрадикационной терапии в Украине не проводились.

## **3. ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Целью АСТ при неварикозных гастроуденальных кровотечениях (ГДК) является как можно более быстрое повышение рН до создания в желудке слабокислой или даже нейтральной среды. Именно это предотвращает лизис образовавшегося тромба. Международный консенсус 2010 года указывает на эндоскопический гемостаз (клипирование или термокоагуляция) как на приоритетный метод вмешательства; АСТ является лишь дополнительным методом, который позволяет предотвратить рецидив кровотечения, а в ряде случаев и уменьшить смертность. Для этого рекомендо-

ваны инъекционные формы ИПП; использование  $\text{H}_2$ -блокаторов, соматостатина и октреотида считается нецелесообразным [5]. Однако с учетом реалий национальной медицины эти рекомендации не всегда выполнимы. В Украине далеко не всем пациентам с ГДК может быть проведен (оперативно и квалифицированно!) эндоскопический гемостаз. В таких ситуациях единственно доступной оказывается медикаментозная терапия. В связи с этим считаем необходимым акцентировать внимание на следующих моментах. Принципиально важной является не только способность антисекреторного препарата повышать интрагастральный рН, но и возможность достижения этого эффекта именно в первые часы лечения. И если после успешного эндоскопического гемостаза можно без особого риска «дождаться» наступления антисекреторного эффекта ИПП (до 4 ч), то при проведении только медикаментозного гемостаза «латентный период» в течение такого времени может оказаться фатальным. Исследования Y. Abe и соавт. (2004), T. Suzuki и соавт. (2008), H. Iida и соавт. (2009) установили, что внутривенное введение фамотидина сопровождалось достоверно более быстрым и высоким подъемом интрагастрального рН на протяжении последующих 4 ч по сравнению с омепразолом и лансопризолом. Таким образом, при эрозивно-язвенных кровотечениях фамотидин ускоряет достижение кислотной супрессии, что обосновывает его использование в комбинации с ИПП в данных ситуациях. Действительно, в исследовании L. Fandriks и соавт. (2007) установлено, что комбинация фамотидина с омепразолом позволяет достичь уровня интрагастрального рН  $> 4$  более быстро, чем монотерапия омепразолом, и удерживать его более продолжительное время, чем монотерапия фамотидином. G.M. Vroghy и соавт. (2010) сравнивали эффективность фамотидина и лансопризола как средств профилактики стрессовых язв у пациентов с тяжелой неврологической патологией. Оказалось, что в 1-е сутки лечения в группе фамотидина удалось достичь  $\text{pH} \geq 4$  и удерживать его не менее 80 % времени суток у 74 % больных (в группе лансопризола — у 36 %). На 2-е—3-и сутки оба препарата были сопоставимы по влиянию на интрагастральный рН. K. Nagata и соавт. (2009) вообще пришли к выводу об одинаковом гемостатическом эффекте фамотидина и различных ИПП. Объяснить такой результат несложно. Лизис тромба (и, соответственно, рецидив кровотечения) возникает под действием не HCl, а пепсинов. Для их инактивации достаточно повысить интрагастральный рН до 4. А с этой задачей  $\text{H}_2$ -блокаторы справляются так же успешно, как и ИПП.

## **4. ГАСТРОДУОДЕНОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Основной механизм, посредством которого прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) закономерно приводит к поврежде-

нию слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, связан со способностью этих медикаментов снижать устойчивость слизистой оболочки к повреждающим факторам (прежде всего к HCl). Вызываемое ими подавление синтеза циклооксигеназы-1 сопровождается простагландинопосредованным уменьшением выработки бикарбонатов и мукопротеинов, являющихся основными компонентами защитного слизисто-бикарбонатного барьера (СББ). Исходя из этого, с целью профилактики и лечения НПВП-гастропатий было бы логичнее использовать препараты, способствующие нормализации структуры и функции СББ. Однако относящиеся к этой группе препаратов мизопростол и сукральфат в клинических исследованиях показали сравнительно низкую эффективность при значимых побочных эффектах (мизопростол) и достаточно высокой стоимости такого лечения. Это лишний раз доказывает, что самая, казалось бы, патогенетически обоснованная идея не всегда подтверждается данными клинической практики. Чем же следует пользоваться в данной ситуации? Вновь обратимся к международным рекомендациям. В консенсусе американских кардиологов и гастроэнтерологов (2008) по снижению желудочно-кишечных рисков НПВП и «Аспирина» препаратами выбора являются ИПП [6]. Однако в последующие 2 года появились данные, заставляющие воспринимать однозначность этих рекомендаций с известной долей критики. В ряде РКИ, результаты которых были опубликованы в 2009 году, была доказана способность фамотидина эффективно предотвращать повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖК (от пищевода до двенадцатиперстной кишки) при приеме «Аспирина» в «кардиологических» дозах (75—325 мг/сут) и НПВП (диклофенак) [1, 21, 37]. В том же году фармацевтическая компания Horizon Therapeutics (США) сообщила о разработке с целью профилактики НПВП-гастропатий инновационного препарата HZT-501, представляющего собой фиксированную комбинацию ибупрофена и фамотидина.

Имеются неоднозначные данные о целесообразности одновременного использования антитромбоцитарного препарата клопидогреля и ИПП. Многочисленные исследования продемонстрировали, что такая комбинация подавляет эффект клопидогреля (последний является пролекарством, для трансформации которого в активную форму необходимы те же ферменты печеночных цитохромов, что и участвующие в метаболизме ИПП) [22]. Следствием этого является повышение частоты тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда и т. д.) [23, 32, 35].

Проведенное в Дании когортное исследование с участием более 56 тыс. пациентов, принимавших ИПП и клопидогрель и впоследствии госпитализированных по поводу повторного инфаркта миокарда, повторного инсульта или умерших от сердечно-сосудистых событий, привело к еще более радикальному выводу: лечение ИПП сопровожда-

ется повышенным сердечно-сосудистым риском независимо от приема клопидогреля [8]. Поэтому обсуждаются и другие возможные механизмы, посредством которых ИПП могут негативно влиять на исход сердечно-сосудистой патологии. Так, В. Hudzik и соавт. (2010) установили, что омега-3 на фоне «двойной» антитромбоцитарной терапии способен повышать уровень провоспалительных ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1). Исследователи полагают, что этот механизм может быть ответственным за повышенный риск нефатальных сердечно-сосудистых событий у стентированных пациентов.

В настоящее время эта проблема находится в стадии активного изучения, о чем свидетельствуют многочисленные исследования (зачастую с противоположными выводами) [3, 7, 16, 27, 40, 43, 46]. Тем не менее, опубликованные еще в ноябре 2009 г. недвусмысленные рекомендации FDA избегать одновременного назначения клопидогреля с омега-3 и эзеомега-3 не отозваны и по сей день. Снижение антитромбоцитарной активности клопидогреля продемонстрировано также при одновременном использовании рабепразола [12, 34] и лансопразола [11]. 4 РКИ свидетельствуют в пользу отсутствия взаимодействий между клопидогрелем и пантопразолом [4]. В связи с этим в ноябре 2010 г. были опубликованы обновленные рекомендации по профилактике гастропатий на фоне антитромбоцитарной и НПВП-терапии [2]. И если в версии 2008 г. целесообразность назначения ИПП совместно с клопидогрелем не вызвала сомнений, то теперь для принятия подобного решения предлагается учитывать не только гастродуоденальные, но и сердечно-сосудистые риски, и оценить соотношение «риск/польза» для каждого пациента. В то же время получено немало доказательств в пользу целесообразности использования H<sub>2</sub>-блокаторов как эффективных гастропротекторов на фоне приема клопидогреля (в том числе и с «Аспирином») [24, 39, 41]. Поэтому больным с низким риском гастродуоденальных кровотечений консенсус экспертов рекомендовал назначение не ИПП, а именно H<sub>2</sub>-блокаторов [2].

В Украине с учетом относительно высокой стоимости клопидогреля антитромбоцитарная терапия зачастую проводится в виде монотерапии более доступным «Аспирином». Ряд исследований свидетельствует о том, что H<sub>2</sub>-блокаторы могут быть эффективной и безопасной альтернативой ИПП в профилактике аспириноиндуцированной гастродуоденальной патологии [31]. Кроме того, H<sub>2</sub>-блокаторы (фамотидин в дозе 40 мг/сут, ранитидин в дозе 300 мг/сут) и лансопразол (30 мг/сут) оказались одинаково эффективными в лечении дуоденальных язв, индуцированных приемом низких доз «Аспирина». В обеих группах была отмечена одинаковая частота рубцевания язв (более 80 % пациентов). Примечательно, что этот эффект был достигнут на фоне продолжающегося приема «Аспирина» [30].



### 5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Если в патогенезе вышеперечисленной патологии роль HCl не вызывает сомнения, то кислото-зависимость ФД далеко не столь однозначна. У многих пациентов ведущим в патогенезе может быть нарушение желудочной аккомодации или эвакуации, а также снижение порога чувствительности, в том числе и к HCl (а не ее гиперсекреция как таковая). К сожалению, на основании клинической симптоматики выявить то или иное доминирующее патогенетическое звено у конкретного больного не представляется возможным. Поэтому вопросы ведения больных с ФД традиционно являются предметом активных дискуссий [36]. При этом исследователи приходят к выводу о невозможности выработки единого универсального подхода к ее лечению [49]. Хотя при ФД могут быть эффективными разные классы препаратов (антидепрессанты, прокинетики, фитопрепараты), в рамках данного обзора мы ограничимся рассмотрением только особенностей АСТ.

Антисекреторная терапия, очевидно, целесообразна в качестве стартовой при сочетании ФД с ГЭРБ [36]. В этой ситуации доказаны определенные преимущества ИПП [9]. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с ФД неоднозначна. В странах с широкой распространенностью *H. pylori*-инфекции (более 10–30 % общей популяции) и ассоциированным с ней раком желудка (к ним относится и Украина) стратегия *test and treat* (выявление хеликобактерной инфекции и ее лечение у *H. pylori*-позитивных больных) доказала свою эффективность и с точки зрения купирования симптомов ФД, и в плане профилактики ассоциированных с *H. pylori* гастроудоденальных язв и рака желудка [15, 18]. Так, в азиатской популяции успешная эрадикация *H. pylori* в 14 раз эффективнее, чем плацебо, устраняет симптомы ФД (39 % и 3 % соответственно) [14]. В то же время в развитых странах аналогичное лечение дает лишь кратковременный симптоматический эффект у небольшого количества пациентов [13]. G. Masoni и соавт. (2010) установили, что после успешной эрадикации симптомы ФД сохранялись у 36,4 % пациентов, в связи с чем они были вынуждены продолжать АСТ. Через 6 мес после эрадикационной терапии симптоматика возобновлялась у половины больных [25].

При сохранении/рецидиве симптомов после эрадикации *H. pylori* (а также у исходно *H. pylori*-негативных пациентов с ФД) целесообразна АСТ. В рекомендациях прошлых лет препаратами выбора в данной ситуации считались ИПП [28, 29, 38, 45]. Современные рекомендации не столь однозначны. Результаты опубликованного в 2009 г. исследования DIAMOND (664 пациента), дизайн которого максимально соответствовал реальной клинической практике, показали, что стратегии *step up* и *step down* имеют одинаковую клиническую эффективность. При этом терапия *step up*, в которой в качестве стартовых препаратов использовали антациды и H<sub>2</sub>-блокаторы, была экономически

более целесообразной [44]. В связи с этим упомянутый ранее обновленный Кокрановский обзор 2009 г. рекомендует использовать в качестве стартовых препаратов H<sub>2</sub>-блокаторы и даже антациды/альгинаты и только при их неэффективности — ИПП [9].

Напомним, что в патогенезе ФД значимую роль играют нарушения гастродуоденальной моторики. Как известно, значительная кислотосупрессия при использовании ИПП (особенно при отсутствии исходной гиперсекреции HCl) может замедлять эвакуацию желудочного содержимого (M. Sanaka и соавт., 2010). Так, в исследовании Y. Takahashi и соавт. (2006) использование рабепразола сопровождалось статистически достоверным замедлением опорожнения желудка; ранитидин и фамотидин не оказывали влияния на желудочную эвакуацию. Этим могут объясняться данные о низкой эффективности ИПП (в отличие от фамотицина) у пациентов с ФД в виде постпрандиального дистресс-синдрома (J. Task и соавт., 2006). В то же время, как показал метаанализ 33 РКИ (R.J. Saad, W.D. Chey, 2006), H<sub>2</sub>-блокаторы устраняли симптомы при обоих вариантах ФД (эпигастральная боль и постпрандиальное переполнение) [33]. Y. Kinoshita и соавт. (2005) пришли к выводу о сопоставимой эффективности при ФД фамотицина и прокинетики мосаприда, что еще раз доказывает отсутствие негативного воздействия H<sub>2</sub>-блокаторов на гастродуоденальную моторику [20].

Попытки дифференцированного подхода к лечению различных вариантов ФД (АСТ при эпигастральной боли и прокинетики при постпрандиальном дистресс-синдроме) представляются патогенетически обоснованными. Однако, к сожалению, клинический вариант не позволяет предсказать эффективность той или иной группы препаратов. Так, АСТ и прокинетики были практически одинаково эффективны в обоих случаях, по крайней мере, в азиатской популяции [17].

Учитывая доказанные побочные эффекты ИПП и требующее длительной АСТ, не угрожающее жизни хроническое течение ФД, некоторые исследователи приходят к выводу о нецелесообразности лечения ФД ИПП [19]. Такая точка зрения, на наш взгляд, слишком радикальна, поскольку у части больных с ФД устранить симптоматику удастся только назначением ИПП. Однако при достижении клинического улучшения необходимо уменьшать их дозировки с последующей заменой на H<sub>2</sub>-блокаторы или антациды/альгинаты. Следует помнить об уже упоминавшемся выше явлении «рикошета» — усилении кислотной секреции и появлении симптомов диспепсии при резкой отмене ИПП. Поэтому целесообразна именно замена их на H<sub>2</sub>-блокаторы, а не отмена АСТ вообще.

Таким образом, кислотозависимые заболевания лидируют по распространенности среди всей патологии ЖКТ. Поэтому АСТ была, есть и будет активно востребованной как пациентами, так и врачами. В связи с этим на первое место должны выйти вопросы не только ее эффективности, но и

безопасности. Пути решения этой проблемы с позиций доказательной медицины достаточно четко определены уже сегодня, и это требует от нас отказа от привычных, но, как оказалось, необоснованных стереотипов. Прежде всего, АСТ следует проводить строго по показаниям, а не «на всякий случай». Особенно это касается чрезмерного увлечения ИПП, чему в немалой степени способствует разноуровневая рекламная экспансия их производителей и дистрибьюторов (еще раз напомним, что даже в «законопослушных» развитых странах ИПП назначают не по показаниям примерно в 70 % случаев (!)). Они, несомненно, безальтернативны при проведении антихеликобактерной терапии, а также при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов ЖК (хотя и в последнем случае необходимо вовремя остановиться, памятуя о большей безопасности и сопоставимой

эффективности терапии step down с использованием H<sub>2</sub>-блокаторов и даже антацидов).

На наш взгляд, современные подходы относительно предотвращения чрезмерного увлечения максимальной кислотосупрессией весьма удачно сформулировал в редакционной статье майского (2010) номера «Архивов внутренней медицины» М.Н. Katz [19]:

- для уменьшения необоснованного назначения ИПП необходимы совместные усилия врача и пациента;
- не следует длительно лечить функциональную диспепсию ИПП;
- назначайте максимально короткий курс ИПП и взвешивайте потенциальный риск и пользу от их использования;
- имейте смелость отменить ИПП у бессимптомных больных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Ким В.А. Эффективность фамотидина в профилактике НПВП-гастропатий. Результаты российского многоцентрового исследования ЗАСЛОН-I // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2009. — 2. — С. 3—9.
2. Abraham S.N., Hlatky M.A., Antman E.M. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — 56. — P. 2051—2066.
3. Anderson C.D., Biffi A., Greenberg S.M., Rosand J. Personalized approaches to clopidogrel therapy. Are we there yet? // Stroke. — 2010. — 41 (12). — P. 2997—3002.
4. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies // Clin. Pharmacol. Ther. — 2011. — 89 (1). — P. 65—74.
5. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al., for the International consensus upper gastrointestinal bleeding conference group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Ann. Intern. Med. — 2010. — 152 (2). — P. 101—113.
6. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. American College of Cardiology Foundation; American College of Gastroenterology; American Heart Association. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — 103 (11). — P. 2890—2907.
7. Cai J., Wu Q., Fan L. et al. Impact of different proton pump inhibitors on the antiplatelet activity of clopidogrel in combination with aspirin for patients undergoing coronary stent implantation // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. — 2010. — 26 (3). — P. 2266—2269.
8. Charlot M., Ahlehoff O., Norgaard M.L. et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study // Ann. Intern. Med. — 2010. — 153 (6). — P. 378—386.
9. Delaney B., Ford A.C., Forman D. et al. WITHDRAWN: Initial management strategies for dyspepsia // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — 7 (4).
10. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P., Sharma N. WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — Feb 17 (2).
11. Friesen M.H. Interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors // CMAJ. — 2009. — 9. — 180 (12). — P. 1228.
12. Furuta T., Iwaki T., Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2010. — 70 (3). — P. 383—392.
13. Graham D.Y., Rugge M. Clinical practice: diagnosis and evaluation of dyspepsia // J. Clin. Gastroenterol. — 2010. — 44 (3). — P. 167—172.
14. Gwee K.A., Teng L., Wong R.K. et al. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of Helicobacter pylori infection // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — 21 (4). — P. 417—424.
15. Harmon R.C., Peura D.A. Evaluation and Management of Dyspepsia // Ther. Adv. Gastroenterol. — 2010. — 3 (2). — P. 87—98.
16. Howden C.W. PPIs and clopidogrel: the band plays on... // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — 105 (11). — P. 2438—2489.
17. Hsu Y.C., Liou J.M., Yang T.H. et al. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? // J. Gastroenterol. — 2011. — 46 (2). — P. 183—190.
18. Jung H.K., Keum B.R., Jo Y.J. et al. Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Diagnosis of Functional Dyspepsia: a Systematic Review. 2010. — 55. — P. 296—307.
19. Katz M.H. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users // Arch. Intern. Med. — 2010. — 170 (9). — P. 747—748.
20. Kinoshita Y., Hashimoto T., Kawamura A. et al. Effects of famotidine, mosapride and tansospirone for treatment of functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — 21, Suppl 2. — P. 37—41.
21. Kobata Y., Yajima H., Yamao J. et al. Risk factors for the development of gastric mucosal lesions in rheumatoid

arthritis patients receiving long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the efficacy of famotidine obtained from the FORCE study // *Mod. Rheumatol.* — 2009. — 19 (6). — P. 629—636.

22. *Lettingo M.* Inhibition of the antithrombotic effects of clopidogrel by proton pump inhibitors: Facts or fancies? // *Eur. J. Intern. Med.* — 2010. — 21 (6). — P. 484—489.

23. *Liu T.J., Jackevicius C.A.* Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors // *Pharmacotherapy.* — 2010. — 30 (3). — P. 275—289.

24. *Mackenzie I.S., Coughtrie M.W., Macdonald T.M., Wei L.* Antiplatelet drug interactions // *J. Intern. Med.* — 2010. — 268 (6). — P. 516—529.

25. *Maconi G., Sainaghi M., Molteni M.* et al. Predictors of long-term outcome of functional dyspepsia and duodenal ulcer after successful *Helicobacter pylori* eradication — a 7-year follow-up study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — 21 (4). — P. 387—393.

26. *Malferteiner P., Megraud F., O'Morain C.* et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht III Consensus Report // *Gut.* 2007. — 56 (6). — P. 772—781.

27. *Mannheimer B., Eliasson E.* Drug-drug interactions that reduce the formation of pharmacologically active metabolites: a poorly understood problem in clinical practice // *J. Intern. Med.* — 2010. — 268 (6). — P. 540—548.

28. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J.* et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — 2. — P. CD002096.

29. *Musana A.K., Yale S.H., Lang K.A.* Managing dyspepsia in a primary care setting // *Clin. Med. Res.* — 2006. — 4 (4). — P. 337—342.

30. *Nema H., Kato M.* Comparative study of therapeutic effects of PPI and H2RA on ulcers during continuous aspirin therapy // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — 16 (42). — P. 5342—5346.

31. *Ng S.C., Chan F.K.* NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — 26 (6). — P. 611—617.

32. *Oyetayo O.O., Talbert R.L.* Proton pump inhibitors and clopidogrel: is it a significant drug interaction? // *Exp. Opin. Drug. Saf.* — 2010. — 9 (4). — P. 593—602.

33. *Saad R.J., Chey W.D.* Current and emerging therapies for functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 24 (3). — P. 475—492.

34. *Siriswangvat S., Sansanayudh N., Nathisuwan S., Panomvana D.* Comparison between the effect of omeprazole and rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel // *Circ. J.* — 2010. — 74 (10). — P. 2187—2192.

35. *Stockl K.M., Le L., Zakharyan A.* et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor // *Arch. Intern. Med.* — 2010. — 170 (8). — P. 704—710.

36. *Tack J., Talley N.J.* Gastroduodenal Disorders // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — 105. — P. 757—763.

37. *Taha A.S., McCloskey C., Prasad R., Bezlyak V.*

Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2009. — 374 (9684). — P. 119—125.

38. *Talley N.J., Vakil N.* Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — 100. — P. 2324—2337.

39. *Tan H.* Controversy of proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: A review // *J. Dig. Dis.* — 2010. — 11 (6). — P. 334—342.

40. *Tentzeris I., Jarai R., Farhan S.* et al. Impact of concomitant treatment with proton pump inhibitors and clopidogrel on clinical outcome in patients after coronary stent implantation // *Thromb. Haemost.* — 2010. — 104 (6). — P. 1211—1218.

41. *Tran M., Tafreshi J., Pai R.G.* Review article: combination of clopidogrel and proton pump inhibitors: implications for clinicians // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2010. — 15 (4). — P. 326—337.

42. *Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J.* et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — 27 (3). — P. 249—256.

43. *Valkhoff V.E., Jong G.W., Van Soest E.M.* et al. Risk of recurrent myocardial infarction with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — 33 (1). — P. 77—78.

44. *Van Marrewijk C.J., Mujakovic S., Franssen G.A.* et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial // *Lancet.* — 2009. — 373 (9659). — P. 215—225.

45. *Veldhuyzen van Zanten S.J., Bradette M.* et al. Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: an update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool // *Can. J. Gastroenterol.* — 2005. — 19. — P. 285—303.

46. *Venerito M., Kandulski A., Malferteiner P.* Dilemma between gastroprotection and cardiovascular prevention // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2010. — 135 (44). — P. 2193—2198.

47. *Wang Y., Pan T., Wang Q., Guo Z.* Additional bedtime H<sub>2</sub>-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — N 4.

48. *Wu J.C., Lai L.H., Chow D.K.* et al. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Neurogastroenterol Motil.* 2011. — 23 (2). — P. 155—160.

49. *Zai H., Kusano M.* Investigation of gastric emptying disorders in patients with functional dyspepsia reveals impaired inhibitory gastric emptying regulation in the early postcibal period // *Digestion.* — 2009. — 79 (suppl. 1). — P. 13—18.

О.В. Томаш, М.М. Руденко, К.О. Юренко

**АНТИСЕКРЕТОРНА ТЕРАПІЯ В РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: ВІД ЗВИЧНИХ СТЕРЕОТИПІВ  
ДО ДОКАЗОВИХ СТАНДАРТІВ**

Наведено сучасні дані про фізіологічні і патологічні ефекти соляної кислоти, узагальнено зарубіжний досвід диференційованого підходу до антисекреторної терапії з урахуванням її доведених побічних ефектів. Розглянуто шляхи оптимізації антисекреторної терапії основних кислотозалежних станів.

O.V. Tomash, N.N. Rudenko, E.A. Yurenko

**ANTISECRETORY THERAPY IN THE CLINICAL PRACTICE: FROM ROUTINE PATTERNS  
TO THE EVIDENCE-BASED STANDARDS**

The recent data on the physiological and pathological effects of hydrochloric acid have been presented, and the foreign experience of the differentiated approach to the antisecretory therapy with account of its conformed side affects has been summarized. The ways for the optimization of the antisecretory therapy of the main acid-dependent conditions have been considered.