



В.М. Чернобровий, С.Г. Мелащенко

Вінницький національний медичний університет  
імені М.І. Пирогова

## Практична гастроентерологія: критерії використання високих доз інгібіторів протонної помпи

### Ключові слова

Інгібітори протонної помпи, ефективність, диспепсія, пептична виразка, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

У клінічній практиці режим призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) залежить від багатьох чинників — діагнозу, наявності ускладнень, інших модифікуючих чинників. Одним з головних (окрім визначення тривалості лікування, розподілу дози препарату впродовж доби) є питання про те, яку дозу слід застосувати. Майже 20 років тому були сформовані поняття про «стандартну дозу», «подвійну стандартну (високу) дозу», «половинну дозу». При клінічних випробуваннях першого представника ІПП — омепразолу встановлено, що препарат при одноразовому призначенні в дозі 20 мг достовірно (у більше ніж 80 % пацієнтів) упродовж усієї доби знижує шлункову кислотність і таким чином усуває абдомінальний біль у хворих на пептичні гастродуоденальні виразки, а також печію у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ). Застосування цієї дози омепразолу продемонструвало його суттєві переваги над стандартним лікуванням  $H_2$ -блокаторами щодо швидкості загоєння пептичних дефектів слизової оболонки стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки. ІПП, впроваджені у клінічну практику пізніше, пропонувалися виробниками в еквівалентних дозах до 20 мг омепразолу, що було зручно при переході з одного препарату на інший.

Досі відсутня чітка регламентація визначення стандартної дози. Вміст молекул діючої речовини в одній стандартній дозі ІПП (табл. 1) суттєво відрізняється. Це пов'язано зі складною фармакодинамікою ІПП, відсутністю дозозалежного ефекту, суттєвим впливом режиму прийому їжі

тощо. У 2009 р. група німецьких дослідників [21] провела метааналіз 57 наукових праць, в яких проводили добовий інтрагастральний рН-моніторинг у здорових волонтерів або хворих на ГЕРХ. Метою метааналізу було з'ясувати потенціал усіх наявних на фармацевтичному ринку ІПП. Фармакодинамічне моделювання NONMEM виявило, що за відносною антисекреторною потужністю ІПП можна розташувати таким чином 0,23; 0,90; 1,00; 1,60 і 1,82 для пантопризолу, лансопризолу, омепразолу, езомепразолу, рабепразолу відповідно. Це корелює з вмістом речовини в стандартній дозі. При обговоренні цього питання йдеться переважно про орієнтовну клінічну ефективність препарату, визначену виробником під час попередніх випробувань. Клінічна практика може вносити певні корективи. Наприклад, езомепразол, який є лівообертаючим енантіомером омепразолу, вийшов на ринок з рекомендованою стандартною дозою 20 мг, а на сьогодні пропонується у стандартній дозі 40 мг. Інші енантіомери ІПП анонсуються виробниками як препарати з більшою антисекреторною потенцією за рахунок щільнішого блокування  $H^+/K^+$ -АТФази. Однак D-лансопризол пропонується у такій самій дозі, що й лансопризол. Наведений приклад ілюструє загальну тенденцію останніх років до поступового збільшення анонсованих стандартних доз. Розробник пропонує більшу, і як наслідок — «надійнішу» дозу, сподіваючись на кращу комплаєнтність пацієнтів і лікарів. У 1989 році, коли на ринку з'явився омепразол, основним показанням до його призначення були пептичні гастродуоде-

Таблиця 1. Вміст молекул препарату в стандартній дозі ІПП

Традиційні препарати ІПП		Енантіомери ІПП	
Препарат, стандартна доза	Вміст діючої речовини в стандартній дозі	Препарат, стандартна доза	Вміст діючої речовини в стандартній дозі
Рабепразол 20 мг	55,6 мкмоль	Дексрабепразол (D-рабепразол) 10 мг	27,2 мкмоль
Омепразол 20 мг	58,0 мкмоль	Езомепразол (S-омепразол) 40 мг	115,9 мкмоль
Лансопразол 30 мг	81,3 мкмоль	Декслансопразол (D-лансопразол) 30 мг	81,3 мкмоль
Пантопразол 40 мг	104,4 мкмоль	S-пантопразол 20 мг	52,2 мкмоль

нальні виразки, сьогодні основними споживачами ІПП є хворі на ГЕРХ, в яких у цілому чутливість до цієї групи препаратів є нижчою за рахунок меншої кількості активних молекул  $H^+/K^+$ -АТФази слизової оболонки шлунка, нижчого рівня інфікованості *Helicobacter pylori* та інших чинників [11, 21, 41].

Клінічну ефективність різних ІПП зазвичай оцінюють за здатністю препаратів усувати клінічні вияви кислото залежних захворювань — печію, регургітацію, епігастральний біль, досягти швидкого загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень, запобігти таким ускладненням, як кровотечі та перфорації, і загостренням. Найбільшу доказову базу щодо ефективності має омепразол. Нові препарати порівнюють саме з ним. Омепразол став золотим стандартом клінічної ефективності. Якщо за сурогатними рН-метричними показниками виявляють різницю в активності ІПП, то з урахуванням «жорстких клінічних точок» порівняльних трайлів досі жоден з ІПП не зміг перевершити омепразол [28]. Єдиним винятком є дослідження, де порівнюють клінічну ефективність 40 мг езомепразолу з 20 мг омепразолу в лікуванні ерозивних езофагітів. Однак, як зазначалося вище, у цьому дослідженні має місце явна неадекватність порівняння.

Якою має бути доза ІПП у конкретного пацієнта? Логічно, що на це запитання повинна бути проста відповідь: стандартна доза, а якщо її недостатньо, то дозу слід збільшити до необхідного рівня, спочатку подвоївши.

Пропонується багато пояснень відсутності клінічної відповіді на терапію ІПП. При цьому недодержання бажаної клінічної відповіді на ІПП може мати місце, незважаючи на адекватне пригнічення кислотності. В класичному випадку недостатня ефективність препаратів зумовлена ослабленням гальмівних ефектів ІПП. Відсутність реакції на препарати може бути пов'язана з генетичними особливостями пацієнта, наявністю супутніх захворювань, фармакодинамічними чинниками або їхньою комбінацією.

У хворих на ГЕРХ частими причинами відсутності клінічної відповіді на терапію ІПП є нічний прорив кислотності (у фундальному відділі шлунка рН < 4 більше ніж 1 год в нічний час) [20], стійкий або спровокований ІПП білярний дуоденогастроезофагеальний або постпрандіальний некислотний рефлюкс [39], гіперсенситивний стравохід [27] і неправильний діагноз. До останнього найчастіше відносять функціональну печію, еозинофільний езофагіт, гастропарез, ахалазію кардії, ураження стравоходу, індуковані лікарськими препаратами (доксциклін та тетрациклін, алендронова кислота, напроксен, хлорид калію, аскорбінова кислота, хінідин, сульфат заліза) або автоімунними дерматозами (бульозний набутий епідермоліз, звичайна пухирчатка, рубцевий пемфігоїд, плаский лишай) [35]. Пацієнти зі стравоходом Барретта або з рефлюксами, що маніфестують ларингофарингеальними симптомами, зазвичай не відповідають на терапію стандартними дозами ІПП і потребують їх збільшення [47]. У пацієнтів з пептичними виразками чинником, який зумовлює збільшення стандартної лікувальної дози, є прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [22]. Необхідний рівень контролю симптомів захворювань може не досягатись через суб'єктивні причини: недотримання запропонованого режиму прийому ІПП, невідповідність часу прийому їжі [35].

Кілька років тому активно обговорювалося питання про резистентність до ІПП унаслідок мутації гена, що детермінує активність цитохрому CYP2C19 [14, 38]. Однак у гомозигот за згаданим мутованим геном йдеться про більш потужний ефект. Таких гомозигот багато серед представників монголоїдної раси (12–20 %), а серед представників європеїдної раси їхня частка становить 3–6 % [35].

Пошук чинників, які могли б бути предикторами відсутності адекватної відповіді на ІПП, триває впродовж усього періоду застосування цієї групи препаратів [15]. Відомо, що чутливість до

ІПП вища у пацієнтів з об'єктивно більш тяжким кислотним рефлюксом та відповідними ураженнями слизової оболонки стравоходу [11, 41], інфікованих *Helicobacter pylori*, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки [21]. Нещодавно виявлено позитивний вплив на чутливість до ІПП зниженого тону нижнього стравохідного сфінктера, збільшеної частоти кислотних рефлюксів та збільшеного індексу маси тіла Кеттле [13]. Однак рівень наших знань з цього питання є недостатнім для того, щоб до початку лікування за допомогою математичної формули або конкретних критеріїв визначити так звані нереспондери (тобто тих, хто не відповідає на стандартну дозу) і відразу запропонувати їм більш агресивний режим.

Недостатню ефективність лікування ІПП частіше визначають за персистенцією скарг, така оцінка є досить суб'єктивною. Зазначений підхід є цілком припустимим при кислотонезалежних захворюваннях, наприклад, функціональній шлунковій диспепсії. Кокранівський метааналіз за 2009 р. констатує вищу ефективність ІПП порівняно з антацидами та  $H_2$ -блокаторами при функціональних диспепсіях [9]. Однак це пояснюють переважно наявністю невизначеної чи латентної ГЕРХ, яка маніфестує симптомами диспепсії. Пацієнти з постпрандіальним дистрес-синдромом, як формою шлункової диспепсії, теоретично найменше пов'язаною з ГЕРХ, до ІПП практично нечутливі. В дослідженні, проведеному в китайській популяції, де ГЕРХ є мало поширеною хворобою, стандартна доза лансопразолу, а також її подвоєння не мали достовірного лікувального ефекту [45]. Однак, незважаючи на відсутність доказів того, що високі дози ІПП мають кращий терапевтичний ефект, ніж стандартні, дозволяється емпіричне збільшення дози ІПП за умови виключення інших діагнозів. Такий підхід пропонується Рим-

ським консенсусом III перегляду (2006). У розвинених країнах ФГДС не є обов'язковим дослідженням, і за робочим діагнозом функціональної (необстеженої) диспепсії може ховатися пептична виразка або ГЕРХ. У такій ситуації підвищення дози ІПП, імовірно, полегшить стан, а при кислотонезалежних захворюваннях (рак шлунка, стравоходу, синдром подразненої товстої кишки) — ні. В інших рекомендаціях з лікування функціональних диспепсій (AGA, SIGN68, NICE17) наполягають на застосуванні найменших можливих доз, наголошуючи, що половинні дози ІПП при цьому захворюванні є не менш ефективними [31]. Таким чином, при функціональній диспепсії потреба у підвищених дозах ІПП у більшості випадків відсутня. Однак в окремих випадках таке рішення не буде порушенням існуючих клінічних протоколів.

Більш точні критерії вибору адекватної дози ІПП пропонують для лікування так звані кислотозалежні захворювання. При цьому об'єктивну інформацію про кислотоутворення в шлунку, кислотну експозицію в стравоході дає метод внутрішньопорожнинної рН-метрії. Ще на початку 90-х років ХХ сторіччя за допомогою регресивного аналізу були обчислені необхідні рівні пригнічення шлункової кислотності при найбільш поширених кислотозалежних захворюваннях — пептичних виразках шлунка та дванадцятипалої кишки і ГЕРХ (табл. 2).

**Лікування пептичних виразок** вимагає найменш агресивного режиму пригнічення шлункової кислотності, зазвичай достатньо стандартної дози (див. табл. 2) [5, 8]. Згідно з рекомендаціями NICE17 Dyspepsia [31] подвоєння доз не передбачається навіть у ситуаціях, коли пацієнт змушений продовжувати прийом НІЗП на тлі терапії пептичної виразки. З іншого боку, застосування подвоєних доз ІПП передбачено останніми настановами ACG (Американської колегії

Таблиця 2. рН-метричні критерії необхідного рівня ацидоінгібування

Клінічна ситуація	Критерій	Ступінь доказів
Лікування рецидиву пептичної виразки, зокрема індукованої прийомом НІЗП за 4 тиж	Правило Бурже: інтрагастральний рН > 3 більше ніж 18 год/добу	Метааналіз (n = 490) [4]
Лікування ерозивної ГЕРХ за 8 тиж	Правило Белла: інтрагастральний рН > 4 більше ніж 21 год/добу	Метааналіз (n = 386) [3]
Проведення ерадикаційної терапії <i>Helicobacter pylori</i> впродовж 7–10 днів	Інтрагастральний рН > 4 більше ніж 20 год/добу; рН > 6 більше ніж 3 год/добу	Пілотне дослідження (n = 39) [37]
Лікування гострої шлунково-кишкової кровотечі	Інтрагастральний рН > 6 більше ніж 21 год/добу	Думка експертів [17, 18]
Лікування неерозивної ГЕРХ	Інтраезофагеальний рН > 4 більше ніж 23 год/добу або «інтегрована кислотність» > 8,1 ммоль·год/л	Суперечливі дані

гастроентерологів) з профілактики НПЗП-залежних ускладнень виразок [23]. Особам з індивідуально високим ризиком ускладнень (шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі або наявність двох чинників з наведених нижче: вік > 65 років, високі дози НПЗП, неускладнена виразка в анамнезі, одночасний прийом «Аспірину», непрямих антикоагулянтів, стероїдів) необхідний прийом високих доз ІПП.

Наступне питання, яке тісно пов'язане з лікуванням пептичних виразок, — ерадикаційна терапія *Helicobacter pylori*. Схеми ерадикації з однією стандартною дозою ІПП були поширені в Північній Америці і в цілому демонстрували досить високу ефективність. Однак в Європі й Україні стало беззаперечним правилом застосування подвійної дози згідно з положеннями Маастрихтських консенсусів. Спроби обрахувати необхідний рівень пригнічення кислотності при зіставленні результатів проведеної ерадикації і показників інтрагастрального добового рН-моніторингу на тлі прийому ІПП були поодинокими. Нині існує тільки одне дослідження (1998), виконане на невеликій кількості пацієнтів, в якому визначено орієнтовний рівень ацидоінгібування, достатній для ефективної ерадикації *H. pylori* [37]. При цьому необхідний жорсткий контроль рівня рН, а перевагу необхідно надавати застосуванню подвійних доз ІПП. Основні докази на користь такої рекомендації містяться у порівняльних клінічних дослідженнях, в яких вивчали ефективність призначення стандартної та подвійної доз. Більшість проведених до цього часу метааналізів підтвердили перевагу високих (подвійних) доз. Останнє подібне дослідження 2008 р. [42] охоплювало 7 незалежних, подвійних сліпих, контрольованих трайлів і переконливо довело перевагу подвійної дози ІПП для проведення ерадикаційної терапії: RR = 1,09 (95 % довірчий інтервал: 1,01–1,17).

Велика увага приділяється лікуванню шлунково-кишкових кровотеч з огляду на високий ризик оперативного втручання і летального наслідку. Вимоги до контролю кислотності в таких ситуаціях є найжорсткішими. Теоретично вони ґрунтуються на положенні про те, що при рН < 6 агрегації тромбоцитів не відбувається, існує високий ризик незупинки кровотечі або швидкого рецидиву [17]. ІПП демонструють переваги над плацебо і частково — над H<sub>2</sub>-блокаторами за кінцевими точками смертності, необхідності оперативного втручання та рецидиву кровотечі в стаціонарі. Увага дослідників останніми роками зосереджена на таких питаннях: 1) чи є режим низьких доз (40 мг омепразолу внутрішньовенно болюсом 1 раз на добу впродовж 3 діб) таким

самим ефективним, як режим високих доз (80 мг омепразолу внутрішньовенно болюсом і далі по 8 мг/год постійної інфузії впродовж 3 діб); 2) чи є можливість заміни парентеральних режимів застосування ІПП на пероральні. Щодо першого питання, то в Кокранівській бібліотеці з 2005 р. проводиться метааналіз, останній перегляд якого у 2009 р. констатував відсутність суттєвого впливу на смертність режиму високих доз при незначному поліпшенні у хворих з тяжкими кровотечами в азіатських країнах [24, 25]. При цьому кількість рецидивів та необхідність в оперативному втручанні вірогідно зменшувались. Однак у 2010 р. були опубліковані нові метааналізи, в яких два останні положення не підтверджені, констатовано тотожний клінічний ефект [43, 46]. Кожен з цих метааналізів охоплював понад тисячу клінічних випадків, тобто вони були помітно меншими за Кокранівський, який включав 4373 спостереження, а самі дослідження були більш сучасними, з належним ендоскопічним гемостазом у разі потреби. Очевидно, що останнє пояснює такий несподіваний результат. Щодо заміни парентерального прийому ІПП на пероральний, то попередні дані свідчать про те, що ефективність такого лікування є не меншою, ніж при застосуванні режимів малих доз внутрішньовенно. Заплановано провести низку великих клінічних досліджень для з'ясування ефективних доз ІПП і режиму їх прийому. Традиційно при кровотечах у разі переходу через 72 год з парентерального введення ІПП на пероральне або у ситуаціях, коли цей режим пропонується відразу, використовують подвійні стандартні дози препаратів і навіть чотирьохкратні, що є логічним, виходячи з теоретичних засад про необхідність збереження в шлунку рН < 6. Перевагу надають призначенню 1 подвійної дози 1 раз на добу або 1 стандартної дози 2 рази на добу впродовж місяця.

Наявність одного з чинників ризику (тривала штучна вентиляція легень (понад 48 год), коагулопатія, шок, сепсис, печінкова недостатність, тяжкі опіки (понад 35 % площі поверхні тіла), тяжкі хвороби центральної нервової системи, використання антикоагулянтів або високих доз кортикостероїдів, тривала госпіталізація в палаті інтенсивної терапії) є показанням до вжиття превентивних заходів. Велика доказова база з цього питання відсутня, але найчастіше застосовують подвійну дозу омепразолу (40 мг) у вигляді внутрішньовенної інфузії або спеціального перорального порошку, який швидко вивільняється (незарєєстрований в Україні ZEGERID). Останній зазвичай може бути замінений так званою спрощеною суспензією (simplified omeprazole suspension) [6], яку готують шляхом



вивільнення з 2 стандартних капсул омепразолу (наприклад, «Омезу»), мікрогранул та розчинення їх у 50 мл 8,4 % розчину бікарбонату натрію. Суспензію можна щоденно вводити крізь зонд або пити.

Лікування так званих **патологічних гіперацидних станів** (синдром Золлінгера – Еллісона) традиційно також вимагає збільшення стандартних доз препаратів. Ураховуючи рідкісність захворювання, в літературі відсутні метааналізи і великі дослідження. Однак традиційний підхід зі збільшенням доз ІПП у разі персистенції скарг або відсутності надійного контролю шлункової кислотності (за результатами рН-моніторингу) вказує на велику варіабельність необхідних доз з чіткою тенденцією до збільшення стандартної дози вдвічі і навіть утричі [44].

На сьогодні питання щодо дозування ІПП при лікуванні **ендоскопічно позитивної ГЕРХ** вирішують на користь призначення подвійних доз ІПП. Проведені дослідження наочно демонструють переваги такої терапії (табл. 3). Порівнювали близькі препарати, групи пацієнтів суттєво не відрізнялися за ступенем ураження стравоходу. За рахунок притаманної омепразолу особливості – відносно пласкої кривої «доза – ефект» різниця в показниках рН-грам та клінічних ефектах 40 і 20 мг препарату є дещо меншою за очікувану. Різниця помітна вже на 4-му тижні прийому препаратів. Через 2 міс прийому ліків вона залишається суттєвою. Теоретичним обґрунтуванням такого призначення може бути згадане вище правило Белла – досягти настільки вираженого пригнічення кислотності за допомогою однієї стандартної дози у більшості випадків не вдасться, особливо зважаючи на меншу чутливість хворих на ГЕРХ до ІПП (див. табл. 2). Маючи великий досвід добового рН-моніторингу шлунка, ми спостерігали лише поодиноких пацієнтів, які демонстрували такий ступінь ацидоінгібування. Більше того, навіть подвійна доза далеко не завжди спроможна забезпечити рН > 4 упродовж 85 % доби.

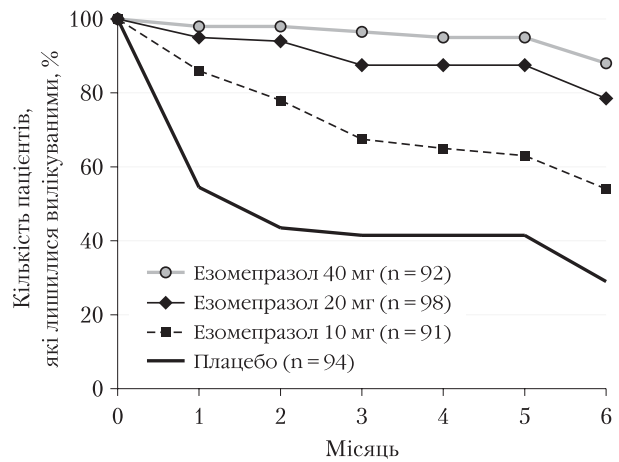


Рис 1. Динаміка зменшення кількості хворих на ерозивний езофагіт, які залишилися вилікованими, залежно від підтримувальної дози езомепразолу [40]

ентів, які демонстрували такий ступінь ацидоінгібування. Більше того, навіть подвійна доза далеко не завжди спроможна забезпечити рН > 4 упродовж 85 % доби.

Після загоювання ушкоджень найчастіше пропонується перманентний прийом ІПП. Якщо при неерозивній формі ГЕРХ йдеться переважно про половинну дозу, то при ускладненому перебігу адекватним призначенням буде повна стандартна доза. На рис. 1 продемонстровано, як зменшується кількість хворих, які перебувають в стані ремісії, після загоювання ерозивних ушкоджень стравоходу. На перший погляд, високі дози ІПП не мають суттєвої переваги над стандартною, але вже через 6 міс перевага подвійної дози стає очевидною. При стравоході Барретта до лікування зазвичай, окрім явищ метаплазії, мають місце ерозивні ураження слизової оболонки стравоходу. Тому у

Таблиця 3. Частота загоєння ерозивних езофагітів під впливом ІПП, %

Дослідження	Кількість хворих	Група лікування	4-й тиждень	8-й тиждень
Lightdale та співавт., 2006 [26]	588	Езомепразол 20 мг	68,7	90,6*
	588	Омепразол 20 мг	69,5	88,3
Kahrilas та співавт., 2006 [19]	654	Езомепразол 40 мг	75,9	94,1#
	656	Езомепразол 20 мг	70,5	89,9#
	650	Омепразол 20 мг	64,7	86,9
	576	Езомепразол 40 мг	71,5	92,2*
Schmitt та співавт., 2006 [36]	572	Омепразол 20 мг	68,6	89,8
	1216	Езомепразол 40 мг	81,7	93,7#
Richter та співавт., 2001 [34]	1209	Омепразол 20 мг	68,7	84,2

цьому випадку підхід до лікування в перших 1–2 міс має бути таким самим, як і у разі ерозивних езофагітів. Подальша тактика лікування залежить від ступеня контролю симптоматики, супутнього прийому НПЗП (інгібіторів циклооксигенази-2), гістологічної картини ураження. В Кокранівському метааналізі лікування стравоходу Барретта питання про лікувальну дозу ІПП не обговорюються, хоча наголошується на беззаперечності призначення цієї групи препаратів, а в більшості публікацій ідеться про подвійну дозу препаратів [33].

Ситуація з лікуванням **неерозивної форми GERX (NERX)** порівняно з ендоскопічно позитивними варіантами є ще більш заплутаною. Згідно з клінічними спостереженнями, підтвердженими результатами рН-моніторингу, спостерігається парадоксальна ситуація: що легшою є форма GERX, то нижчою є чутливість до ІПП [11, 41]. З цих міркувань для лікування NERX також необхідні подвійні дози, як і при ускладненій GERX. Теоретично можна було б як критерій адекватного контролю кислотності використати показник нормальної кислотної експозиції (критерій DeMeester) – рН < 4,0 менше ніж 4,2 % доби. Однак клінічні спостереження демонструють, що у хворих, у яких усунуто симптоматику GERX на тлі прийому ІПП, у половині випадків при внутрішньостравохідному рН-моніторингу спостерігається патологічний рефлюкс [29]. Це явище ми також спостерігали, коли при аналізі рН-грам у хворих з неускладненою GERX на тлі прийому однієї стандартної дози (30 мг) лансопризолу в 53,3 % випадків не виявили адекватного контролю кислотності в стравоході [1]. Збільшення дози лансопризолу до 60 мг у 90,0 % випадків сприяло нормалізації показників. Ці факти були підставою для перегляду адекватності зазначеного критерію.

В останніх роботах з вивчення фармакодинаміки ІПП у хворих на GERX застосовано нові критерії – інтегровану кислотність (фактично це площа під кривою рН, переведена в концентрацію водневих іонів – АСН) (рис. 2). Вже існують нормативні показники для добових досліджень. L.V. Gerson та співавт. наочно довели, що одна стандартна доза ІПП при застосуванні інтегрованої кислотності ефективна у 85 % хворих, що більше відповідає реальній картині, ніж старий критерій DeMeester [16]. Впровадивши досконаліші математичні методи обробки даних, ми отримуємо більш точну клінічну інформацію.

На користь призначення при NERX однієї стандартної дози ІПП висловлюється більшість спеціалістів, хоча це питання залишається дискусійним. Прийнятий у 2009 р. Вевейський

консенсус з діагностики та лікування NERX [30] констатує таке:

- успіх терапії ІПП для полегшення симптомів у хворих на NERX зазвичай нижче, ніж у пацієнтів з ерозивною GERX (92 % згоди експертів. Надійність доказів – помірنا);
- на початку терапії NERX застосовують 1 стандартну дозу ІПП (97 % згоди експертів. Надійність доказів – висока);
- не доведено, що подвоєння дози ІПП забезпечить додаткові переваги для контролю над симптомами NERX (97 % згоди експертів. Надійність доказів – висока).

Останній пункт у принципі не виключає, що у разі відсутності відповіді на одну стандартну дозу ІПП можна її подвоїти. Рішення про збільшення дози приймається впродовж 4 тиж. Найкращим варіантом для пацієнтів з GERX, у яких симптоматика зберігається при застосуванні стандартних доз ІПП, була б об'єктивна оцінка кислотності шлунка та рефлюксів у стравохід за допомогою 24-годинного рН-моніторингу. При цьому Вевейський NERX-консенсус 2009 р. підкреслює додаткові переваги імпеданс-рН-моніторингу (87 % згоди експертів. Надійність доказів – помірна). Він дає змогу у разі нечутливості ідентифікувати некіслотні рефлюкси і розподілити всіх нереспондерів на три групи: гіперчутливий стравохід ( $\approx 1/3$  пацієнтів); недостатнє кислотопрігнічення ( $\approx 1/10$  пацієнтів); хворі на функціональну печію (органоневроз) [27]. З різних причин техніка для рН-моніторингу не набула достатнього поширення, і тому

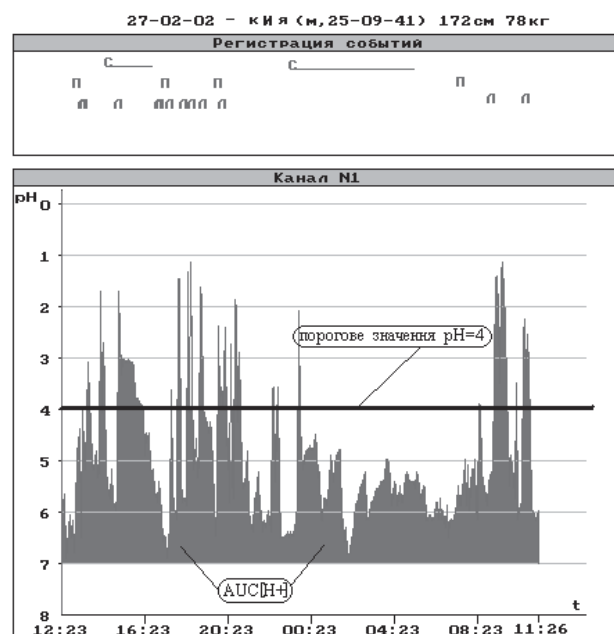


Рис. 2. Показники добової внутрішньостравохідної рН-грами (власне спостереження, пояснення в тексті)

більшості пацієнтів емпірично пропонується подвійна доза ІПП на строк до 12 тиж з подальшою оцінкою симптоматики (Вевейський НЕРХ-консенсус 2009 р.):

- нездатність відповісти на подвійну дозу ІПП ставить під сумнів діагноз НЕРХ, а необхідність продовження ІПП-терапії має бути переглянута (92 % згоди експертів. Надійність доказів — помірна);
- у пацієнтів, які не відповідали на призначення подвійних доз ІПП, логічним є проведення об'єктивної оцінки гастроєзофагеального рефлюксу (рН-моніторинг; 92 % згоди експертів. Надійність доказів — низька).

Важливим аспектом застосування ІПП є проведення діагностичного тесту на наявність ГЕРХ. Зважаючи на високу ефективність призначення ІПП при цьому кислотозалежному захворюванні, ще на початку 90-х років ХХ ст. пропонувався тижневий пробний курс призначення цих препаратів з оцінкою зникнення типової (печія, регургітація) та особливо атипичної симптоматики (астма, кардіалгія тощо). В діагностиці НЕРХ цей діагностичний прийом міг би стати альтернативою добового рН-моніторингу, який є дорогою процедурою, і навіть критерієм ГЕРХ. Доступність і простота методу приваблювала лікарів-практиків і потребувала визначення його інформативності. Numans та співавт. у 2004 р. провели метааналіз 15 наукових робіт [32], в яких вивчався цей діагностичний тест у порівнянні з добовим рН-моніторингом. Чутливість становила 78 % (95 % довірчий інтервал — 66–86 %), специфічність — 54 % (95 % довірчий інтервал — 44–65 %).

Основна проблема полягає в тому, що за допомогою суб'єктивної самооцінки лікарі намагаються вирішити питання про наявність об'єктивного соматичного захворювання. Варіабельність у показниках інформативності зумовлена відсутністю уніфікації в проведенні цього тесту. У 2010 р. групою італійських гастроентерологів [7] був сформований регламент проведення ІПП-тесту:

- подвійна стандартна доза препарату ІПП;
- критерій позитивної відповіді — зменшення на 75 % інтенсивності симптомів (а також споживання антацидів);
- тривалість тесту — 1 тиж.

Завдяки цьому вдалося підвищити чутливість ІПП-тесту до 95,5–98,8 %. Специфічність становила 36,3 %. Чітко визначено, що доза для такого тесту має дорівнювати не одній або трьом стандартним дозам, а саме двом. Щодо тривалості тесту, то в деяких випадках, зокрема у разі нечасних маніфестацій патологічного рефлюксу (на-

пади кардіалгії або нічної бронхіальної астми), її можна подовжити до 2 тиж.

Для пробного лікування ларинго-фарингеального рефлюксу деякі спеціалісти пропонували подвійні дози ІПП впродовж 4–8 міс. Доведено, що призначення високих доз ІПП не має переваг не тільки над стандартними, а часто і над плацебо [12, 47]. Орієнтуватися необхідно на ІПП-тест: якщо він позитивний, то є сенс продовжити лікування, якщо негативний — припинити.

Ситуації, які вимагають високих доз ІПП, часто виникають у лікарській практиці.

#### **Абсолютні та відносні показання для перорального прийому високих доз ІПП** *Обов'язкове призначення режиму високих (подвійних) доз*

- Ерадикація *Helicobacter pylori*
- Патологічні гіперсекреторні стани (синдром Золлінгера—Еллісона)
- Початкова терапія ерозивної ГЕРХ
- Початкова терапія стравоходу Барретта
- Запобігання рецидиву виразкової кровотечі після ендоскопічного гемостазу
- Запобігання кровотечам у осіб високого ризику, які змушені приймати НПЗП
- Профілактика стресових уражень шлунка (кровотеч) у критично хворих
- ІПП-тест для діагностики НЕРХ

#### *Можливе призначення режиму високих (подвійних) доз*

- Хворі на пептичну виразку, резистентні до 1 стандартної дози ІПП
- Пацієнти з функціональною диспепсією, які не відповідають на призначення ІПП у стандартній дозі
- Хворі на НЕРХ з персистенцією симптомів на тлі прийому 1 стандартної дози ІПП
- Підтримувальна терапія стравоходу Барретта (у значної кількості хворих)

Виникає запитання: «Чи є різниця між прийомом подвійної дози ІПП один раз на добу і прийомом стандартної дози двічі на добу?» Інтуїтивно для лікарів більш привабливим є другий варіант через стабільнішу концентрацію препарату в крові. Однак слід не забувати про складну фармакокінетику ІПП і відсутність дозозалежного ефекту. Дані, отримані під час дослідження фармакокінетики ІПП на здорових волонтерах, були суперечливими, особливо щодо частоти виникнення «нічних проривів кислотності» при одноразовому прийомі подвійної дози. Більше довіри викликає багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, контрольоване дослідження, проведене на 310 пацієнтах з ерозивними езофагітами, в

якому оцінювали ефективність рабепразолу в дозі 10 мг два рази на добу і 20 мг один раз на добу з омепразолом у дозі 20 мг один раз на добу протягом 4–8 тиж [10]. За кінцевими клінічними точками (виліковування ушкоджень стравоходу, контроль симптомів ГЕРХ) усі три режими лікування виявились еквівалентними. Таким чином, якщо при лікуванні ерозивної ГЕРХ режим одnorазового призначення подвійної дози омепразолу виявився не гіршим за традиційний, то його можна використовувати у фармакотерапії й інших станів, де є необхідність прийому високих доз.

Наведені у цьому огляді узагальнення і рекомендації призначені для практикуючих лікарів з метою забезпечення високоякісної, економічно ефективної фармакотерапії. Ці положення як результат узагальнення світового досвіду є динамічними і постійно переглядаються у міру отримання нових фактів. Їх не слід сприймати як догму, клініцист має вирішувати питання про призначення фармакотерапії залежно від конкретної ситуації, однак ці положення можуть бути надійним орієнтиром для ухвалення рішення.

### Список літератури

1. Чернобровий В.М. Яку дозу лансопразолу вважати оптимальною для лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу / В.М. Чернобровий, С.В. Заїка, С.П. Колісник // Гастроентерологія (міжвідомчий збірник).— 2008.— № 40.— С. 362–370.
2. Andriulli A. High-versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: A multicentre, randomized study / A. Andriulli, S. Loperfido, R. Focareta, P. Leo // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103, N 12.— P. 3011–3018.
3. Bell N.J.V. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease / N.J.V. Bell, D.W. Burget, C.W. Howden et al. // *Digestion.*— 1992.— Vol. 51, suppl. 1.— P. 59–67.
4. Burget D.W. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression / D.W. Burget, S.G. Chiverton, R.H. Hunt // *Gastroenterology.*— 1990.— Vol. 99, N 2.— P. 345–351.
5. Cloud M.L. Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). The Rabeprazole Study Group / M.L. Cloud, N. Enas, T.J. Humphries, S. Bassion // *Dig. Dis. Sci.*— 1998.— Vol. 43, N 5.— P. 993–1000.
6. Conrad S.A. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients / S.A. Conrad, A. Gabrielli, B. Margolis et al. // *Crit. Care. Med.*— 2005.— Vol. 33, N 4.— P. 760–765.
7. de Leone A. The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: Optimal cut-off value and duration / A. de Leone, M. Tonini, P. Dominici // *Dig. Liver. Dis.*— 2010.— Vol. 42, N 11.— P. 785–790.
8. Dekkers C.P. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study / C.P. Dekkers, J.A. Beker, B. Thjodleifsson et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1999.— Vol. 13, N 2.— P. 179–186.
9. Delaney B. Initial management strategies for dyspepsia (Review) / B. Delaney, A.C. Ford, D. Forman et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2009.— N 4.— P. CD001961.
10. Delchier J.C. Rabeprazole 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastroesophageal reflux disease / J.C. Delchier, G. Cohen, T.J. Humphries // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 35.— P. 1245–1250.
11. Fass R. Failure of oesophageal acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor / R. Fass, R.E. Sampliner, I.B. Malagon et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 597–602.
12. Fass R. The effect of esomeprazole 20 mg twice daily on acoustic and perception parameters of the voice in laryngopharyngeal reflux / R. Fass, N. Noelck, M.R. Willis et al. // *Neurogastroenterol Motil.*— 2010.— Vol. 22 (2).— P. 134–141.
13. Fletcher J. BMI is superior to symptoms in predicting response to proton pump inhibitor: randomised trial in patients with upper gastrointestinal symptoms and normal endoscopy / J. Fletcher, M.H. Derakhshan et al. // *Gut.*— 2010.— doi:10.1136/gut.2010. [http://gut.bmj.com/content/early/2010/12/15/gut.2010.228064.full]
14. Furuta T. Effect of the cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole / T. Furuta // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 72.— P. 453–460.
15. Gardner J.D. The basis for the decreased response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease patients without erosive oesophagitis / J.D. Gardner, H. Gallo-Torres, S. Sloan et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 18.— P. 891–905.
16. Gerson L.B. Time esophageal pH < 4 overestimates the prevalence of pathologic esophageal reflux in subjects with gastroesophageal reflux disease treated with proton pump inhibitors / L.B. Gerson, G. Triadafilopoulos, P. Sahbaie et al. // *BMC Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 8.— P. 15.
17. Green F.J. Effects of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor to prolonged gastro duodenal mucosal haemorrhage / F.J. Green, M.M. Kaplan, L.E. Curtis, P.H. Levine // *Gastroenterology.*— 1978.— Vol. 74.— P. 38–43.
18. Hasselgren G. Optimization of acid suppression for patients with peptic ulcer bleeding: an intragastric pH-metry study with omeprazole / G. Hasselgren, M. Keelan et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1998.— Vol. 10.— P. 601–606.
19. Kahrilas P.J. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators / P.J. Kahrilas, G.W. Falk, D.A. Johnson, C. Schmitt et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14 (10).— P. 1249–1258.
20. Katz P.O. Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors / P.O. Katz, C. Anderson, R. Khoury, D.O. Castell // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1998.— Vol. 12.— P. 1231–1234.
21. Kirchheiner J. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH / J. Kirchheiner, S. Glatt, U. Fuhr et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2009.— Vol. 65 (1).— P. 19–31.
22. Lanas A. Study of outcome after targeted intervention for peptic ulcer resistant to acid suppression therapy / A. Lanas, B. Remacha, R. Sainz, B.I. Hirschowitz // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 513–519.
23. Lanza F.L. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications / F.L. Lanza, F.K.L. Chan et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 104.— P. 728–738.
24. Leontiadis G.I. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding [Systematic Review] / G.I. Leontiadis, L. McIntyre et al. // *Cochrane Database of Syst. Rev.*— 2009 CD002094.
25. Leontiadis G.I. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding / G.I. Leontiadis, A. Sreedharan et al. // *Health. Technol. Assess.*— 2007.— Vol. 11, N 11.— P. 1–164.



26. Lightdale C.J. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis / C.J. Lightdale, C. Schmitt, C. Hwang, B. Hamelin // *Dig. Dis. Sci.*— 2006.— Vol. 51 (5).— P. 852—857.
27. Mainie I. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicenter study using ambulatory impedance-pH monitoring / I. Mainie // *Gut.*— 2006.— Vol. 55.— P. 1398—1402.
28. McDonagh M.S. Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors: Final Report Update 5 [Internet] / M.S. McDonagh, S. Carson, S. Thakurta.— Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009.— 425 p. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47260/pdf/TOC.pdf].
29. Milkes D. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal and intragastric pH in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) / D. Milkes, L.B. Gerson, G. Triadafilopoulos // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 99 (6).— P. 991—996.
30. Modlin I.M. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease — The Vevey NERD Consensus Group / I.M. Modlin, R.H. Hunt, P. Malfertheiner et al. // *Digestion.*— 2009.— Vol. 80.— P. 74—88.
31. North of England Dyspepsia Guideline Development Group. Dyspepsia: Managing Dyspepsia in Adults in Primary Care / Centre for Health Services Research, Report N 112.— Newcastle UK: University of Newcastle, 2004.— P. 228.
32. Numans M.E. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics / M.E. Numans, J. Lau, N.J. de Wit, P.A. Bonis // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 140.— P. 518—527.
33. Rees J.R.E. Treatment for Barrett's oesophagus / J.R.E. Rees, P. Lao-Sirieix, A. Wong, R.C. Fitzgerald // *Cochrane Database of Syst. Rev.*— 2010, Issue 1. Art. No.: CD004060.
34. Richter J.E. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial / J.E. Richter, P.J. Kahrlas, J. Johanson et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96 (3).— P. 656—665.
35. Richter J.E. How to manage refractory gastroesophageal reflux disease / J.E. Richter // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 12, N 4.— P. 658—664.
36. Schmitt C. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis / C. Schmitt, C.J. Lightdale, C. Hwang, B. Hamelin // *Dig. Dis. Sci.*— 2006.— Vol. 51 (5).— P. 844—850.
37. Sjostedt S. Prolonged and profound acid inhibition is crucial in *Helicobacter pylori* treatment with a proton pump inhibitor combined with Amoxicillin // S. Sjostedt, M. Sagar, G. Lindberg et al. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 33.— P. 39—43.
38. Sugimoto M. Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status / M. Sugimoto, T. Furuta, N. Shirai et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 76.— P. 290—301.
39. Tack J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? / J. Tack, G. Koek, I. Demedts, D. Sifrim, J. Janssens // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 99.— P. 981—988.
40. Vakil N.B. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive esophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety / N.B. Vakil, R. Shaker, D.A. Johnson et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 15 (7).— P. 927—935.
41. Van Pinxteren B. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease / B. Van Pinxteren, M.E. Numans, P.A. Bonis, J. Lau // *Cochrane. Database. Syst. Rev.*— 2006.— 3.— P. CD002095.
42. Villoria A. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication / A. Villoria, P. Garcia, X. Calvet et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— Vol. 28.— P. 868—877.
43. Wang C.H. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer (a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials) / C.-H. Wang, M. Hwei-Ming Ma et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2010.— Vol. 170, N 9.— P. 751—758.
44. Wilcox C.M. Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome / C.M. Wilcox, B.I. Hirschowitz // *Expert Opin Pharmacother.*— 2009.— Vol. 10 (7).— P. 1145—1157.
45. Wong W.M. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients / W.M. Wong, B.C.Y. Wong, W.K. Hung et al. // *Gut.*— 2002.— Vol. 51.— P. 502—506.
46. Wu L.Ch. High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis / L.-C. Wu, Y.-F. Cao, J.-H. Huang, C. Liao, F. Gao // *World. J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 16 (20).— P. 2558—2565.
47. Zerbib F. Management of laryngopharyngeal reflux: an unmet medical need. / F. Zerbib, D. Stoll // *Neurogastroenterol Motil.*— 2010.— Vol. 22, N 2.— P. 109—112.

В.М. Чернобровый, С.Г. Мелашенко

## Практическая гастроэнтерология: критерии использования высоких доз ингибиторов протонной помпы

Стандартные дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) (20 мг омепразола или рабепразола, 20 или 40 мг эзомепразола, 30 мг лансопразола, или 40 мг пантопразола) являются весьма эффективными в большинстве клинических случаев. Есть несколько показаний к назначению высокой (двойной) дозы ИПП: а) эрадикация *Helicobacter pylori*; б) патологические гиперсекреторные состояния (синдром Золлингера — Эллисона); в) тяжелый эрозивный эзофагит; г) предупреждение повторного кровотечения из кровоточащей язвы после эндоскопического гемостаза; д) профилактика стрессовых поражений желудка у критически больных; е) пациенты с язвенной болезнью, НЭРБ, функциональной диспепсией, которые изначально не реагировали на ИПП в стандартной дозе; ж) ИПП-тест для диагностики НЭРБ. Эти критерии основываются на лучших клинических доказательствах, существующих в настоящее время.

---

V.M. Chernobrovyi, S.G. Melaschenko

## The practical gastroenterology: criteria for the use of high doses of proton pump inhibitors

In many cases the standard doses of proton pump inhibitors (PPIs) (20 mg of omeprazole or rabeprazole; 20 or 40 mg of esomeprazole; 30 mg of lansoprazole; or 40 mg of pantoprazole) have the proved high efficacy. There is a number of indication for the administration of high (double) doses of PPIs: a) for *Helicobacter pylori* eradication; b) for pathologic hypersecretory conditions (Zollinger-Ellison syndrome); c) severe erosive esophagitis, Barrett's esophagus; d) for prevention of re-bleeding of high-risk peptic ulcer bleeding after endoscopic hemostasis; e) for prevention of stress-related mucosal damage; f) in patients with peptic ulcer, NERD, functional dyspepsia who do not initially respond to standard PPI therapy; g) as PPI-test for diagnosis of NERD. These criteria are based on the best currently available clinical evidences.

---

### Контактна інформація

Мелашенко Сергій Григорович, к. мед. н., доцент кафедри  
21050, м. Вінниця, вул. Першого травня, 44  
Тел. (432) 67-16-53. E-mail: melashk15@gmail.com

*Стаття надійшла до редакції 11 березня 2011 р.*