

Використання інгібіторів протонної помпи для лікування та запобігання пептичним виразкам

В.М. Чернобровий, С.Г. Мелашенко

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г. Використання інгібіторів протонної помпи для лікування та запобігання пептичним виразкам // Сучасна гастроентерологія. 2011. № 4 (60). С. 140–146.

Ключові слова: Інгібітори протонної помпи, виразки, лікування.

Наприкінці 1980-х відбулися революційні зміни в лікуванні пептичних виразок шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). З'ясування етіологічної ролі *Helicobacter pylori* в розвитку хронічного гастриту, з одного боку, та впровадження в практику інгібіторів протонної помпи (ІПП) — з іншого, були основними чинниками, які дали змогу якісно поліпшити терапію цього захворювання. Це стосувалось як прискорення загоєння самого виразкового дефекту, так і швидкої елімінації характерних симптомів, а головне — запобігання рецидивам захворювання.

Історія застосування ІПП бере початок у 1975 р., коли були відкриті унікальні антисекреторні властивості першого представника цієї групи препаратів — тимопрозолу. Проте одночасне зниження поглинання йоду та провокування атрофії вилочкової залози спонукали до пошуку його більш безпечних дериватів. У 1979 р. додавання 5-метоксизаміщуючого фрагмента до бензimidазольного ядра сприяло усуненню побічних ефектів, не знижуючи антисекреторної дії. Так було створено омепразол [35]. На початку клінічних випробувань у 1982 р. було продемонстровано, що за основними показниками препарат якісно перевершує антагоністи H₂-гістаміно-рецепторів, які тоді вважалися найефективнішими ацидоінгібіторами. Вже в 1988 р. під торговою назвою Losec омепразол потрапив на ринок Європи, а в 1990 р. як Prilosec — на ринок Північної Америки. В Україні в 1995 р. першим зареєстрованим ІПП став генеричний препарат омепразолу — «Омес» компанії Dr. Reddy's. Саме з цим препаратом та його призначенням при пептичних виразках пов'язані перші враження вітчизняних клініцистів від цієї групи препаратів. Швидкість зникнення скарг, загоєння виразкових дефектів за тиждень терапії у більшості хворих дійсно вражали. Незважаючи на появу нових препаратів ІПП, яких на сьогодні в Україні понад 70, «Омес» зберіг прихильність більшості пацієнтів, які його колись приймали.

Широке застосування ІПП спричинило суттєві структурні зміни у системі гастроентерологічної допомоги. Відпала необхідність у стаціонарному лікуванні численної групи хворих, що дало змогу значно скоротити ліжковий фонд, перевагу нині надають стаціонарзамісним технологіям — денному стаціонару тощо. Значно зменшилася необхідність у проведенні хірургічного лікування, і не лише за рахунок планових втручань. Наочні дані навів шведський дослідник М. Hermansson зі співавт. (рис. 1) [21]. Ураховуючи мультифакторність розвитку ускладнень, автори виконали ретельний аналіз, результати якого свідчать, що ані зменшення кількості курців, яке відбулося за ці роки, ані проведення ерадикаційної терапії *H. pylori* (в Швеції відносно невеликий рівень інфікування) не вплинули на ситуацію так, як широке застосування ІПП. Поліпшення відбулось усупереч триразовому збільшенню споживання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у період з 1974 до 2002 р. У цьому дослідженні, яке ґрунтувалось на даних Національного госпітального реєстру Швеції, зафіксовано зниження кількості перфорацій майже втричі. Подібна тенденція спостерігається у більшості країн, де проводили такий аналіз.



Рис. 1. Інциденти перфоративних дуоденальних виразок у популяції Швеції у період з 1974 до 2002 р. (за даними [21])

На думку більшості спеціалістів, кількість перфоративних виразок є найбільш об'єктивним та наочним показником страждання популяції від виразкової хвороби, який нівелює вплив таких чинників, як інтенсивність призначення фіброендоскопічних обстежень, якість надання амбулаторної допомоги тощо [22]. В Україні кількість перфоративних виразок значно зменшилася на межі ХХ і ХХІ ст. Згідно з даними [1], у Дніпропетровську максимальну кількість оперативних втручань з цього приводу зафіксовано в 2000 р. — 67,1 випадку на 100 тис. населення, а вже в 2004 р. вона знизилася на 45 %, що збігається із широким призначенням ІПП в Україні.

Пептичні виразки шлунка та ДПК, поряд з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, синдромом Золлінгера—Еллісона, деякою мірою — функціональною шлунковою диспепсією, є кислотозалежними захворюваннями, тобто зниження шлункової секреції сприяє об'єктивному поліпшенню стану більшості хворих. Серед цих пацієнтів саме хворі з пептичними виразками виявляють найбільшу чутливість до ІПП. Це пов'язано з багатьма чинниками, серед яких слід виділити загальне збільшення парієтальних клітин та високу активність у них ферменту H⁺/K⁺-АТФази — основної мішені для дії цих препаратів [27]. У більшій частині хворих це по-в'язано з фактом інфікування *H. pylori*.

Реальна оцінка дала змогу чітко визначитися з необхідним рівнем ацидоінгібування. Метааналіз, який включав обстеження 490 хворих з пептичними виразками, яким проведено добовий інтрагастральний **рН-моніторинг**, довів, що для гарантованого загоєння виразки необхідно утримувати кислотність шлунка зі значенням рН по-над 3,0 од. упродовж 18 год на добу [9]. ІПП дають змогу досягти цього рівня більш надійно, ніж блокатори H₂-гістамінорецепторів, про що свідчило швидше рубцювання виразок та зникнення симптомів. Яка доза ІПП для цього необхідна? Зазвичай ідеться про так звану одну стандартну дозу. Коли основним показанням для призначення ІПП були пептичні виразки, вона була такою, що давало змогу впродовж 1 місяця терапії досягти рубцювання у більшості хворих. Такий режим призначення пропонується більшістю авторитетних клінічних настанов і протоколів (NICE 17, SIGN 68) і передбачає застосування 20 мг омепразолу, рабепразолу, езомепразолу, 30 мг лансопразолу та 40 мг пантопразолу.

Найбільший метааналіз кількісних та якісних показників загоєння пептичних виразок ДПК під впливом ІПП виконано в Орегонському університеті здоров'я та науки у 2009 р., він ґрунтувався на результатах 9 рандомізованих клінічних досліджень високої надійності з загальною кількістю хворих 2235. На 4-му тижні виліковування спостерігали у 93 % (76—100 %), а на 8-му — у 98—100 % пацієнтів, які витримали протокол лікування. П'ять досліджень було присвячено порівнянню переваг омепразолу над лансопразолом [11, 12, 15, 17, 18], два — над езомепразолом [38, 41] та по одному — над пантопразолом і

рабепразолом у дозі 20 мг [8, 13]. Будь яких суттєвих відмінностей у швидкості загоєння не виявлено ні на 4-му, ні на 8-му, ні навіть на 2-му тижні терапії.

На сьогодні є лише 4 рандомізованих дослідження, в яких проводили порівняльний аналіз швидкості рубцювання під впливом різних ІПП в еквівалентних дозах. Три з них (419 пацієнтів) порівнювали рабепразол з омепразолом і не виявили різниці при ендоскопічній оцінці загоєння виразок [5, 14, 25]. На 3-му тижні рубцювання відбулось у 58 % пацієнтів, які приймали омепразол, та у 61 %, які приймали рабепразол. До 6-го тижня в обох групах частота зарубцювання становила 91 %. За більшістю клінічних виявів (потреба в антацидах, загальне самопочуття) також не виявлено значущих відмінностей, окрім того, що рабепразол в одному з досліджень виразніше зменшував інтенсивність та частоту денного болю до 3-го тижня терапії і частіше припиняв нічний біль до 6-го тижня.

Лише в одному дослідженні (126 хворих) проведено порівняння стандартної дози омепразолу (20 мг) зі стандартною дозою ланзопразолу (30 мг) [19]. На 4-му тижні виразка зарубцювалась у 82 та 88 % пацієнтів відповідно, а на 8-му — у 98 та 100 %. Вірогідної відмінності не було ні в швидкості рубцювання, ні в швидкості зникнення клінічної симптоматики.

Зважаючи на те, що ІПП є ключовими препаратами терапії пептичних виразок шлунка і ДПК, важливим питанням є термін їх призначення. Строк 4—8 тиж, який пропонується, не є результатом порівняльних рандомізованих досліджень та їхніх метааналізів, а переважно ґрунтується на доказах меншого ступеня надійності. Лікар має орієнтуватися на цей строк і визначати тривалість прийому препаратів залежно від конкретної клінічної ситуації.

Важливим аспектом лікування пептичних виразок є терапія ІПП НПЗП-гастропатій. Більшість клінічних настанов (зокрема NICE 17) пропонують 2-місячний прийом препаратів. Систематичний огляд 2009 р., в якому вивчалось питання лікування індукованих НПЗП виразок, переконливо доводить переваги ІПП над селективними препаратами ЦОГ-2, мізопростолом та антагоністами H₂-гістамінорецепторів [29]. Ранітидин у дозі 300 мг на добу на 8-му тижні терапії, за даними двох великих рандомізованих досліджень, був ефективним лише у 53—63 % хворих зі шлунковими виразками [4, 46], тоді як 30 мг ланзопразолу — у 73 % пацієнтів [4], а 20 мг омепразолу — у 80 % [46].

Рівень рубцювання, незважаючи на триваліший прийом, є помітно нижчим, ніж тоді, коли НПЗП не приймають. Закономірно виникає запитання: «Можливо, подвоєні дози препаратів ІПП є ефективнішими?». На жаль, наявні дані не підтверджують цієї тези ні у разі прийому НПЗП, ні у разі їхньої відсутності (рис. 2). Заради справедливості слід зазначити, що у разі прийому НПЗП ситуація є неоднозначною. За результатами великого багатоцентрового дослідження (45 закладів, 602 хворих), проведеного на початку застосування ІПП у клінічній практиці, при прийомі 20 мг омепразолу рубцювання на 8-му тижні терапії наставало вірогідно рідше, ніж при прийомі 40 мг препарату — у 6,31 % пацієнтів проти 81 % [44].

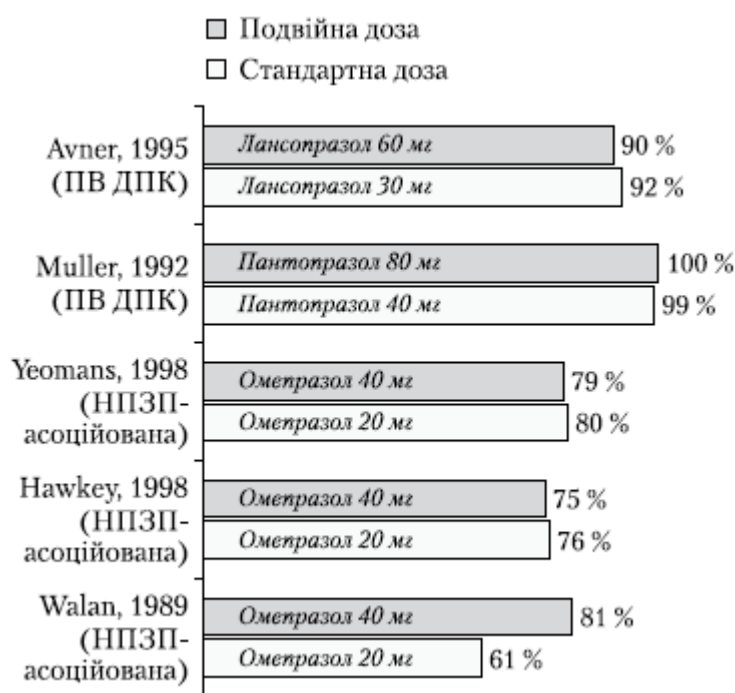


Рис. 2. Частота рубцювання пептичних виразок ДПК упродовж 4-тижневого курсу терапії та НПЗП-асоційованих виразок шлунка при 8-тижневому курсі терапії

Більш раціональним міг би бути підхід, коли підвищення дози призначають лише пацієнтам з індивідуально низькою чутливістю до ІПП і поганим пригніченням кислотності. Завдяки розвитку техніки інтрагастрального рН-моніторингу в Україні гастролабораторією Вінницького національного медуніверситету (наук. керівник проф. В.М. Чернобровий) у багатьох наукових дослідженнях доведено ефективність такого підходу [3]. Кількість таких пацієнтів може становити 15–20 % від усіх хворих з пептичними виразками. Проте існуючі логістичні проблеми, інвазивність рН-метрії не дають змоги впровадити зазначений метод поза межами наукових та високоспеціалізованих закладів. Тому в більшості клінічних настанов та рекомендацій з лікування пептичних виразок рН-моніторинг відсутній в алгоритмах надання допомоги. Зазвичай клініцисти при лікуванні пептичних виразок підвищують дозу ІПП до подвійної за умови персистенції кислотозалежних скарг — болю в епігастрії, печії, тобто орієнтуючись на суб'єктивні вияви. Але це не завжди збігається з реальними подіями в шлунку. Для того щоб хворий відчув себе краще, зовсім необов'язкове залуження шлунка впродовж 18 год за правилами Burget'a. Цей час може бути втричі меншим.

Перспективним є впровадження неінвазивних методів діагностики активності пригнічення Н+/К+-АТФази — моніторинг кислотності сечі до та після призначення препаратів з фіксацією явища «лужного припливу» [31, 33], але далі пошукових досліджень справа не пішла. Більш реальним є застосування «полегшених» методик рН-метрії шлунка, зокрема топографічної **експрес-рН-метрії**. Наші спостереження доводять, що при ерозивно-виразкових ураженнях шлунка та ДПК навіть подвійні дози надійно блокують секрецію лише у $(85,0 \pm 10,3) \%$ хворих [2], тобто «дефіцит» дози ІПП є поширеним явищем, яке в більшості випадків не фіксується лікарями, які не мають можливості використовувати рН-метричну техніку.

Таблиця. Рекомендації з профілактики НПЗП-залежних виразкових ускладнень (ACG, 2009) [28]

Ризик серцево-судинних подій	Гастроінтестинальний ризик		
	Низький (немає чинників ризику)	Помірний (1 чинник ризику)	Високий (2 чинники ризику)

Низький	НПЗП без захисту	НПЗП + ІПП або мізопростол	1. ЦОГ-2 інгібітор + ІПП або мізопростол 2. Альтернативне НПЗП-лікування
Високий (прийом «Аспірину»)	Напроксен + ІПП або мізопростол	Напроксен + ІПП або мізопростол	Альтернативне НПЗП-лікування

На сьогодні вирішеним є питання щодо застосування подвійних доз ІПП у разі необхідності ерадикаційної терапії *H. pylori*. Метааналіз Valve [43], який включав 11 рандомізованих досліджень за результатами лікування 2391 хворих, підтвердив це положення. Але це є справедливим лише для режимів, які включали кларитроміцин та амоксицилін, у режимі з кларитроміцином та метронідазолом суттєвої різниці при застосуванні однієї стандартної дози немає. Ці дані підтвердив і метааналіз, виконаний у рамках настанов NICE 17 [32].

Визначальна роль інфекції у розвитку пептичних виразок у *H. pylori*-позитивних хворих не підлягає сумніву. Є кілька метааналізів та систематичних оглядів, в яких аналізували такі чинники як тривалість терапії і необхідна доза ІПП. Більшість схем ерадикації включає ІПП як один з найважливіших компонентів. ІПП навіть приписують антибіотичні властивості та культивують міф про «лужний суїцид», який нібито настає внаслідок їх прийому. При прийомі цієї групи препаратів блокується уреазна активність, стають хибно-негативними результати уреазних діагностичних тестів (дихальний, швидкий із біоптату), але сам мікроорганізм при цьому почуває себе навіть більш «комфортно», не витрачаючи енергії на створення в кислому середовищі шлунка захисної «аміачної хмари». *H. pylori* на тлі прийому ІПП починає активно розмножуватися і внаслідок цього стає більш уразливим до антибіотиків [26]. Тому в ситуації, коли призначення антибіотиків відбулося пізніше призначення ІПП, теоретично слід очікувати навіть кращих результатів лікування. На сьогодні описано ще одну цікаву властивість ІПП. Виявляється, що в їхній присутності створюються сприятливі умови для знищення резистентних штамів мікроорганізму [47]. Пояснюють це тим, що ІПП одночасно є блокаторами ще однієї помпи — рефлюксної у мікроорганізмів.

Чи є різниця в застосуванні різних ІПП при проведенні комбінованої ерадикаційної терапії *H. pylori*? Хоча існують поодинокі клінічні дослідження, де констатується дещо менша клінічна ефективність пантопразолу [23], рабепразолу [29] та краща — лансопразолу [37], дослідники різниці не відзначають і вважають усі препарати групи ІПП однаково ефективними при застосуванні 3-компонентних схем лікування [29]. З урахуванням того, що одним з основних чинників невдачі при проведенні ерадикаційної терапії є недотримання пацієнтом режиму прийому препаратів, необхідно спростити схеми терапії. Наприклад, призначати ІПП не в стандартній дозі двічі на добу, а одноразово подвійну дозу. Тому зручним може бути використання препарату «Омес» у дозі 40 мг, який нещодавно з'явився на ринку України.

Важливість проведення ерадикаційної терапії *H. pylori* особливо підкреслюється при лікуванні шлункових виразок. У 1994 р. Міжнародна агенція з дослідження раку (IARC), ґрунтуючись на великих епідеміологічних дослідженнях, визнала *H. pylori* канцерогеном першого порядку [24]. Ефективна ерадикаційна терапія в інфікованих осіб суттєво знижує ризик раку, що доведено багатьма дослідженнями [6].

Чому при виразковій хворобі ДПК рак шлунка не розвивається, а виразка шлунка цьому сприяє, залишається до кінця невирішеним питанням. *H. pylori*-позитивних дуоденальних виразок 95 %, а шлункових — 70 %. Виявлено схильність до раку шлунка в осіб з інтенсивною експресією генів, які контролюють продукцію інтерлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлин α , інфікування певними штамми *hspB-H. pylori* [36, 42]. Штам *dupA-H. pylori*, навпаки, запобігає розвитку раку і частіше інфікує хворих з дуоденальною виразкою.

Ймовірність того, що виразка, яка виглядає як доброякісна під час ФГДС, при комплексному патогістологічному обстеженні може виявитися раком шлунка, є надзвичайно високою. За оцінками різних дослідників, вона може становити від 15 до 43 % [16]. Розвитку виразки шлунка зазвичай передують активний гастрит, який з часом набуває ознак вогнищевоатрофічного з появою ділянок метаплазії та дисплазії. Саме ці зони є найбільш уразливими до ушкоджень і в них розвиваються виразки. В цих зонах після рубцювання існує ймовірність виникнення раку у майбутньому, і такі пацієнти потребують проведення періодичних превентивних ФГДС-оглядів. Особливо вони показані хворим, в яких при лікуванні виразки в біоптатах періульцерозної зони виявлено явища дисплазії та метаплазії [40]. На Тайвані з 1997 до 2004 р. проведено велике дослідження, яке охоплювало 80 255 пацієнтів з виразковою хворобою [40]. При цьому порівнювали ризик розвитку раку шлунка в разі проведення ерадикаційної терапії відразу після виявлення інфекції та у термін через 1 рік. Рання ерадикація знижувала ризик до загальнопопуляційного. У проведенні терапії через 1 рік, ризик у найближчих 3—4 роки зростав більше ніж в 1,6 разу. Авторі роблять висновок: не слід зволікати з ерадикаційною терапією у хворих, інфікованих *H. pylori*. Чому на цьому акцентується увага? При виразковій хворобі шлунка найближчою метою є рубцювання. Її досягнення більшою мірою залежить не від ерадикаційної терапії, а від призначення ІПП. Останній Кокранівський огляд на підставі метааналізу 14 трайлів, які охоплювали 1572 пацієнтів, доводить це [20]. Однак слід урахувувати наслідки — найближні та віддалені. Особливо це актуально для України, в якій згідно з канцер-реєстром 2009 р. захворюваність на рак шлунка становить 25,3 випадку, а смертність — 19,77 випадку на 100 тис. населення. За останнім показником ми на одному рівні з Росією, Казахстаном та Чилі.

Актуальність застосування подвійних стандартних доз ІПП виникає при вживанні превентивних заходів щодо ускладнень пептичних виразок на тлі прийому НПЗП. Кокранівський систематичний огляд 2011 р. [24] з профілактики виразкоут-ворень констатує однакову клінічну ефективність мізопростолу, селективних препаратів та ІПП. Проте запобіжні заходи із залученням ІПП є найбільш вигідними з економічної точки зору.

Настанови ACG (Американської колегії гастроентерологів) з профілактики НПЗП-залежних ускладнень виразок 2009 р. рекомендують такий алгоритм призначення гастропротекторів [28]. Насамперед визначають індивідуальний ризик ускладнень. Наявність чинників, наведених нижче, додає по 1 балу:

а) вік понад 65 років;

б) високі дози НПЗП; в) неускладнена виразка в анамнезі;

г) паралельний прийом стероїдів;

д) одночасне призначення непрямих антикоагулянтів. Пацієнти зі шлунковокишковими кровотечами в анамнезі отримують 2 бали. Далі необхідно скористатися таблицею. При віднесенні хворого до категорії високого ризику йому призначають подвійну дозу ІПП.

Наскільки часто виникає необхідність у збільшенні стандартної дози при лікуванні пептичних виразок? Канадські гастроентерологи L. Targownik та співавт. провели когортне дослідження з аналізом призначення ІПП при різних клінічних ситуаціях, зокрема при пептичних виразках. З'ясувалося, що 15 % пацієнтів приймають 1,5 та більше стандартної дози ІПП, а 7 % — 2 та більше [31].

В Україні поширення інфікування *H. pylori* є більшим і, відповідно, частіше застосовують ерадикаційну терапію з подвійною дозою. В категорію високого ризику на тлі прийому НПЗП у нас потрапить більше хворих через більшу частку в популяції пацієнтів з виразковою хворобою та шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі. Якість багатьох наявних на нашому ринку препаратів ІПП, за відсутності досліджень на біоеквівалентність, є доволі низькою, що змушуватиме лікаря підвищувати дозу в умовах персистенції скарг або за даними рН-метрії.

Наведені у цьому огляді рекомендації є результатом узагальнення найкращого світового досвіду і призначені для того, щоб допомогти практикуючим лікарям вибрати найбільш оптимальну для конкретного хворого фармакотерапію. Як зазначалося вище, у багатьох випадках виникає потреба у прийомі подвійної дози ІПП, у цьому плані найкращим препаратом є новий препарат «Омес» 40 мг, який з'явився на фармацевтичному ринку України в травні 2011 р. Наш власний досвід, який ми отримали при перших призначеннях цього препарату, а особливо надійне утримання кислотності шлунка при проведенні рН-моніторингу, переконує в тому, що він буде таким же зручним та надійним засобом, як і його попередник «Омес» 20 мг.

Список літератури

1. Новиков А.И., Рудяк А.А., Сердюк А.В. Лечение больных с осложненной язвенной болезнью с учетом современных тенденций в гастроэнтерологии [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://drreddys.ua/lang/ru/get_file/id/Omez_Новиков [last access 07.07.2001].
2. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г. та ін. Кислотопрігні-чувальний вплив «Рабімаку» (рабепразолу) на перебіг пептичних гастродуоденальних хвороб, за даними гастро-рН-моніторингу // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 2 (34).— С. 75—79.
3. Чернобровий В.М., Чернова І.В., Мелашенко С.Г. Особливості стартового кислотопрігнічувального впливу препарату «Омес» внутрішньовенного та індивідуальної реакції хворих на пептичні *H. pylori*-асоційовані пілородуоденальні захворювання за даними комп'ютерного гастро-рН-моніторингу // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 3 (29).— С.56—59.
4. Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group // Arch. Intern. Med.— 2000.— Vol. 160 (10).— P. 1455—1461.
5. Ando T., Kato H., Sugimoto N. et al. A comparative study on endoscopic ulcer healing of omeprazole versus rabeprazole with respect to CYP2C19 genotypic differences // Dig. Dis. Sci.— 2005.— Vol. 50, N 9.— P. 1625—1631.
6. Asaka M., Kato M., Graham D.Y. Prevention of Gastric Cancer by *Helicobacter pylori* Eradication // Internal Medicine.— 2010.— Vol. 49, N 7.— S. 633—636.
7. Avner D.L., Movva R. et al. Comparison of once daily doses of lansoprazole (15, 30, and 60 mg) and placebo in patients with gastric ulcer // Am. J. Gastroenterol.— 1995.— Vol. 90, N 8.— P. 1289—1294.
8. Beker J.A., Bianchi Porro G. et al. Double-blind comparison of pantoprazole and omeprazole for the treatment of acute duodenal ulcer // Europ. J. Gastroenterol. Hepatology.— 1995.— Vol. 7, N 5.— P. 407—410.
9. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // Gastroenterology.— 1990.— Vol. 99, N 2.— P. 345—351.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Evidence for PPI use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease: scientific report. Optimal Therapy Report [Електронний ресурс] // COMPUS, 2007.— Vol. 1.— Режим доступу: <http://www.cadth.ca/index.php/en/compus/current-topics/ppis>.
11. Capurso L., Di Pietro C., Bordi C. et al. Lansoprazole in the treatment of peptic ulcer disease: A multicentre double-blind study // Gastroenterology International.— 1996.— Vol. 8, N 3.— P. 125—132.

12. Chang F.Y., Lee C.T. et al. Effect of omeprazole and lansoprazole on serum pepsinogen a levels in patients with duodenal ulcer // *Curr. Therapeut. Res. Clin. Exp.*— 1995.— Vol. 56, N 9.— P. 887—893.
13. Dekkers C.P., Beker J.A. et al. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study // *Aliment. Pharmacol. Therap.*— 1999.— Vol. 13, N 2.— P. 179—186.
14. Dekkers C.P., Beker J.A. et al. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer – a European multicentre study. The European Rabeprazole Study Group // *Alim. Pharmacol. Therap.*— 1998.— Vol. 12, N 8.— P. 789—795.
15. Dobrilla G., Piazzì L., Fiocca R. Lansoprazole versus omeprazole for duodenal ulcer healing and prevention of relapse: A randomized, multicenter, double-masked trial // *Clin. Therapeut.*— 1999.— Vol. 21, N 8.— P. 1321—1332.
16. Dover F., Ipek S. Malignancy risk of gastric ulcers: could it be higher than the expected values? // *Hepatogastroenterology*.— 2003.— Vol. 50, suppl. 2.— P. cccxii-cccxiv.
17. Ekstrom P., Carling L. et al. Lansoprazole versus omeprazole in active duodenal ulcer. A double-blind, randomized, comparative study // *Scand. J. Gastroenterology*.— 1995.— Vol. 30, N 3.— P. 210—215.
18. Fanti L., Ieri R. et al. Long-term follow-up and serologic assessment after triple therapy with omeprazole or lansoprazole of Helicobacter-associated duodenal ulcer // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 32, N 1.— P. 45—48.
19. Florent C., Audigier J.C. et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of gastric ulcer: A multicentre study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1994.— Vol. 6, N 12.— P. 1135—1139.
20. Ford A.C., Delaney B.C., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2006.— Apr. 19.— (2).— CD003840.
21. Hermansson M., Ekedahl A., Ranstam J., Zilling T. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974—2002 // *BMC. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 20.— P. 9—25
22. Higham J., Kang J.Y., Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects // *Gut*.— 2002.— Vol. 50, N 4.— P. 460—464.
23. Hsu P.I., Lai K.H. et al. A prospective randomized trial of esomeprazole versus pantoprazole-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100, N 11.— P. 2387—2392.
24. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. / В кн: IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum, 1994.— Vol. 61.— 270 p.
25. Ji S., H.S. Kim. et al. Comparison of the efficacy of rabeprazole 10 mg and omeprazole 20 mg for the healing rapidity of peptic ulcer diseases // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 21, N 9.— P. 1381—1387
26. Kawakami Y., Akahane T. et al. In vitro activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against

- recent clinical isolates of *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 2000.— Vol. 44.— P. 458—461.
27. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2009.— Vol. 65 (1).— P. 19—31.
28. Lanza F.L., Chan K.L., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 104.— P. 728 — 738.
29. McDonagh M.S., Carson S., Thakurta S. Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors: Final Report Update 5 [Электронный ресурс] // Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 May.— 425s.— Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47260/pdf/TOC.pdf>
30. Muller P. , Simon B. et al. Dose-range finding study with the proton pump inhibitor pantoprazole in acute duodenal ulcer patients // *Z. Gastroenterol.*— 1992.— Vol. 30, N 11.— S. 771—775.
31. Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients // *Med. Hypotheses.*— 2011 Jun 29. [Epub ahead of print].
32. North of England Dyspepsia Guideline Development Group. Dyspepsia: Managing Dyspepsia in Adults in Primary Care / Centre for Health Services Research, Report No. 112.— Newcastle UK: University of Newcastle, 2004.— P. 228.
33. Oderda G., Rapa A. et al. Measurement of postprandial changes in urine acid output to detect changes of gastric acid secretion after proton pump inhibitors in children // *Dig. Dis. Sci.*— 2002.— Vol. 47, N 8.— P. 1843—1849.
34. Rostom A., Dube C. et al. Prevention of NSAID-induced gas-troduodenal ulcers. Issue 6 — 2011 [Internet] // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2011.— (4): CD002296.— Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651902.cd002296>
35. Sachs G., Shin J.M. et al. The gastric H,K ATPase as a drug target: past, present, and future // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 41, suppl. 2.— P. 226—242.
36. Shanks A.M., El-Omar E.M. *Helicobacter pylori* infection, host genetics and gastric cancer // *J. Dig. Dis.*— 2009.— Vol. 10, N 3.— P. 157—164.
37. Spinzi G.C., Bierti L. et al. Comparison of omeprazole and lansoprazole in short-term triple therapy for *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1998.— Vol. 12, N 5.— P. 433—438.
38. Subei I.M., Cardona H.J., Bachelet E. et al. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in *Helicobacter pylori*-positive patients / I.M. Subei // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— Vol. 52, N 6.— P. 1505—1512.
39. Targownik L.E., Metge C., Leung S. Comparing resource utilization and gastrointestinal outcomes in patients treated with either standard-dose or high-dose proton pump inhibitors: a matched cohort study // *Dig. Dis. Sci.*— 2008.— Vol. 53, N 6.— P. 1519—1526.
40. Todd J.A., Richards C.J., Dixon A., Robinson R.J. Gastric ulcer and malignancy — Is there a need for follow-up endoscopy? // *Alim. Pharmacol. Therap.*— 2004.— Vol. 19, N 9.

41. Tulassay Z., Kryszewski A., Dite P. et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2001.— Vol. 13, N 12.— P. 1457—1465.
42. Ubukata H., Nagata H. et al. Why is the coexistence of gastric cancer and duodenal ulcer rare? Examination of factors related to both gastric cancer and duodenal ulcer // *Gastric Cancer.*— 2011.— Vol. 14, N 1.— P. 4—12.
43. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P., Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Alim. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 6, N 6.— S.1149—1156.
44. Walan A., Bader J.P. et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer // *N. Eng. J. Med.*— 1989.— Vol. 320 (2).— P. 69—75.
45. Wu C.Y., Kuo K.N. et al. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease // *Gastroenterology.*— 2009.— Vol. 137.— P. 1641—1648.
46. Yeomans N.D., Tulassay Z. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group // *N. Eng. J. Med.*— 1998.— Vol. 338, N 11.— P. 719—726.
47. Zhang Zhan, Liu Z.Q. et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori* // *World J. Gastroenterol.*— 2010, March 14.— Vol. 16, N 10.— P. 1279—1284.

В.М. Чернобровый, С.Г. Мелашенко

Применение ингибиторов протонной помпы для лечения и предупреждения пептических язв

Стандартные дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) (20 мг омепразола, эзомепразола, рабепразола, 30 мг лансопразола или 40 мг пантопразола) являются весьма эффективными в большинстве клинических случаев пептических язв. Показания к назначению высокой (двойной) дозы ИПП следующие: а) эрадикация *Helicobacter pylori*; б) низкая чувствительность к ИПП, определенная при помощи интрагастрального рН-мониторинга; в) пациенты, которые изначально не реагировали на ИПП в стандартной дозе; г) высокий риск развития осложненной язвы вследствие приема НПВП. Эти критерии основываются на лучших клинических доказательствах, существующих в настоящее время.

V.M. Chernobrovyi, S.G. Melashchenko

The use of proton pump inhibitors

in the treatment and prevention of peptic ulcer

The standard doses of proton pump inhibitors (PPIs) (20 mg of omeprazole, rabeprazole; esomeprazole; 30 mg of lansoprazole; or 40 mg of pantoprazole) are highly effective in the most clinical cases of peptic ulcer disease. There are several proven indications for the use of double-dose PPI: a) for *Helicobacter pylori* eradication; b) for patients with low sensitivity to PPIs established by means of intragastric pH-monitoring; c) in patients who do not initially respond to standart PPI therapy; d) in patients with high risk of complicated ulcer due to prescribed NSAID. These criteria were based on the best clinical evidence currently available.

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