



Л. В. Журавлева, Ю. А. Шеховцова
Харьковский национальный медицинский
университет

Применение ингибиторов протонной помпы в широкой клинической практике: преимущества и недостатки

Изложены современные взгляды на использование ингибиторов протонной помпы в клинической практике с учетом возраста пациентов, длительности терапии, наличия коморбидных заболеваний. Проанализированы данные литературы и рандомизированных контролируемых исследований относительно эффективности применения этих средств в разных клинических ситуациях и возможных нежелательных проявлений. Поскольку ингибиторы протонной помпы назначают разным группам пациентов, отмечена необходимость определения индивидуального риска возникновения побочного действия.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, кислотозависимые заболевания, лечение коморбидной патологии.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые используют в лечении кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), относятся к наиболее часто назначаемым препаратам в мире. Их популярность объясняется высокой эффективностью для подавления желудочной секреции соляной кислоты, селективностью действия и низкой частотой побочных эффектов. Внедрение ИПП в клиническую практику радикальным образом изменило подход к лечению КЗЗ.

Механизм действия ИПП основан на ингибировании активности фермента водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (H^+/K^+ -АТФазы), известной также как протонная помпа. Эти ферменты находятся в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. H^+/K^+ -АТФаза принимает участие в секреции хлористоводородной (соляной) кислоты (HCl): гидролизует АТФ и способствует обмену ионов H^+ из цитоплазмы на ионы K^+ в секреторных каналцах, в результате этого осуществляется секреция HCl в просвет желудка.

ИПП относятся к бензимидазоловым соединениям. Их назначают в форме пролекарств. Все ИПП демонстрируют высокую степень активации в кислой среде. После пассажа через печень они попадают в париетальные клетки желудка,

активирующиеся во время еды, где подвергаются протонированию с последующей конверсией в сульфенамид — активную форму препарата. Путем ковалентного связывания с SH-группами цистеиновых остатков H^+/K^+ -АТФазы сульфенамид ингибирует активность протонной помпы и, следовательно, транспорт ионов водорода в просвет желудка.

ИПП широко используют в лечении КЗЗ, в том числе для уменьшения симптомов и заживления эрозивного эзофагита, а также для лечения осложнений и профилактики рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, эрадикации *Helicobacter pylori*, при функциональной диспепсии, для профилактики и лечения повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), при синдроме Золлингера — Эллисона и системном мастоцитозе. ИПП также применяют при других клинических состояниях, например, в фармако-терапии неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, для профилактики аспирационной пневмонии, а в отделениях интенсивной терапии — для предупреждения стресс-индуцированного повреждения слизистой оболочки у тяжелобольных.

Первым ИПП и прототипом для других ИПП является омепразол, доступный на фармацевтическом рынке с 1989 г. Позднее в клиническую практику были успешно внедрены другие ИПП, в частности лансопразол, рабепразол и пантопразол. Все упомянутые ИПП являются рацемическими смесями энантиомеров, то есть оптических право- и левовращающих изомеров. В 2001 г. на фармацевтическом рынке появился эзомеразол — первый ИПП в форме оптического изомера (левовращающий (S)-изомер омепразола). Новейшим препаратом этого класса, доступным для антисекреторной терапии с 2009 г. в США и с 2015 г. в Европе, является декслансопразол — правовращающий (R)-изомер лансопразола [5].

Репутация высокоэффективных и практически безопасных препаратов способствовала значительному увеличению назначений ИПП, но их широкое и порой нерациональное применение, в том числе у лиц пожилого возраста с большим количеством сопутствующих заболеваний, привело к повышению частоты нежелательных побочных эффектов [3, 23].

Полипрагмазия — зачастую вынужденное решение при лечении полиморбидных пациентов. При этом возникает необходимость оценить потенциальный риск взаимодействия препаратов. ИПП отличаются по профилю и выраженности межлекарственных взаимодействий из-за отличий в степени подавления переносчиков (транспортёров) лекарств и особенностей метаболизма.

Одним из препарат-специфических побочных эффектов является взаимодействие ИПП с аденозин-трифосфатзависимым эффлюксным транспортным Р-гликопротеином — продуктом гена *ABCB1* (*MDR1*). Р-гликопротеин обладает способностью уменьшать внутриклеточное накопление и цитотоксичность структурно и функционально отличающихся препаратов. Его функция — энергозависимый транспорт (эффлюкс) за пределы клетки и уменьшение внутриклеточной концентрации большого количества ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов. Субстратами, влияющими на активность Р-гликопротеиновой транспортной системы, являются дигоксин, циметидин, такролимус, нифедипин, кетоконазол и amitриптилин. ИПП в разной степени подавляют эту транспортную систему, повышая концентрацию препаратов в крови. В эксперименте было показано, что 50% ингибирование Р-гликопротеин-опосредованного эффлюкса дигоксина достигается при разных концентрациях ИПП (17,7 мкмоль/л — для омепразола, 17,9 мкмоль/л — для пантопразола и 62,8 мкмоль/л — для лансопразола) [7].

Все ИПП в разной степени подвергаются биотрансформации в печени, что повышает их гидрофильность и тем самым способствует выведению из организма. Окислительный метаболизм ИПП происходит с участием субстрат-специфичных изоферментов 2 и 3 системы цитохрома P450. При метаболизме с участием изоформы CYP2C19 образуются гидрокси- и деметилированные метаболиты, а через окисление CYP3A4 — сульфон. Максимальной аффинностью к CYP2C19 обладают омепразол (тестовый субстрат) и эзомеразол, что объясняет их высокий потенциал взаимодействия. При одновременном применении омепразола и эзомеразола с препаратами, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин, может увеличиться концентрация этих препаратов в плазме крови и, соответственно, потребоваться уменьшение их дозы [2, 3, 9]. Два ИПП — пантопразол и рабепразол обладают особенностями метаболизма, обеспечивающими наименьший риск взаимодействия с другими ксенобиотиками на уровне системы CYP450 [8, 12].

Сообщают о случаях острого интерстициального нефрита (ОИН) (отмечается в 60 случаях при среднем сроке приема ИПП 13 нед) и острого повреждения почек (ОПП), связанных с приемом ИПП [19]. Был сделан вывод о том, что ОИН является редким и трудно предсказуемым осложнением приема ИПП. Отсутствуют статистические значимые доказательства наличия взаимосвязи между этими событиями в связи с низкой частотой развития ОИН.

В исследованиях продемонстрировано повышение риска формирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов при применении ИПП, не связанное с предшествующим ОПП [16]. В работе В. Lazarus установлена связь приема ИПП с 50% повышением риска ХБП в когорте пациентов с нормальной начальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и 17% увеличением — в когорте больных на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) (снижение СКФ < 60 мл/мин на 1,73 м²). Однако исходно у пациентов, принимавших ИПП, чаще выявляли ожирение и гипертензию и они получали больший объем сопутствующей терапии, что, возможно, в дальнейшем повлияло на частоту осложнений со стороны почек [19].

В работе Y. Xie и соавт. проанализирован риск развития ХБП и ее прогрессирования до ХПН на фоне приема антисекреторных препаратов в течение 5 лет [21]. Установлено, что применение ИПП связано с более высоким, чем при на-

значении H_2 -блокаторов, риском развития ХБП и ее прогрессирования до стадии ХПН. И хотя длительность приема ИПП коррелировала с частотой почечных осложнений, выявлено значительное снижение их риска после 720 дней приема ИПП, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о повышении со временем защищенности пациентов от развития ХБП [21].

Имеется ряд работ, посвященных изучению частоты развития деменции при использовании ИПП. Возможный патофизиологический механизм воздействия этих препаратов — блокирование H^+ -АТФаз вакуолярного типа в лизосомах мозговых микроглиальных клеток, приводящее к уменьшению деградации β -амилоида — основного компонента амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера [10]. При изучении динамики данных нейропсихиатрического обследования внегоспитальных пациентов в возрасте старше 72 лет отмечена зависимость между приемом ИПП и увеличением риска развития деменции и Альцгеймер-ассоциированной деменции в среднем на 38 % в обоих случаях [7, 10].

Среди пациентов старше 75 лет [9, 10] выявлен значительный прирост (на 44 %) риска развития деменции у лиц, регулярно принимающих ИПП, и на 16 % — у тех, кто лишь периодически использовал эти препараты, по сравнению с не принимающими их лицами. Однако учитывая, что пациенты, которым назначали ИПП, были пожилого возраста с коморбидными заболеваниями, эффект, приписываемый ИПП, может быть связан с рядом других факторов.

Предположение об уменьшении антиагрегантного эффекта клопидогреля вследствие снижения скорости его метаболической активации при совместном применении с ИПП основано на общем механизме биотрансформации этих препаратов с участием изофермента CYP2C19 — одного из ферментов системы цитохрома P450. Согласно результатам опубликованного в 2010 г. международного рандомизированного исследования COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial), прием пациентами комбинированного препарата, содержащего ИПП и клопидогрель, не повышал частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелем (4,9 и 5,7 % соответственно), в том числе — инфаркта миокарда (ИМ) (1,2 и 1,5 %) [7]. Несмотря на применение двойной антитромбоцитарной терапии (все пациенты, участвовавшие в исследовании, получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–325 мг/сут), при приеме комбинированного препарата ИПП и клопидогреля наблюдали

значительное снижение риска гастроинтестинальных осложнений, включая кровотечения из верхних отделов ЖКТ [7].

Одной из причин повышения риска ИМ на фоне приема ИПП считают повышение резистентности сосудов вследствие непосредственной блокады сосудистой синтетазы оксида азота. Так, в одной из экспериментальных работ обнаружено снижение уровня оксида азота и эндотелийзависимой вазодилатации, вызванное влиянием ИПП на эндогенный ингибитор синтетазы оксида азота — ADMA [17], а у пациентов с ГЭРБ и исходно низким риском развития ИМ — повышение его частоты на 9–16 % после длительного постоянного приема ИПП (в среднем — в течение 4 лет) вне зависимости от использования клопидогреля. Однако по результатам исследования COGENT не выявлено повышение риска ИМ даже в группе пациентов с высокой предрасположенностью к развитию этой патологии на фоне приема ИПП.

Одним из основных патогенетических механизмов ИПП является гипохлоргидрия, которая может способствовать развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонком кишечнике. В некоторых работах выявлено более чем 20-кратное повышение относительного риска СИБР, как с наличием клиники, так и с бессимптомным течением [18]. Систематический обзор с последующим метаанализом, проведенный в 2013 г., позволил установить, что при использовании для диагностики СИБР аспиратов стенки тонкого кишечника относительный риск, связанный с приемом ИПП, повышался в 8 раз, тогда как дыхательные водородные тесты указывали лишь на его 2-кратное повышение [18].

В исследованиях типа случай — контроль выявлено примерно 3-кратное повышение относительного риска развития инфекций, вызванных *Salmonella* или *Campylobacter*, после применения ИПП [20, 21].

Связанная с нисходящим влиянием ИПП на биоценоз толстого кишечника инфекция, вызываемая *Clostridium difficile*, чаще развивается у пациентов с иммуносупрессией или после курсов антибактериальной терапии у лиц преклонного возраста. Имеются данные об увеличении количества штаммов этих бактерий в кале здоровых добровольцев через 4–8 нед приема высоких доз ИПП [24]. Ряд исследований показали увеличение приблизительно на 50 % относительного риска клостридиальной инфекции, ассоциированного с приемом ИПП [20, 21].

Кислотность желудочного сока имеет большое значение для всасывания микроэлементов

(кальция, железа, магния) и витаминов. Выводы, сделанные в ряде работ, подтверждают мнение о том, что полное подавление выработки соляной кислоты при назначении пациентам ИПП может препятствовать абсорбции кальция [16]. Однако это наблюдение не относится к водорастворимым солям кальция или к кальцию, содержащемуся в молоке или сыре. Показано, что в условиях ахлоргидрии мальабсорбция нерастворимого в воде кальция при употреблении одновременно со слегка подкисленной пищей может быть полностью обратима [2, 16].

Потенциальной ассоциации приема ИПП со снижением запасов железа в организме и развитием железодефицитных состояний посвящено несколько исследований. В одном из них не выявлено взаимосвязи этих нарушений с применением ИПП на протяжении 6 лет пациентами с синдромом Золлингера — Эллисона [16]. В другом исследовании прием ИПП на фоне наследственного гемохроматоза ассоциировался со значительным снижением абсорбции негемового железа при непродолжительном приеме препарата и потребности во флеботомии — при его длительном употреблении [16]. В нескольких обсервационных исследованиях зарегистрирована умеренная положительная ассоциация между приемом пациентами ИПП и развитием гипомагнемии [17].

Связь между длительным применением ИПП и дефицитом витамина B_{12} с 2–4-кратным увеличением риска возникновения витаминной недостаточности выявлена в большинстве исследований [13]. Короткие курсы ИПП практически не влияют на метаболизм витамина B_{12} в организме. Ранние результаты клинических наблюдений и метаанализов свидетельствовали о повышении риска анемии только при неблагоприятном преморбидном фоне: у пожилых пациентов с атрофическим гастритом, сочетанным с инфекцией *Helicobacter pylori* и аутоиммунным гастритом, после резекции желудка, при лечении высокими дозами ИПП больных с синдромом Золлингера — Эллисона [22]. Результаты последнего опубликованного крупного сравнительного ретроспективного исследования пациентов с верифицированной B_{12} -дефицитной анемией позволили сделать вывод о том, что применение антисекреторной терапии в течение двух лет и более достоверно дозозависимо ассоциировалось с повышением риска B_{12} -дефицита [13].

Подавляя образование в желудке соляной кислоты, ИПП могут вызывать компенсаторное повышение уровня сывороточного гастрина, который стимулирует рост некоторых типов эпи-

телиальных клеток (желудка, слизистой оболочки толстой кишки, поджелудочной железы). Само по себе назначение ИПП является не причиной, а маркером свойственного большинству КЗЗ повышенного риска злокачественных новообразований, что подтверждается 5-кратным повышением частоты рака желудка у пациентов с ГЭРБ и другими КЗЗ [25]. Проведенный систематический обзор не выявил достоверных данных о способности ИПП вызывать или ускорять прогрессирование атрофии слизистой тела желудка или кишечной метаплазии [1]. В исследованиях SOPRAN и LOTUS не обнаружено отличий между группами пациентов (рандомизированных в группы ИПП и антирефлюксной терапии) по частоте развития предраковых изменений или неоплазий желудка [12, 25].

Кратковременный прием ИПП весьма эффективен при лечении ГЭРБ, поскольку способен купировать воспаление дистального отдела пищевода, вызванное воздействием кислоты желудочного сока. При осложненной ГЭРБ длительная поддерживающая терапия с использованием ИПП оказалась более действенной, чем прием H_2 -блокаторов, для предотвращения рецидивов эзофагита (80 и 49 % соответственно) [11] и стриктур пищевода (46 и 30 % соответственно) [12]. Однако при неосложненной ГЭРБ необходимость длительного ежедневного приема ИПП является менее определенной [10, 12]. Двойное слепое рандомизированное исследование показало, что через 6 мес после достижения ремиссии неосложненной ГЭРБ под действием короткого курса ИПП продолжение приема этих препаратов «по требованию» было эффективным для контроля симптомов заболевания у 83 % пациентов по сравнению с 56 % среди получавших плацебо [11]. Данные РКИ подтверждают, что большинство пациентов с неосложненной ГЭРБ могут обходиться без длительных курсов ИПП или длительно продолжать прием ИПП «по требованию» [2, 4, 11].

ИПП-терапия не только высокоэффективна для купирования основных симптомов ГЭРБ и пищевода Барретта (ПБ), но и может оказывать химиопрофилактическое действие, поскольку известно, что симптоматический рефлюкс является фактором риска развития аденокарциномы пищевода (АКП) [3, 5, 11]. При отсутствии симптомов ГЭРБ у пациентов с ПБ ИПП назначают главным образом для снижения риска прогрессирования АКП [6, 11, 12].

Подавление выработки соляной кислоты под влиянием ИПП лежит в основе протективного действия этих препаратов на слизистую ЖКТ при приеме НПВП. О способности ИПП умень-

шать образование НПВП-ассоциированных язв и предотвращать связанные с ними кровотечения свидетельствуют многочисленные РКИ, продемонстрировавшие через 6–12 мес ИПП-терапии снижение на 10–15% (по сравнению с плацебо) абсолютного риска образования язв и частоты язвенных кровотечений у пациентов из группы высокого риска [14, 15].

В связи с высокой распространенностью длительного применения ИПП в клинической практике в 2017 г. Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) были сформулированы *практические рекомендации по применению ИПП*:

Рекомендация 1. Пациенты с ГЭРБ и кислото-зависимыми осложнениями должны принимать ИПП для быстрого заживления и длительного контроля симптомов заболевания.

Обоснование: ИПП высокоэффективны для лечения эзофагита и контроля симптомов ГЭРБ, поэтому предполагается, что эти преимущества превышают риски, связанные с приемом ИПП. Не выявлено доказательств «за» и «против» использования ИПП при отсутствии симптомов у пациентов с излеченным эзофагитом в период ремиссии или для приема ИПП более 12 мес.

Рекомендация 2. Пациенты с неосложненной ГЭРБ при получении эффекта от краткосрочного приема ИПП должны в дальнейшем пытаться снизить дозу или полностью прекратить прием препарата. Пациенты, которые не могут снизить дозу ИПП, перед переходом на пожизненный прием ИПП должны рассмотреть возможность проведения амбулаторного эзофагеального рН-импеданс-мониторинга с целью дифференцирования ГЭРБ и функционального синдрома. Чаще эта стратегия эффективна у пациентов с преобладанием атипичных симптомов или не имеющих явной предрасположенности к ГЭРБ.

Обоснование: краткосрочный прием ИПП высокоэффективен при неосложненной ГЭРБ. Большинство больных в последующем могут снизить дозу ИПП до менее одного раза в сутки. Если есть необходимость пожизненного приема ИПП, то рекомендуется обследование для подтверждения кислотозависимой патологии.

Рекомендация 3. Пациенты с ПБ при наличии симптомов ГЭРБ должны длительно принимать ИПП.

Обоснование: ИПП имеют явные преимущества для купирования симптомов и возможные преимущества для замедления прогрессирования ПБ.

Рекомендация 4. Пациенты с высоким риском язвенных кровотечений, связанных с приемом НПВП, должны постоянно использовать ИПП в течение всего периода приема НПВП.

Обоснование: ИПП высокоэффективны для предотвращения язвенных кровотечений у пациентов, принимающих НПВП. Это преимущество, вероятно, превышает риски, связанные с приемом ИПП.

Рекомендация 5. Дозы ИПП при длительном приеме препарата следует периодически пересматривать для назначения наименьшей дозы, эффективной для контроля заболевания.

Обоснование: пациенты, длительно принимающие ИПП, часто принимают их в дозах, превышающих необходимые для эффективного контроля заболевания.

Рекомендация 6. Пациенты, длительно принимающие ИПП, не должны рутинно использовать пробиотики для предотвращения инфекций.

Обоснование: нет доказательств «за» или «против» использования пробиотиков для предотвращения инфекций у пациентов, длительно принимающих ИПП.

Рекомендация 7. Пациенты, длительно принимающие ИПП, не должны рутинно увеличивать потребление кальция, витамина В₁₂ или магния выше рекомендованных суточных норм.

Обоснование: нет доказательств «за» или «против» использования витаминов и пищевых добавок выше рекомендованных суточных норм у лиц, длительно принимающих ИПП.

Рекомендация 8. Пациенты, длительно принимающие ИПП, не должны участвовать в рутинном скрининге или мониторинге минеральной плотности кости, сывороточного креатинина, магния и витамина В₁₂.

Обоснование: нет доказательств «за» или «против» проведения специального обследования у пациентов, длительно принимающих ИПП.

Рекомендация 9. Выбор конкретной лекарственной формы ИПП не должен зависеть от возможных потенциальных рисков.

Обоснование: нет убедительных доказательств зависимости риска при приеме ИПП от лекарственной формы этих препаратов.

Проанализировав исследования, посвященные рискам и преимуществам длительного приема ИПП, авторы рекомендаций AGA пришли к следующим выводам:

- несмотря на большое количество потенциальных побочных эффектов, ассоциируемых с терапией ИПП, качество доказательств, лежащих в основе этих ассоциаций, является низким и очень низким;
- абсолютное повышение риска для отдельных пациентов является умеренным, в особенности при однократном ежедневном приеме этих препаратов;

- длительный прием ИПП рекомендован пациентам со следующей патологией:
- осложненная форма ГЭРБ;
- ГЭРБ без осложнений при наличии объективных признаков повышения секреции соляной кислоты;
- ПБ с симптомами ГЭРБ;
- профилактика при высокой степени риска НПВП-ассоциированных кровотечений.

Таким образом ИПП относятся к одному из наиболее безопасных классов лекарственных средств. Опубликованные и официально зарегистрированные компетентными органами данные о побочных реакциях доступны практикующему врачу, что позволяет в каждом конкретном случае оценить пользу и риск для каждого пациента, исходя из необходимой ему дозы и продолжитель-

ности лечения. Персональный риск для конкретного больного представляется крайне малым.

Требуется взвешенный подход к назначению ИПП, как и любого другого лекарственного средства, особенно на длительное время (годы), в дозах больших, чем стандартные, обязательно с учетом возможной индивидуальной непереносимости препаратов. Однако объективно доказано на примере многих тысяч больных, что рутинное назначение ИПП в составе эрадикационной терапии *H. pylori* (14 дней) для заживления язв или эрозий, в том числе индуцированных приемом НПВП (14–56 дней), лечения функциональной диспепсии (14–28 дней) и даже для курсового (28–56 дней) и поддерживающего лечения ГЭРБ (6–12 мес и больше), отвечает требованиям не только эффективности, но и безопасности.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — Л. Ж.; сбор и обработка материала, написание текста — Ю. Ш.

Список литературы

1. Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W. et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Vol. (3). — CD011969.
2. Boghossian T.A., Rashid F.J., Welch V. et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults (protocol) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Vol. (11). — CD011969.
3. Bundeff A.W., Zaiken K. Impact of clinical pharmacists' recommendations on a proton pump inhibitor taper protocol in an ambulatory care practice // *J. Manag. Care Pharm.* — 2013. — Vol. 19 (4). — P. 325–333.
4. Canadian Institute for Health Information. Prescribed drug spending in Canada, 2013: a focus on public drug programs. — North York, ON, Canadian Institute for Health Information. — 2015. Available from: https://secure.cihi.ca/free_products/PrescribedDrugSpendinginCanada_2014_EN.pdf. Accessed 2017 Mar 21.
5. Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service. Evidence for PPI use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease. Ottawa, ON, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2007.
6. Chey W.D., Wong B.C., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102 (8). — P. 1808–25. Epub 2007 Jun 29.
7. Farrell B., Tsang C., Raman-Wilms L. et al. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified Delphi process // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10 (4). — e0122246 [PMC free article].
8. Fohl A.L., Regal R.E. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: not a breath of fresh air after all? // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 2 (3). — P. 17–26.
9. Heidelbaugh J.J., Goldberg K.L., Inadomi J.M. Overutilization of proton pump inhibitors. — P. a review of cost-effectiveness and risk // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104 (Suppl 10). — P. S27–32.
10. Heidelbaugh J.J., Kim A.H., Chang R., Walker P.C. Overutilization of proton pump inhibitors: what the clinician needs to know // *Ther. Adv. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 5 (4). — P. 219–232 [PMC free article].
11. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108 (3). — P. 308–328.
12. Kwok C.S., Yeong J.K., Loke Y.K. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication // *Bone.* — 2011. — Vol. 48 (4). — P. 768–76. Epub 2010 Dec 23.
13. Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency // *JAMA.* — 2013. — Vol. 310 (22). — P. 2435–2442.
14. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104 (3). — P. 728–738. Epub 2009 Feb 24.
15. Laine L., Jensen D.M. Management of patients with ulcer bleeding // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107 (3). — P. 345–360. Epub 2012 Feb 7.
16. Lødrup A.B., Reimer C., Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48 (5). — P. 515–522. Epub 2013 Jan 14.
17. Masclee G.M., Sturkenboom M.C., Kuipers E.J. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly // *Drugs Aging.* — 2014. — Vol. 31 (4). — P. 263–282.
18. Metz D.C., Pilmer B.L., Han C., Perez M.C. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106 (11). — P. 1953–1960. Epub 2011 Aug 16.
19. Naunton M., Peterson G.M., Bleasel M.D. Overuse of proton pump inhibitors // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2008. — Vol. 25 (5). — P. 333–340.
20. Niklasson A., Lindström L., Simrén M. et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105 (7). — P. 1531–1537. Epub 2010 Mar 23.
21. Pilotto A., Franceschi M., Vitale D. et al. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients:

- a multicenter study // Am. J. Gastroenterol.— 2008.— Vol. 103 (11).— P. 2816—2823.
22. Raghunath A.S., Hungin A.P., Mason J., Jackson W. Helicobacter pylori eradication in long-term proton pump inhibitor users in primary care: a randomized controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2007.— Vol. 25 (5).— P. 585—592.
 23. Top 100 drugs // Pharm Pract.— 2013 Mar. 4.— Available from: www.canadianhealthcarenetwork.ca/pharmacists/magazines/pharmacypractice/february-2013. Accessed 2017 Apr 10.
 24. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs).— Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration, 2013.
 25. Van der Velden A. W., de Wit N.J., Quarero A. O. et al. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial // Digestion.— 2010.— Vol. 81 (1).— P. 43—52. Epub 2009 Dec 22.

Л. В. Журавльова, Ю. О. Шеховцова

Харківський національний медичний університет

Використання інгібіторів протонної помпи у широкій клінічній практиці: переваги та недоліки

Викладено сучасні погляди на використання інгібіторів протонної помпи у клінічній практиці з урахуванням віку пацієнтів, тривалості терапії, наявності коморбідних захворювань. Проаналізовано дані літератури та рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності застосування цих засобів у різних клінічних ситуаціях і можливих небажаних виявів. Оскільки інгібітори протонної помпи призначають різним групам пацієнтів, наголошено на необхідності визначення індивідуального ризику виникнення побічної дії.

Ключові слова: інгібітори протонної помпи, кислото залежні захворювання, лікування коморбідної патології.

L. V. Zhuravlyova, Yu. O. Shekhovtsova

Kharkiv National Medical University

The use of proton pump inhibitors in the general clinical practice: advantages and disadvantages

The article presents modern views on the use of proton pump inhibitors in clinical practice with account of the patients' age, therapy duration and comorbidity. The analysis has been performed for the literature data and results of the randomized controlled trials of effectiveness of these medicinal products in various clinical situations and possible undesirable manifestations. Since the proton pump inhibitors administered to the different groups of patients, the need to determine the individual risk of side effects has been emphasized.

Key words: proton pump inhibitors, acid-dependent diseases, treatment of comorbid pathology.

Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3
E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 19 лютого 2018 р.