

## Применение ингибиторов протонной помпы в клинической практике

Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

Харьковский национальный медицинский университет

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), используемые в лечении кислотозависимых заболеваний (ККЗ), являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире. Их популярность объясняется высокой эффективностью в подавлении желудочной секреции соляной кислоты, селективностью действия и низкой частотой побочных эффектов. Внедрение ИПП в клиническую практику радикальным образом изменило подход к лечению ККЗ.

Механизм действия ИПП основан на ингибировании активности фермента водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФазы), известной также как протонная помпа и располагающейся в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФаза принимает участие в секреции хлористоводородной (соляной) кислоты (НСl) – гидролизует АТФ и обменивает ионы Н<sup>+</sup> из цитоплазмы на ионы К<sup>+</sup> в секреторных канальцах, в результате чего осуществляется секреция НСl в просвет желудка. ИПП являются бензимидазоловыми соединениями и назначаются 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 Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФазы сульфенамид ингибирует активность протонной помпы и, следовательно, транспорт ионов водорода в просвет желудка.

ИПП широко используются в лечении ККЗ, в том числе для уменьшения симптомов и заживления эрозивного эзофагита; в лечении осложнений и профилактике рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пептической язвы желудка и двенадцати-перстной кишки, эрадикации *Helicobacter pylori*; при функциональной диспепсии, в профилактике и лечении повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); при синдроме Золлингера-Эллисона и системном мастоцитозе. Помимо вышеуказанных показаний, ИПП также применяются при других клинических состояниях, например, в фармакотерапии неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, профилактике аспирационной пневмонии, в отделениях интенсивной терапии для профилактики стресс-индуцированного повреждения слизистой оболочки у тяжелобольных.

Первым ИПП и прототипом для других ИПП является омепразол, доступный на фармацевтическом рынке с 1989 г. В последующем в клиническую практику были успешно внедрены другие ИПП, включая лансопризол, рабепразол и пантопризол. Все вышеперечисленные ИПП являются рацемическими смесями энантиомеров, то есть оптических право- и левовращающих изомеров. В 2001 г. на фармрынок вышел эзомепразол – первый ИПП, произведенный в форме оптического изомера и представляющий собой левовращающий (S)-изомер омепразола. Новейшим препаратом этого класса, доступным для антисекреторной терапии с 2009 г. в США и с 2015 г. в Польше (второй стране в Европе после Швейцарии), является декслансопризол – правовращающий (R)-изомер лансопризола, маркируемый под брендом Дексилант [5].

Репутация высокоэффективных и практически безопасных препаратов привела к значительному увеличению числа назначений ИПП, в то же время их широкое и порой нерациональное применение, в том числе у лиц пожилого возраста с множественными сопутствующими заболеваниями, способствовало росту числа сообщений о развитии нежелательных побочных эффектов [3, 23].

Полипрагмазия является зачастую вынужденным решением при лечении полиморбидных пациентов. При этом возникает необходимость оценить потенциальный

риск взаимодействия препаратов. ИПП отличаются по профилю и выраженности межлекарственных взаимодействий из-за различий в степени подавления переносчиков (транспортеров) лекарств и особенностей метаболизма.

Одним из препарат-специфических побочных эффектов является взаимодействие ИПП с аденозин-трифосфатзависимым эффлюксным транспортным Р-гликопротеином — продуктом ABCB1 (MDR1) гена. Р-гликопротеин обладает способностью уменьшать внутриклеточное накопление и цитотоксичность структурно и функционально различных лекарств. Его функцией являются энергозависимый транспорт (эффлюкс) за пределы клетки и уменьшение внутриклеточной концентрации большого числа ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов. Субстратами, влияющими на активность Р-гликопротеиновой транспортной системы, являются дигоксин, циметидин, такролимус, нифедипин, кетоконазол и амитриптилин. 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 различных 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 различной степени подвергаются биотрансформации в печени, что повышает их гидрофильность и тем самым способствует выведению из организма. Окислительный метаболизм ИПП проходит с участием субстрат-специфичных изоферментов 2 и 3 семейства цитохрома P450. В ходе метаболизма с участием изоформы CYP2C19 образуются гидрокси- и деметилированные метаболиты, а через окисление CYP3A4 — сульфон. Максимальной аффинностью к CYP2C19 обладают омепразол (тестовый субстрат) и эзомепразол, что объясняет их высокий потенциал взаимодействия. При одновременном применении омепразола и эзомепразола 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].

При изучении потенциального риска осложнений со стороны почек при длительном приеме ИПП согласно данным литературы имеются отдельные сообщения о случаях острого интерстициального нефрита (ОИН) (отмечается в 60 случаях при среднем сроке приема ИПП 13 недель) 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 доказательства для установления взаимосвязи этих событий в связи с низкой частотой развития ОИН.

В исследованиях Freedberg и соавт. продемонстрировано повышение риска формирования у пациентов хронической болезни почек (ХБП) при применении ИПП, не связанное с предшествующим ОПП. В работе В. Lazarus [19] установлена связь приема ИПП с 50% повышением риска ХБП в когорте пациентов с нормальной начальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и 17% увеличением — в когорте на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) (снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Однако при этом было отмечено, что исходно у пациентов, принимавших ИПП, чаще выявлялись ожирение, гипертензия и они получали больший объем сопутствующей терапии [19], что, возможно, в дальнейшем повлияло на частоту развившихся осложнений со стороны почек.

В другой работе Y. Xie и соавт. с целью анализа риска развития ХБП и ее прогрессирования до ХПН на фоне приема антисекреторных препаратов в течение 5 лет [21], было установлено, что применение ИПП связано с более высоким, чем при назначении H<sub>2</sub>-блокаторов, риском развития ХБП и ее прогрессирования до стадии ХПН. И хотя длительность приема ИПП коррелировала с частотой почечных осложнений,

выявленное значительное снижение их риска после 720 дней приема ИПП-препаратов, 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 приписывают блокированию  $H^+$ -АТФаз вакуолярного типа в лизосомах мозговых микроглиальных клеток, приводящему к уменьшению деградации  $\beta$ -амилоида — основного составляющего амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера [10]. При изучении динамики данных нейропсихиатрического обследования внегоспитальных пациентов в возрасте старше 72 лет отмечалась зависимость факта приема ИПП и увеличения риска развития деменции и Альцгеймер-ассоциированной деменции, в среднем на 38% в обоих случаях [7, 10].

По данным Gomm и соавт., среди пациентов старше 75 лет [9, 10] отмечается значительный прирост риска развития деменции у лиц, регулярно принимающих ИПП (на 44%), и на 16 % — у тех, кто лишь периодически использовал эти препараты, по сравнению с не принимающими их лицами. Однако учитывая что пациенты, которым назначались ИПП были пожилого возраста с различными коморбидными заболеваниями, вероятный 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 P-450. 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 в сравнении с клопидогрелем (4,9 vs 5,7 % соответственно), в том числе — инфаркта миокарда (ИМ) (1,2 vs 1,5 %) [7]. Следует отметить, что, несмотря на применение двойной антитромбоцитарной терапии (все пациенты, участвовавшие в исследовании, получали аспирин в дозе 75–325 мг/сут), при приеме комбинированного препарата ИПП + клопидогрель наблюдалось значительное снижение риска гастроинтестинальных осложнений, включая кровотечения из верхних отделов ЖКТ [7].

Ряд авторов описывает предполагаемые причины повышения риска ИМ на фоне приема ИПП, в том числе 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 выявлено повышение его частоты на 9–16 % после длительного постоянного приема ИПП (в среднем в течение 4 лет) вне зависимости от использования клопидогреля. Однако имеются и противоположные данные, по итогам исследования COGENT, свидетельствующие об отсутствии повышения риска ИМ даже в группе пациентов с высокой предрасположенностью к развитию этой патологии на фоне приема ИПП.

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

В исследованиях «случай — контроль» выявлено примерно трехкратное 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, вместе с тем имеются свидетельства увеличения количества штаммов этих бактерий в кале здоровых добровольцев после 4–8 недель 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 ряда работ, упоминаемых Freedberg и соавт., подтверждают мнение о том, что полное подавление выработки соляной кислоты при назначении пациентам ИПП может препятствовать абсорбции кальция [16], впрочем, это наблюдение не относится к водорастворимым солям кальция или к кальцию, содержащемуся в молоке или сыре. Было 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 железodefицитных 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 прием ИПП на фоне наследственного гемохроматоза ассоциировался со значительным снижением абсорбции негемового железа при непродолжительном приеме препарата и с не менее значительным уменьшением потребности во флеботомии при его длительном употреблении [16]. В нескольких обсервационных исследованиях зарегистрирована умеренная положительная ассоциация между приемом пациентами ИПП и развитием гипомagneмии [17].

Связь между длительным применением ИПП и дефицитом витамина В12 с 2–4-кратным увеличением риска возникновения витаминной недостаточности выявлена в большинстве исследований [13]. Короткие курсы ИПП практически не влияют на метаболизм витамина В12 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 *Helicobacter pylori*-ассоциированным 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 В12-дефицитной анемией позволили сделать вывод о том, что применение антисекреторной терапии в течение двух и более лет достоверно дозозависимо ассоциировалось с повышением риска В12-дефицита [13].

Подавляя образование в желудке соляной кислоты, ИПП могут вызывать компенсаторное повышение уровня сывроточного гастрина, который стимулирует рост некоторых типов эпителиальных клеток (желудка, слизистой оболочки толстой кишки, поджелудочной железы). А 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 подтверждений способности ИПП вызывать или ускорять прогрессирование атрофии слизистой тела желудка или кишечной метаплазии [1]. В исследованиях SOPRAN и LOTUS не обнаружено различий между группами пациентов (рандомизированных в группы ИПП и антирефлюксной терапии) по развитию предраковых изменений или неоплазий желудка [12, 25].

Кратковременный прием ИППИ 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 ИППИ оказалась более действенной, чем прием H<sub>2</sub>-блокаторов, для предотвращения рецидивов эзофагита (80 и 49 % соответственно) [11] и стриктур пищевода (46 и 30 % соответственно) [12], однако, как указывают авторы, при неосложненной ГЭРБ необходимость длительного ежедневного приема ИППИ является менее определенной [10, 12]. Двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное Lind и соавт., показало, что через шесть месяцев после достижения ремиссии неосложненной ГЭРБ под действием короткого курса ИППИ продолжение приема этих препаратов «по требованию» было эффективным для контроля симптомов заболевания у 83 % пациентов по сравнению с 56 % среди получавших плацебо [11]. Это и ряд других РКИ, как суммируют Freedberg и соавт., подтверждают, что большинство пациентов с неосложненной ГЭРБ могут обходиться без длительных курсов ИППИ или длительно продолжать прием ИППИ «по требованию» [2, 4, 11].

ИППИ-терапия, по утверждению авторов обзора, 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 ИППИ назначают главным образом для снижения риска прогрессирования АКП [6, 11, 12].

Подавление выработки соляной кислоты под влиянием ИППИ лежит в основе протективного действия этих препаратов на слизистую ЖКТ при приеме НПВП. О способности ИППИ уменьшать образование НПВП-ассоциированных язв и предотвращать связанные с ними кровотечения свидетельствуют многочисленные РКИ, продемонстрировавшие после 6–12 месяцев ИППИ-терапии снижение на 10–15 % (в сравнении 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 ИППИ в клинической практике в 2017 году Американской гастроэнтерологической ассоциацией были сформулированы рекомендации по применению ИППИ:

**Практическая рекомендация 1.** Пациенты в ГЭРБ и кислотозависимыми осложнениями должны принимать ИППИ для быстрого заживления и длительного контроля симптомов заболевания.

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

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

*Обоснование:* краткосрочный прием ИППИ высокоэффективен при неосложненной ГЭРБ и большинство больных в последующем могут снизить дозу ИППИ до менее одного раза в день. Если есть необходимость пожизненного приема ИППИ, рекомендуется обследование для подтверждения кислотозависимой патологии.

**Практическая рекомендация 3.** Пациенты с пищеводом Барретта при наличии симптомов ГЭРБ должны длительно принимать ИПП.

*Обоснование: ИПП имеют явные преимущества для купирования симптомов и возможные преимущества для замедления прогрессирования пищевода Барретта.*

**Практическая рекомендация 4.** Пациенты с высоким риском язвенных кровотечений, связанных с приемом НПВП, должны постоянно использовать ИПП в течении всего периода приема НПВП.

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

**Практическая рекомендация 5.** Дозы ИПП при длительном приеме препарата должны периодически пересматриваться с целью назначения наименьшей дозы, эффективной для контроля заболевания.

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

**Практическая 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.*

**Практическая 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.*

**Практическая 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.*

**Практическая 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 приходят 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.

В завершение следует отметить, что ИПП относятся к одному из наиболее безопасных классов лекарственных средств. Опубликованные и официально зарегистрированные компетентными органами данные по побочным реакциям доступны практикующему врачу, что позволяет в каждом конкретном случае оценить пользу и риск для каждого пациента, исходя из необходимой ему дозы и

продолжительности лечения. Персональный риск для конкретного больного представляется крайне малой величиной.

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. Вместе с тем 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 нестероидных противовоспалительных средств (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 не только требованиям эффективности, но и безопасности.

#### Список используемой литературы:

1. Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W., Welch V., Moayyedi P., Rojas-Fernandez C., et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;(3):CD011969. [PubMed]
2. Boghossian T.A., Rashid F.J., Welch V., Rojas-Fernandez C., Moayyedi P., Pottie K., et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults (protocol). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;(11):CD011969. [PubMed]
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;19(4):325–33. [PubMed]
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](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;102(8):1808–25. Epub 2007 Jun 29. [PubMed]
7. Farrell B., Tsang C., Raman-Wilms L., Irving H., Conklin J., Pottie K. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified Delphi process. *PLoS One.* 2015; 10(4):e0122246. [PMC free article] [PubMed]
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;2(3):17–26. [PMC free article] [PubMed]
9. Heidelbaugh J.J., Goldberg K.L., Inadomi J.M. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104 (Suppl 10):S27–32. [PubMed]
10. Heidelbaugh J.J., Kim A.H., Chang R., Walker P.C. Overutilization of proton pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012; 5(4):219–32. [PMC free article] [PubMed]
11. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(3):308–28. Epub 2013 Feb 19. Erratum in: *Am J Gastroenterol* 2013; 108(10):1672. [PubMed]
12. Kwok C.S., Yeong J.K., Loke Y.K. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone.* 2011;48(4):768–76. Epub 2010 Dec 23. [PubMed]
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;310(22):2435–42. [PubMed]
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; 104(3):728–38. Epub 2009 Feb 24. [PubMed]
15. Laine L., Jensen D.M. Management of patients with ulcer bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(3):345–60. Epub 2012 Feb 7. [PubMed]
16. Lødrup A.B., Reimer C., Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013;48(5):515–22. Epub 2013 Jan 14. [PubMed]
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;31(4):263–82. [PubMed]
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;106(11):1953–60. Epub 2011 Aug 16. [PMC free article] [PubMed]
19. Naunton M., Peterson G.M., Bleasel M.D. Overuse of proton pump inhibitors. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2008; 25(5):333–40. [PubMed]

20. Niklasson A., Lindström L., Simrén M., Lindberg G., Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(7):1531–7. Epub 2010 Mar 23. [[PubMed](#)]
21. Pilotto A., Franceschi M., Vitale D., Zaninelli A., Di Mario F., Seripa D. et al. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103(11):2816–23.
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;25(5):585–92. [[PubMed](#)]
23. Top 100 drugs. *Pharm Pract.* 2013 Mar. 4; Available from: [www.canadianhealthcarenetwork.ca/pharmacists/magazines/pharmacypractice/february-2013](http://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., Quartero A.O., Grobbee D.E., Numans M.E. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion.* 2010;81(1):43–52. Epub 2009 Dec 22. [[PubMed](#)]

Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

### **Використання інгібіторів протонної помпи у клінічній практиці**

У статті викладено сучасні погляди на використання інгібіторів протонної помпи у клінічній практиці, з урахуванням можливих побічних ефектів та тривалості терапії.

L.V. Zhuravlyova, Y.O. Shekhovtsova

### **Use of proton pump inhibitors in clinical practice**

The article presents modern views on the use of proton pump inhibitors in clinical practice, taking into account possible side effects and duration of therapy.