

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616-001.17-08-06-084

Д. О. Вагнер¹, В. Г. Вербицкий¹, И. В. Шлык², Ал. А. Курыгин³

НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ У ПОСТРАДАВШИХ С ОБШИРНЫМИ ОЖОГАМИ

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе» (дир. — проф. В. Е. Парфенов); ² ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ (ректор — академик РАН С. Ф. Багненко); ³ кафедра факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова (зав. — академик РАН Н. А. Майстренко), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: антисекреторная терапия, ингибиторы протонной помпы, H_2 -блокаторы, негативные последствия

Острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) являются частыми осложнениями ожогов II–IIIа, б–IV степени свыше 20% поверхности тела [5, 9]. Данные поражения были впервые описаны Т. Curling в 1842 г., в связи с чем их принято называть язвами Курлинга. Основным механизмом развития острых язв в период ожогового шока и ближайшие несколько суток после выхода из него является индуцированное термической травмой увеличение продукции кортизола [11], что стимулирует выработку гистамина, приводящего к резкому повышению кислой желудочной секреции. В дальнейшем на фоне системного воспалительного ответа и токсемии нарушается микроциркуляция в слизистой оболочке желудка и ДПК, при этом продукция факторов кислотно-пептической агрессии остается повышенной, а эффективность факторов защиты слизистой оболочки существенно снижается.

Пострадавшие с тяжелой термической травмой, несмотря на адекватную анестезиологическую защиту, длительное время подвергаются воздействию стрессорных факторов (травматичные перевязки, многократные некрэктомии, этапное восстановление кожного покрова), которые увеличивают риск образования острых гастродуоденальных язв. Кислотопродуцирующая функция желудка у таких пациентов остается повышенной не только в течение ожогового шока, но и в период токсемии и первые 2 нед септикотоксемии, что подтверждено данными рН-метрии [6].

Следовательно, патогенетический подход к профилактике острых гастродуоденальных язв у обожженных должен быть направлен на подавление факторов агрессии (анти-

секреторная терапия) и стимуляцию защитных факторов (улучшение микроциркуляции) в период ожогового шока, токсемии и септикотоксемии.

На сегодняшний день основными группами препаратов, рекомендованных для проведения антисекреторной терапии у пострадавших с обширными ожогами, остаются блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 -блокаторы) и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [1, 3]. Частота использования H_2 -блокаторов с каждым годом снижается за счет постепенного перехода к терапии ИПП. Так, за последние 10 лет частота применения ИПП с целью проведения профилактической антисекреторной терапии (ПАТ) возросла с 3 [20] до 40–60% [34, 42].

С внедрением в широкую практику протоколов и рекомендаций по профилактике «стрессорных» гастродуоденальных язв у пострадавших в критических состояниях отмечена тенденция к чрезмерному назначению антисекреторных препаратов пациентам, которым они не показаны [24, 34, 44]. Если рассматривать обширные ожоги как один из вариантов критического состояния, то логично предположить, что данный вывод справедлив и для пострадавших с тяжелой термической травмой. Помимо существенных экономических затрат, излишнее использование ПАТ вызывает ряд негативных последствий, связанных с побочными эффектами и особенностями фармакокинетики антисекреторных препаратов [43]. Однако в доступных литературных источниках (eLIBRARY, PubMed, Scopus) нам не удалось найти исследований, посвященных изучению этих явлений у пострадавших с обширными ожогами. Это послужило поводом для проведения обзора литературы, целью которого было изучение вероятности развития негативных последствий антисекреторной терапии у тяжелообожженных.

Сведения об авторах:

Вагнер Денис Олегович (e-mail: 77wagner77@mail.ru), Вербицкий Владимир Георгиевич (e-mail: verbitsky1961@mail.ru), ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3;

Шлык Ирина Владимировна (e-mail: irina_shlyk@mail.ru), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

Курыгин Александр Анатольевич (e-mail: kurygin@gmail.com), кафедра факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

Пневмония. Одним из наиболее изученных побочных эффектов ПАТ является повышение частоты развития внутрибольничной пневмонии. Соляная кислота является основным неспецифическим механизмом защиты желудка от патогенной микрофлоры. При увеличении pH на фоне проведения антисекреторной терапии развивается колонизация желудка кишечной флорой, а в результате рефлюкса, обусловленного длительным горизонтальным положением и гиподинамией, происходит обсеменение ротоглотки с последующим инфицированием дыхательных путей и развитием пневмонии. Так, по данным самого крупного мета-анализа, объединившего результаты исследований в период с 1985 по 2009 г., антисекреторная терапия H_2 -блокаторами незначительно повышает риск развития нозокомиальной пневмонии: отношение шансов составило 1,22 при 95% интервале, равном 1,01–1,48 [22]. Аналогичные данные получены о влиянии терапии ИПП на риск развития пневмонии: отношение шансов равно 1,3 при 95% доверительном интервале 1,1–1,4 [24]. При сравнении риска развития пневмонии среди пациентов, получавших ИПП или блокаторы H_2 -рецепторов, отношение шансов составило 1,05 при 95% доверительном интервале 0,69–1,62. Это свидетельствует о том, что выбор группы антисекреторных препаратов не оказывает существенного влияния на частоту данного побочного эффекта [18, 46].

Таким образом, несмотря на гетерогенность результатов отдельных исследований, большие объемы выборки подтверждают незначительное повышение риска развития внутрибольничной пневмонии независимо от выбора группы антисекреторных препаратов [12, 42].

Синдром «избыточного бактериального роста» (дисбактериоз). Снижение желудочной секреции на фоне ПАТ и парез верхних отделов пищеварительного тракта, характерный для ожогового шока, способствуют развитию дисбаланса кишечной микрофлоры. В результате этого может возрастать колонизация проксимальной части тонкой кишки как аэробной, так и анаэробной эндогенной флорой [19]. В случае гиперколонизации аэробной флорой развиваются избыточная ферментация и воспаление в тонкой кишке, что составляет суть синдрома «избыточного бактериального роста». Клинические проявления дисбактериоза неспецифичны: чувство дискомфорта и тяжести в животе, ноющие боли, метеоризм, избыточное отхождение газов [39, 41]. Учитывая тяжесть состояния пострадавших и превалирование клинической картины ожоговой болезни, данные симптомы не дают возможности распознать дисбактериоз. Достоверным диагностическим критерием является увеличение числа колониеобразующих единиц в аспирате из проксимальной части тонкой кишки свыше 10^5 /мл [39]. По результатам немногочисленных исследований, единого мнения о влиянии антисекреторной терапии на развитие синдрома «избыточного бактериального роста» не существует [33]. Судя по данным доступных нам публикаций, частота развития дисбактериоза у пациентов, в течение длительного времени получавших антисекреторные препараты, достигает 26–50% [19, 31, 41]. При этом, среди пациентов контрольной группы, не получавших антисекреторные препараты, аналогичный показатель составляет не более 6% [19, 41]. По данным мета-анализа, проведенного в 2013 г. W.K.Lo и W.W.Chan [39], терапия ИПП умеренно повышает риск развития синдрома «избыточного бактериального роста»: отношение шансов равно 2,28 при 95% доверительном интервале 1,24–4,21.

Диарея. В случае колонизации тонкой кишки эндогенной анаэробной микрофлорой основным возбудителем являет-

ся *Clostridium difficile*, что в современных литературных источниках расценивается как *Clostridium*-ассоциированная диарея. К диагностическим критериям клостридиальной диареи относятся трехкратный (и более) жидкий стул в течение 1 сут в сочетании с лабораторно подтвержденным наличием токсинов в плазме крови либо верифицированным при фиброколоноскопии псевдомембранозным колитом [16, 21, 38]. Большинство авторов подтверждают увеличение риска развития клостридиальной инфекции на фоне длительной терапии ИПП в 2–3 раза [12, 16, 21, 44, 48]. При этом, назначение H_2 -блокаторов повышает риск диареи только в 1,5 раза [44] или вообще не влияет на её развитие [16, 21, 37, 48]. Роль терапии ингибиторами протонной помпы и блокаторами H_2 -рецепторов в развитии других условно анаэробных кишечных инфекций, вызванных *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и т.д. (неклостридиальная диарея), еще более значима: отношение шансов от 2,55 до 3,33 при 95% доверительном интервале больше единицы [37, 40, 43, 44]. Таким образом, риск развития неклостридиальной диареи возрастает независимо от группы препаратов, выбранных для проведения ПАТ, а риск клостридиальной диареи увеличивается только при применении ИПП.

Тромбоцитопения. Длительная терапия H_2 -блокаторами в редких случаях (менее 1%) может вызывать снижение уровня тромбоцитов на 75–80% от исходного значения [17, 48]. Однако, учитывая выраженную коагулопатию потребления и анемию, характеризующие период септикотоксемии, данное осложнение может носить жизнеугрожающий характер. В случаях развития клинически значимой тромбоцитопении у всех пациентов обнаруживаются антитромбоцитарные аутоантитела (IgG) в высоком титре, что подтверждает аутоиммунный генез тромбоцитопении [27]. В большинстве таких наблюдений уровень тромбоцитов возвращается к исходному не более чем за 72 ч после отмены H_2 -блокаторов [17].

Синдром «рикошета». Увеличение кислотности и объема желудочной секреции после отмены антисекреторной терапии выше уровня, который был до начала лечения, получило название синдрома «рикошета». Его патогенез обусловлен компенсаторным увеличением популяции энтерохромаффинных клеток в слизистой оболочке желудка, продуцирующих гастрин [25, 28, 29]. Гипергастринемия, развивающаяся после отмены ПАТ, приводит к резкому повышению кислой желудочной секреции, что может спровоцировать возникновение острых язв вскоре после окончания курса антисекреторной терапии [26]. Синдром «рикошета» после отмены H_2 -блокаторов развивается в 70–80% случаев при проведении антисекреторной терапии в течение 2–4 нед и длится не более 1 нед [25, 26]. Синдром «рикошета» после курса ИПП развивается при непрерывной терапии в течение 6–8 нед, менее выражен, но более продолжителен (до 8–10 дней), чем после отмены H_2 -блокаторов [28]. Таким образом, вероятность развития язвенного кровотечения, спровоцированного отменой антисекреторных препаратов, выше при использовании H_2 -блокаторов, чем при применении ИПП [48].

Синдром «усталости» рецепторов. Снижение антисекреторной активности является клинически значимой особенностью фармакокинетики H_2 -блокаторов и известно как синдром «усталости» рецепторов. Проявления данного синдрома характерны для всех препаратов группы H_2 -блокаторов [48, 51]. Через 5–7 сут непрерывного применения эфферентивность терапевтических доз H_2 -блокаторов снижается более чем на 50%, а при дальнейшем исполь-

зовании препарата антисекреторный эффект практически утрачивается [4, 47]. По некоторым данным, кратковременная отмена блокаторов H_2 -рецепторов (2–3 сут) или переход на прерывистое дозирование (через день) позволяют добиться восстановления антисекреторного эффекта [51]. В целом, учитывая необходимость проведения ПАТ вплоть до периода септикотоксемии, применение блокаторов H_2 -рецепторов не позволяет добиться снижения риска развития острых язв и язвенных кровотечений.

Феномен «ночного кислотного прорыва». Клинически бессимптомное снижение pH до 4,0 и ниже в течение 1–2 ч в период с 22.00 до 06.00 на фоне приема стандартных доз ИПП носит название феномена «ночного кислотного прорыва» [2, 10, 32, 52]. Частота данного феномена достигает 70–75% у *H. pylori*-негативных и до 90% у *H. pylori*-позитивных пациентов, получающих омепразол [10, 32, 52]. Патогенез «кислотного прорыва» предположительно связан с увеличением активности блуждающего нерва и снижением продукции слизи добавочными клетками в ночное время [47, 52]. На сегодняшний день клиническое значение феномена «ночного кислотного прорыва» недостаточно изучено. Выраженность и продолжительность «кислотного прорыва» неодинаковы для различных препаратов группы ИПП — замена омепразола на рабепразол или эзомепразол позволяет снизить продукцию соляной кислоты в ночное время [2, 10]. Кроме того, разделение суточной дозы на 2 приема с назначением ночной дозы не ранее 22.00 также позволяет незначительно снизить частоту развития гиперацидности в ночное время [32, 52]. На сегодняшний день единственный доказанный способ профилактики данного феномена — это комбинированная антисекреторная терапия в виде сочетания утренней и вечерней доз ИПП с ночной дозой H_2 -блокаторов, что впервые было предложено P.L. Peghini в 1998 г. [45]. Данная схема в большинстве случаев позволяет избежать гиперацидности в ночное время, но сохраняет эффективность не более 1 нед в связи с развитием феномена «усталости» рецепторов к препаратам группы H_2 -блокаторов.

Генетический полиморфизм метаболизма ИПП. Метаболизм активных форм большинства препаратов группы ИПП осуществляется в печени с участием изофермента CYP2C19 системы цитохрома P450. При достижении в плазме высоких концентраций ИПП запускается альтернативный путь биотрансформации с участием изофермента CYP3A4 [8, 12]. R-форма омепразола *in vivo* преимущественно метаболизируется изоферментом CYP2C19 (на 95–98%), в то время как S-форма омепразола (эзомепразол) метаболизируется CYP2C19 только на 70–75%, оставшиеся 25–30% разрушаются под воздействием CYP3A4 [7, 13]. Пантопразол и лансопразол примерно в равной степени метаболизируются обеими формами изофермента. Биотрансформация рабепразола осуществляется практически без участия системы цитохрома P450 [13]. Соотношение объема метаболизма различными изоферментами имеет практическое значение, что связано с выраженным генетическим полиморфизмом изофермента CYP2C19.

Генотипирование позволяет выявить гомозиготных по доминантному аллелю так называемых «быстрых метаболайзеров», гетерозиготных «промежуточных метаболайзеров» и гомозиготных по рецессивному аллелю «медленных метаболайзеров». Скорость метаболизма определяет длительность эффекта ИПП — снижение скорости биотрансформации приводит к пролонгированию антисекреторного эффекта принятой дозы. Имеются данные о том, что среди жителей

Москвы и Московской обл. частота генотипа быстрых метаболайзеров составляет около 83%, а среди жителей Татарстана — только 43% [8, 13]. Изофермент CYP3A4 значительно в меньшей степени подвержен полиморфизму, в связи с чем тип его метаболизма не сказывается на эффективности антисекреторной терапии.

Следовательно, у пациентов с ускоренным метаболизмом омепразола стандартные дозы препарата оказываются недостаточными для достижения антисекреторного эффекта [8]. К сожалению, в широкой клинической практике отсутствует возможность определения типа метаболизма изоферментов цитохрома P450. Таким образом, подбор антисекреторной терапии может косвенно основываться на индивидуальной реакции на первые дозы ИПП [30]. Представителям европеоидной расы и жителям Кавказа целесообразно назначать препараты, которые в меньшей степени метаболизируются CYP2C19 (пантопразол, рабепразол), а у пациентов монголоидной расы с большой вероятностью окажется эффективным омепразол [30]. В случаях недостаточного снижения кислотной желудочной секреции в течение 5 сут после назначения омепразола показана смена препарата на пантопразол или рабепразол, так как увеличение дозы омепразола не приведет к желаемому эффекту.

Перспективы совершенствования антисекреторной терапии. Несмотря на перечисленные негативные последствия и особенности длительного применения H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы у пострадавших с обширными ожогами, необходимость антисекреторной терапии и ее эффективность в профилактике острых гастродуоденальных язв и кровотечений из них совершенно очевидны и не подвергаются пересмотру. Вопрос заключается лишь в совершенствовании методики ПАТ с целью уменьшения частоты негативных последствий и коррекции фармакокинетических особенностей, снижающих эффективность действия препаратов. Поставленная цель может быть достигнута модификацией существующих и разработкой новых, альтернативных антисекреторных препаратов.

Препараты с модифицированным высвобождением. Для устранения феномена «ночного кислотного прорыва» разрабатываются лекарственные формы с замедленным, двухэтапным и ускоренным высвобождением. Препараты с замедленным высвобождением принимают однократно утром, и за счет постепенного всасывания они обеспечивают антисекреторный эффект в течение суток. Так, в последнее время в Индии проводятся клинические испытания новой формы фамотидина, в которой лекарственное вещество импрегнировано в биоорганические полимерные матрицы на основе семян мимозы и тамаринда [14]. В Тайване испытывается новая форма лансопразола в виде микрочастиц, фиксированных на полимерной матрице из фталата гидроксипропилметилцеллюлозы с кишечнорастворимой оболочкой [15]. В США разработан «Дексилант» — препарат с двухэтапным высвобождением декслансопразола, обеспечивающий пики концентрации в плазме через 1–2 и 4–5 ч после приема. Прием в вечернее время лекарственной формы с двухэтапным высвобождением позволяет снизить уровень кислотности в вечернее и ночное время, уменьшив при этом проявления «ночного кислотного прорыва» [12, 47].

Еще одно направление оптимизации контроля желудочной секреции состоит в создании лекарственных форм с ускоренным высвобождением. Препарат «Омез-инста» не имеет кишечнорастворимой оболочки, в результате чего его действие наступает значительно быстрее по сравнению

с обычными лекарственными формами. Препараты с ускоренным высвобождением принимают непосредственно перед сном, чтобы пик концентрации в плазме достигался в часы возможной ночной гиперацидности [2].

Комбинация H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы. Комбинацию двукратного приема ИПП (утром и вечером) с ночной дозой блокаторов H_2 -рецепторов начали применять с 1998 г., когда было доказано, что прием перед сном 150 мг ранитидина в 95% случаев позволяет избежать снижения pH ниже 4,0 в ночное время [45]. При этом прием третьей (ночной) дозы омепразола был эффективен только у 69% больных [50]. Учитывая, что эффективность первых доз H_2 -блокаторов выше, чем ИПП, а максимум антисекреторного эффекта при приеме ИПП достигается только на 5-е сутки лечения, комбинированная антисекреторная терапия позволяет не только избежать феномена «ночного кислотного прорыва», но и добиться максимального эффекта с 1-х суток проведения антисекреторной терапии [2, 10, 50, 52]. Однако из-за развития синдрома «усталости» рецепторов данная схема эффективна относительно непродолжительное время — не более 10 сут [2, 52].

K^+ -конкурентные блокаторы кислоты. В настоящее время в Южной Корее проводятся клинические испытания новой группы антисекреторных препаратов — так называемых K^+ -конкурентных блокаторов кислоты (ККБК). Препараты данной группы (линапразан, сорапразан, ревапразан) взаимодействуют с протонной помпой, однако в отличие от ИПП они связываются не с цистеиновыми группами H^+/K^+ -АТФазы, а с K^+ -связывающим доменом, за счет чего и получили свое название [36]. ККБК применяются уже в активной форме, что исключает необходимость биотрансформации до активных метаболитов, характерной для ингибиторов протонной помпы [35]. Снижение кислотности начинается через 30 мин после перорального приема ККБК и достигает максимального значения уже в 1-е сутки лечения, в то время как для ингибиторов протонной помпы соответствующие сроки равны 1–2 ч и 3–5 сут [35, 36]. По данным, полученным в эксперименте, ККБК более эффективны, чем эзомепразол, и снижают уровень кислой желудочной секреции уже после первого введения препарата [49].

Выводы. 1. Длительная антисекреторная терапия у пострадавших с обширными ожогами является необходимым и эффективным средством профилактики острых «стрессорных» гастродуоденальных язв и язвенных кровотечений.

2. Согласно действующим протоколам, профилактическая антисекреторная терапия включает в себя применение блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонной помпы и должна проводиться в течение периодов ожогового шока, ожоговой токсемии и септикотоксемии.

3. Учитывая сроки проведения антисекреторной терапии, нельзя исключить увеличение риска развития внутрибольничной пневмонии, дисбактериоза и Clostridium-ассоциированной диареи на фоне ПАТ в 2–3 раза у пострадавших с обширными ожогами. Профилактика, своевременная диагностика и патогенетическое лечение перечисленных расстройств позволяют снизить их вероятность возникновения, уменьшить степень клинических проявлений и успешно устранить с помощью новых лекарственных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Шлык И.В. и др. Диагностика и лечение ожогового шока: Клин. реком. М., 2014. Режим

доступа: <http://combustiology.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-ozhogovogo-shoka.pdf>.

- Булгаков С.А. Феномен ночного кислотного прорыва на фоне лечения ингибиторами протонной помпы и его терапевтическая коррекция // Фарматека. 2012. № 13. С. 62–66.
- Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А. и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях: Метод. реком. М., 2009. 28 с.
- Гостищев В.К., Евсеев М.А. Значение антисекреторной терапии в лечении острых гастродуоденальных язвенных кровотечений // Русск. мед. журн. 2004. № 24. С. 1419–1424.
- Казымов И.Л. Гастродуоденальные кровотечения у больных с тяжелыми термическими ожогами // Хирургия. 2007. № 12. С. 65–68.
- Калашников А.Ю. Эндоскопическая диагностика поражений слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с термическими ожогами тела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 22 с.
- Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике // Фарматека. 2002. № 9. С. 11–16.
- Лебедева Е.Г., Маев И.В., Белый П.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Леч. врач. 2011. № 7. С. 93–95.
- Окунев А.Ю., Эргашев О.Н., Виноградов Ю.М. и др. Патогенетическое обоснование путей профилактики и лечения кровотечений из острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжело-обожженных // Фундаментальные исследования. 2012. № 7. С. 449–455.
- Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы // Фарматека. 2004. № 13. С. 28–32.
- Пугачев М.И., Добровольская Л.М., Иванов В.В. и др. Секреция инсулина и некоторых стероидов у пациентов с различной тяжестью ожоговой болезни // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2014. № 14. С. 26–32.
- Ткач С.М., Доготарь В.Б., Кутовой В.И. Современные взгляды на безопасность и побочные эффекты ингибиторов протонной помпы // Сучасна гастроентерологія. 2012. № 1. С. 79–87.
- Халикова А.Р., Архипова А.А., Ахметов И.И. и др. Изучение полиморфизма гена цитохрома P-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан // Прак. мед. гастроэнтерол. 2012. № 3. С. 53–55.
- Agarwal V., Bansal M. Statistical optimization and fabrication of a press coated pulsatile dosage form to treat nocturnal acid breakthrough // Curr. Drug. Deliv. 2013. Vol. 10. P. 444–452.
- Alai M., Lin W.J. A novel once daily microparticulate dosage form comprising lansoprazole to prevent nocturnal acid breakthrough in the case of gastro-esophageal reflux disease: preparation, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation // J. Microencapsul. 2013. Vol. 30. P. 519–529.
- Aseeri M., Schroeder T., Kramer J., Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. P. 2308–2313.
- Bangia A.V., Kamath N., Mohan V. Ranitidine-induced thrombocytopenia: a rare drug reaction // Indian J. Pharmacol. 2011. Vol. 43. P. 76–77.
- Barkun A.N., Bardou M., Pham C.Q., Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related

- mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. P. 507–520.
19. Compare D., Pica L., Rocco A. et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 41. P. 380–386.
20. Curling T.B. On acute ulceration of the duodenum, in cases of burn // *Med. Chir. Trans.* 1842. № 25. P. 260–281.
21. Dial S., Delaney C.J., Schneider V., Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy // *Can. Med. Assoc. J.* 2006. Vol. 175. P. 745–748.
22. Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W. et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *Can. Med. Assoc. J.* 2011. Vol. 183. P. 310–319.
23. Erstad B.L., Barletta J.F., Jacobi J. et al. Survey of stress ulcer prophylaxis // *Crit. Care.* 1999. Vol. 3. P. 145–149.
24. Fohl A.L., Regal L.E. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: not a breath of fresh air after all? // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 2. P. 17–26.
25. Fossmark R., Waldum H. Rebound acid hypersecretion // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. P. 999–1000.
26. Fullarton G.M., McLauchlan G., MacDonald A. et al. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H₂ receptor antagonist // *Gut.* 1989. Vol. 30. P. 449–454.
27. Gentilini G., Curtis B.R., Aster R.H. Drug-induced antibodies recognizes a site on glycoprotein IX that is a favored target for an antibody from a patient with Ranitidine-induced thrombocytopenia // *Blood.* 1998. Vol. 92. P. 2359–2365.
28. Hashimoto H., Kushikata T., Kudo M., Hirota K. Does long-term medication with a proton pump inhibitor induce a tolerance to H₂ receptor antagonist? // *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. P. 275–278.
29. 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. P. 219–232.
30. Helsby N.A., Burns K.E. Molecular mechanisms of genetic variation and transcriptional regulation of CYP2C19 // *Front Genet.* 2012. Vol. 3. doi: 10.3389/fgene.2012.0026.
31. Jacobs C., Coss A.E., Attaluri A. et al. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37. P. 1103–1111.
32. Janiak P., Thumshirn M., Menne D. et al. Clinical trial: the effects of adding ranitidine at night to twice daily omeprazole therapy on nocturnal acid breakthrough and acid reflux in patients with systemic sclerosis — a randomized controlled, cross-over trial // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 26. P. 1259–1265.
33. Johnson D.A., Oldfield E.C. Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitors use: dissecting the evidence // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 11. P. 458–464.
34. Khalili H., Dashti-Khavidaki S., Talasaz A.H.H. et al. Descriptive analysis of a clinical pharmacy intervention to improve the appropriate use of stress ulcer prophylaxis in a hospital infectious disease ward // *J. Manag. Care Pharm.* 2010. Vol. 16. P. 114–121.
35. Kim H.K., Park S.H., Cheung D.Y. et al. Clinical trial: inhibitory effect of revaprazan on gastric acid secretion in healthy male subjects // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 25. P. 1618–1625.
36. Kim J.H., Kim E.H., Ock C. et al. Mitigating endoplasmic reticulum stress with revaprazan ameliorates stress-related mucosal disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 27. P. 120–129.
37. Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. P. 2047–2056.
38. Linney S., Fernandes T., Einarson T. et al. Association between use of proton pump inhibitors and a *Clostridium difficile*-associated disease outbreak: case-control study // *Can. J. Hosp. Pharm.* 2010. Vol. 63. P. 31–37.
39. Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta — analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 11. P. 483–490.
40. Logan I.C., Sumukadas D., Witham M.D. Gastric acid suppressants — too much of a good thing? // *Age Ageing.* 2010. Vol. 39. P. 410–411.
41. Lombardo L., Foti M., Ruggia J., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 8. P. 504–508.
42. Miano T.A., Reichert M.G., Houli T.T. et al. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients // *CHEST.* 2009. Vol. 136. P. 440–447.
43. Oh S. Proton pump inhibitors. Uncommon adverse effects // *Aust. Fam. Physician.* 2011. Vol. 40. P. 705–708.
44. Palencia-Herrejon E., Artola B.S., Rodriguez I.E. Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infeccion // *Revista Española de Quimioterapia.* 2011. Vol. 24. P. 16–24.
45. Peghini P.L., Katz P.O., Castell D.O. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on Omeprazole: a controlled study in normal subjects // *Gastroenterology.* 1998. Vol. 115. P. 1335–1339.
46. Pongprasobchai S., Kridkratoke S., Nopmaneejumrulers C. Proton pump inhibitors for the prevention of Stress-Related mucosal disease in critically ill patients: a meta-analysis // *J. Med. Association of Thailand.* 2009. Vol. 92. P. 632–637.
47. Sachs G., Shin J.M., Hunt R. Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010. Vol. 12. P. 437–447.
48. Sesler J.M. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit // *AACN Adv. Crit. Care.* 2007. Vol. 18. P. 119–128.
49. Simon W.A., Herrmann M., Klein T. et al. Soraprazan: setting new standards in inhibition of gastric acid secretion // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. Vol. 321. P. 866–874.
50. Sugimoto M., Jang J.S., Yoshizawa Y. et al. Proton pump inhibitor therapy before and after endoscopic submucosal dissection: a review // *Diagn. Ther. Endosc.* 2012. doi: 10.1155/2012/791873.
51. Takahashi M., Katayama Y. Reversal of the tolerance phenomenon by the intermittent administration of a histamine H₂-receptor antagonist // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 25. P. 1493–1497.
52. Tutuian R., Castell D.O. Nocturnal acid breakthrough — approach to management // *Med. Gen. Med.* 2006. Vol. 6. Available from: www.medscape.com/viewarticle/490723.

Поступила в редакцию 12.02.2015 г.