

Хронічний панкреатит та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: патогенетичні особливості поєднання

Хронічний панкреатит (ХП) належить до захворювань із прогресуючим запальним процесом у підшлунковій залозі (ПЗ), який призводить до поступового заміщення паренхіми органа сполучною тканиною, до зміни структури у протоковій системі ПЗ з утворенням кіст, конкрементів і до розвитку недостатності екзокринної та ендокринної функції ПЗ [1].

За останні 30 років кількість хворих на ХП зросла у 2 рази [2]. У 30% розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної ділянки, тромбоз у системі портальної вени, стеноз холедоха або дванадцятипалої кишки — ДПК). У подальшому, особливо при неефективному лікуванні, прогресує зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, формується вторинна або симптоматична гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) і умови для розвитку цукрового діабету. Діабетична нейропатія, ангіопатія (що спричиняє порушення моторної і секреторної функції травного каналу), ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної ділянки у 20% хворих на цукровий діабет [3] і зовнішньосекреторна недостатність ПЗ тісно взаємопов'язані. При цьому у 17% хворих діагностується тяжкий перебіг захворювання. Двадцятирічний анамнез підвищує ризик розвитку раку ПЗ у 5 разів, про що потрібно пам'ятати при обстеженні пацієнтів з давнім ХП і зміною характеру больового та диспепсичного синдромів, появою печії [4].

За певний період (як правило, після 10 років перебігу ХП) розвивається ГЕРХ, її патогенетичні ланки є різноспрямованими. Кліренс стравоходу знижується в 2 рази (600-800 с, у той час як норма — 400 с) за рахунок хімічного (зниження вмісту гідрокарбонатів у слині або зменшення секреції слини) і об'ємного компонента (внаслідок затримки вторинної перистальтики після епізодів гастроєзофагеального рефлюкса — ГЕР).

Висока розповсюдженість, тенденція до підвищення захворюваності, достатньо тривалий період безсимптомного перебігу, а при розгорнутій клінічній картині — хронічному рецидивуючому перебігу, соматоформності психологічної відповіді — роблять проблему діагностики, профілактики і лікування ГЕРХ, у тому числі її неерозивної форми, актуальною, тим більше у поєднанні з ХП [5]. Вона стає такою ще й з приводу негативного віддаленого ускладнення — стравоходу Барретта, який діагностується у 30% осіб з езофагітом і може перерости в аденокарциному стравоходу з метастазами в ПЗ. Частота виявлення стравоходу Барретта зросла до 800 випадків на 100 тис. населення на рік [6].

Інтерес до проблеми ГЕРХ, у тому числі за коморбідності з ХП, зумовлений також розширенням спектра скарг позастравохідного характеру, таких як загрудинний біль (який може мати рефлекторний механізм), що робить необхідним проведення диференційної діагностики не тільки з ішемічною хворобою серця (ІХС), стенокардією, але й больовою формою ХП [5], раком ПЗ. Поширеність ГЕРХ також зростає зі збільшенням віку респондентів: збільшується кількість пацієнтів, яких турбує біль за грудиною, перебої в роботі серця, зміщення сегмента ST нижче ізолінії, інверсія зубця Т на ЕКГ, хронічний кашель. Слід зауважити, що ГЕРХ у пацієнтів похилого та старшого віку погіршує перебіг ІХС — і навпаки, ІХС обтяжує перебіг ГЕРХ, про що потрібно пам'ятати при диференційній діагностиці болю в ділянці серця у таких пацієнтів, особливо при поєднанні з ХП.

Етіологічні моменти поєданого перебігу ХП і ГЕРХ

Причинами розвитку панкреатиту і ГЕРХ вважають зловживання алкоголем (25-60% пацієнтів — чоловіки, що випивають), куріння (можна вважати їх взаємообтяжливими чинниками), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і захворювання біліарної системи (25-40% складають жінки із захворюваннями), надлишкову масу тіла, гіподинамію,

неправильний режим харчування, вживання гострої, кислої, гарячої або холодної їжі.

Напої, які містять кофеїн, цитрусові, томати і продукти з них (томатний сік, паста, соуси), хрін, цибуля, часник, перець підвищують кислотну продукцію в шлунку, подразнюють його слизову оболонку і знижують тонус нижнього сфінктера стравоходу (НСС) у таких пацієнтів. Основними факторами ризику розвитку ГЕРХ при ХП вважають стрес, довготривалі нахили тулуба, ожиріння, вагітність тощо. До цих причин у якості третьої групи деякі автори відносять фатеральні і нефатеральні стани в зоні ДПК — папіліти, дивертикуліти [7].

Підвищувати захворюваність на ГЕРХ і обтяжувати перебіг ХП може відсутність культури харчування (вживання великої кількості їжі одночасно; зловживання гострою, смаженою і гарячою їжею). Часто пацієнти самі помічають, що неправильне харчування впливає на якість їхнього життя, але не відмовляють собі у задоволенні поїсти улюблені страви (хоча вживання приготованого на парі м'яса замість смаженого значно зменшує кількість рефлюксів). Багато пацієнтів безвідповідально ставляться до свого здоров'я: більшість з них при виникненні печії займається самолікуванням, тому є необхідність у проведенні методичної профілактичної роз'яснювальної роботи.

Певну роль відіграють ятрогенні чинники розвитку ГЕРХ, особливо в осіб літнього і старшого віку, де поліморфізм клінічної симптоматики, тим більше в поєднанні з ХП, потребують обов'язкового і тривалого використання деяких лікарських засобів: нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), анальгетиків, антагоністів кальцію, холінолітиків, папаверину, дротаверину гідрохлориду, баралгіну, ГКС (пероральних та інгаляційних), нітратів, теофіліну, доксицикліну. Так, при використанні інгаляційних глюкокортикостероїдів (ГКС) 90% дози утримується у ротоглотці, проходить далі по травному каналу й абсорбується в кишечнику, певна частина всмоктується в дихальних шляхах. При постійному застосуванні інгаляційні ГКС можуть впливати на слизову оболонку стравоходу. Відповідно, теофілін і його аналоги також знижують тонус сфінктера стравоходу, а адреноміметики посилюють тканеву гіпоксію слизової оболонки не тільки стравоходу, але й шлунка.

При тривалих курсах лікування НПЗП ушкоджуються слизові оболонки травного каналу внаслідок атаки іонів водню і пепсину. Окрім того, страждає й слизова ДПК, що сприяє хронізації процесу й у ПЗ завдяки порушенню гастроінтестинальної регуляції. До того ж, НПЗП є слабкими органічними кислотами, легко проникають через фосфоліпідну мембрану в цитоплазму клітин, викликають локальні ерозивні ушкодження слизової оболонки шлунка, ДПК. Одночасно вони знижують синтез ліпоксину, який діє цитопротективно. Виходячи з цього, поєднання альгінатів-антацидів, антацидів і фамотидину, які використовуються в клінічній практиці, мають патогенетичне цитопротективне спрямування, в тому числі за неерозивної форми ГЕРХ, і рекомендуються як стандартні препарати у ступеневій терапії ГЕРХ [8], у тому числі в хворих із супутнім ХП при торпідності печії до лікування [9].

Але неможливо не враховувати ролі хронічних гастродуоденітів, ерозивно-виразкових станів різної етіології, в тому числі ерозивну форму ГЕРХ, пептичної виразки, які впливають на патогенетичні ланки розвитку ХП і його симптоматику, про що згадано у роботах І.І. Дегтярьової [1], О.Я. Бабака та спіавт. [4], І.М. Скрипника [6], Н.Б. Губергріц [5], Т.М. Христич [11] та ін. У наукових працях цих авто-



Т.М. Христич

рів підкреслюється, що ХП спочатку проявляє себе гіперацидністю (що вкладається в клініку функціональної шлункової диспепсії), а екзокринна функція ПЗ реагує підвищенням активності з подальшим виснаженням резервних механізмів (залежно від тривалості такого процесу). Тобто виявлена фазність її відповіді, яка супроводжується спочатку явищами диспанкреатизму (це ще раз наводить на думку про адаптивну реакцію ПЗ у таких випадках), прогресуючи з часом до ферментної панкреатичної недостатності.

Нормалізація функціональної діяльності ПЗ відбувається у фазі ремісії захворювання, якщо у процесі не задіяна хелікобактерна інфекція, при якій значно підвищується секреція хлористоводневої кислоти. Саме значне і довготривале підвищення кислотної продукції в шлунку в більшості випадків підвищує ризик розвитку ГЕРХ [12], у тому числі при ХП, що необхідно брати до уваги, проводячи діагностичні, лікувальні та профілактичні заходи.

Серед багаточисельних причин цього захворювання доволі частою є кила стравохідного отвору діафрагми. При цьому НСС стає вищим за діафрагму і в його змиканні не беруть участь ніжки діафрагми, що послаблює тонус сфінктера і сприяє появі ГЕР [13]. ГЕРХ може сприяти формуванню кил і навпаки, що певним чином змінює клінічну картину. Так, при ГЕРХ за відсутності кили пацієнти дуже часто страждають від печії, а при поєднанні з килою їх турбує біль (за даними різних авторів, 25-85% хворих) [14].

Зниження порогу больової чутливості (що характерно для функціональної гастроінтестинальної патології взагалі), зміни концентрації водневих іонів у мікросередовищі рецепторів слизової оболонки стравоходу зумовлюють виникнення болю без запальної картини в стравоході. Такий кислоточутливий стравохід зустрічається у пацієнтів з псевдостенокардичним болем у 2 рази частіше за механочутливий, що вважається порушенням центральної ланки сприйняття болю. Поєднання ерозивних уражень стравоходу у пацієнтів із ХП із гемодинамічно незначимим атеросклерозом вінцевих артерій у 74,1% хворих похилого та старшого віку супроводжується нападами стенокардії й ішемічними змінами ЕКГ у вигляді депресії сегмента ST, шлуночкових екстрасистолій і зниження фракції викиду.

Деякі механізми розвитку ГЕРХ, у тому числі в поєднанні з ХП

Вважається, що ГЕРХ у поєднанні з ХП спочатку проявляється ГЕР, який має декілька механізмів розвитку:

- гіпотонія або атонія сфінктера, зниження тиску в НСС до 10 мм рт. ст. (замість 30 мм рт. ст. у нормі);
- велика кількість транзитних розслаблень НСС із значною тривалістю (причинами можуть бути незавершене заковтування — в 5-10% епізодів ГЕР, метеоризм), частіше після їжі;
- порушення перистальтики стравоходу;

- рефлюкс вмісту шлунка і пошкодження слизової стравоходу внаслідок довготривалого впливу хлористоводневої кислоти, пепсину та жовчних кислот і лізолецитину, що призводить до зриву механізмів захисту стравоходу.

Встановлено, що у пацієнтів із тяжкими формами ГЕР кислотність, як правило, знижена і має місце змішаний рефлюкс, при якому жовчні кислоти і панкреатичні ферменти відіграють патогенетичну роль у розвитку ГЕРХ тяжкого перебігу, що потрібно враховувати при тривалості ХП більше 10 років, особливо у людей літнього і старшого віку з дискінезією жовчного міхура за біліарним або панкреатичним типом [18, 19]. Змішаний характер рефлюксу сприяє розвитку дисплазії епітелію стравоходу, метаплазії шлункового і рідше — кишкового епітелію у його слизову оболонку.

Але ролі агресивних факторів формування рефлюксів, у тому числі ГЕР, при ХП також надається відповідна увага: підвищення кислотної продукції, наявність кислого або біліарного і панкреатичного рефлюкса (панкреатичних ферментів — трипсину, фосфоліпази А2 при зниженні резистентності епітелію стравоходу), з асоціацією із хелікобактерною та іншою інфекцією, також вважаються пусковими механізмами виникнення ГЕРХ.

Паралельне підвищення активності хлористоводневої кислоти може сприяти виникненню дуоденальної гіпертензії, а в деяких випадках — синдрому дуоденальної непрохідності, який можна вважати вторинним, особливо за наявності кільцеподібної та аберантної ПЗ із локалізацією у ДПК [20]. При ХП внаслідок дуоденальної гіпертензії підвищується тиск у ДПК і за рахунок розтягнення її стінок відбувається компенсація. Подальше підвищення тиску призводить до «скидання його в шлунок», виникають явища рефлюкс-гастриту (такий стан є субкомпенсованим). Далі він стає причиною формування стадії розвитку ГЕР, дуоденогастроєзофагеального, дуоденобіліарного й дуоденопанкреатичного рефлюксів, механізм яких полягає у «скиданні» підвищеного тиску з ДПК через великий дуоденальний сосочок у холедох і вірсунгіанову протоку ПЗ (навіть при відсутності ерозій). Під час електронної мікроскопії при цьому може виявлятися розширення міжклітинних контактів, яке призводить до проникнення кислого або лужного рефлюксату (за наявності дуоденогастрального рефлюксу) у міжклітинний простір і у слизову стравоходу та до надмірного подразнення його хеморецепторів, що клінічно супроводжується печією та болем за грудиною.

М.О. Бабак (2011) підкреслює, що в пацієнтів з ГЕРХ і дуоденогастральним рефлюксом у клінічній картині домінують пульмонологічні й отоларингологічні ознаки ГЕРХ (у той час як в осіб з «чистою» ГЕРХ превають кардіологічні та стоматологічні ознаки), що є дуже важливим моментом у диференційній діагностиці, особливо для лікарів первинної медико-соціальної ланки [21]. Необхідно пам'ятати, що у 25,1% випадків загострення ГЕРХ співпадає з періодами загострення ХОЗЛ [22], тим більше за коморбідності з ХП.

Рефлюкс жовчі — дуже агресивний фактор ушкодження слизової стравоходу (внаслідок утворення лізолецитину), який призводить до порушення регуляції прохідності електролітів і протеолітичних ферментів у епітеліальних клітинах слизової стравоходу [22] і є причиною персистування симптомів ГЕРХ, рефрактерної до інгібіторів протонної помпи (ІПП), оскільки це є неексцитний рефлюкс.

При проведенні профілактичних і лікувальних заходів слід брати до уваги, що мутагенний потенціал кислого вмісту шлунка підвищується при контакті слини та їжі, багатої на нітрати та нітроти. Вони змінюють структуру білків, у тому числі епітелію стравоходу, що є причиною розвитку ерозивного езофагіту, виразок стравоходу, метаплазії (стравохід Барретта) і новоутворень стравоходу [23].

Механізми захисту проти кислотно-пептичного фактора включають кінетичну активність стравоходу, саливацію і резистентність епітелію (передепітеліальний, епітеліальний і постепітеліальний захист). Механізми *епітеліального захисту* стравоходу складаються із структурного (клітинні оболонки, комплекс міжклітинних сполук) і функціонального (клітинний

транспорт іонів, внутрішньоклітинні буферні системи, зовнішньоклітинний буфер — вуглеводний). Спеціалізовані клітинні, міжклітинні ліпідні та мукоїдні сполуки забезпечують високу резистентність проти проходження іонів у стравохід через слизовий бар'єр [1].

Передепітеліальний захист включає секрет слинних залоз, залоз підслизової оболонки стравоходу, які виробляють муцин, немучинові протеїни, гідрокарбонати, простагландин Е2, епідермальний фактор росту [15]. За передепітеліальний захист від кислоти і пепсину в шлунку відповідає передмукозний шар слизу (незначно розчинний) і синтез поверхневих гідрокарбонатів. У стравоході ці механізми розвинуті слабо, незалежно від того, що підслизовими залозами стравоходу синтезуються гідрокарбонати (щоправда, в невеликій кількості).

Слину і секрет підслизових залоз розглядають як фактори, що забезпечують хімічний кліренс стравоходу. Деякі автори вважають, що слина є не тільки вмістом відповідних ферментів ПЗ, лізоциму, але й одним із головних езофагопротекторних механізмів, а її зміни корелюють із інтенсивністю і тяжкістю клінічних проявів ГЕРХ, у тому числі при ХП, маскуючи його симптоматику, утруднюючи діагностику [16].

Окрім епітеліального чинника, у захисті стравоходу від кислотного ушкодження беруть участь і гемостазіологічні механізми, стан мікроциркуляції, який при ХП вже має патологічний хронічний характер із підвищенням активності слагд-феномену, що сприяє виникненню клітинних некрозів без адекватної епітеліальної репарації слизової стравоходу. Кінцевим результатом може бути заміщення плоского багат шарового епітелію слизової оболонки дистального відділу стравоходу циліндричним шлунковим або кишковим епітелієм, що є основою для верифікації стравоходу Барретта [17], який відносять до передракових захворювань.

Слід зауважити, що дисфункція моторики верхніх відділів травного каналу, процесів акомодатії шлунка, а також вісцеральна гіперчутливість, які клінічно проявляються синдромом диспепсії, складають патофізіологічну основу для коморбідності перебігу ХП і неерозивної ГЕРХ.

Вважається, що диспепсичні скарги за неерозивної ГЕРХ зумовлюються дискінезією дистального відділу шлунка та ДПК. У порушенні моторної функції стравоходу в патогенезі ГЕРХ доведено значення транзитних розслаблень стравохідного сфінктера [24], які виникають у пацієнтів із ХП без будь-якого зв'язку з актом ковтання. У цей час антирефлюксний бар'єр між шлунком і стравоходом зникає на 10-15 секунд, а транзитні розслаблення НСС продовжуються від 3 до 30 секунд. Такі розслаблення асоційовані з кислотним рефлюксом, описані й у здорових людей і пояснюють наявність у хворих печії. Виявлено, що розтягнення шлунка газом, який знаходиться у ньому або потрапляє туди з їжею чи газованими напоями, також є причиною виникнення транзитних розслаблень НСС, тому відрижка у здорових людей є фізіологічним актом звільнення шлунка від газу [25]. Встановлено, що в осіб з неерозивною ГЕРХ, а також з помірно вираженим ерозивним езофагітом такі розслаблення НСС можуть бути причиною епізодів рефлюксу майже у 85% випадків [30]. Таких хворих вважають пацієнтами із «гіперсенситивним стравоходом», при якому відзначається більш висока чутливість до хлористоводневої кислоти, а також до розтягнення стравоходу в момент рефлюксу. При цьому у пацієнтів на тлі нервово-психічних стресів реєструються нормальні показники добового моніторингу рівню рН у стравоході.

Тонус НСС є одним із компонентів антирефлюксного бар'єра і його зміна разом із діяльністю ніжок діафрагми виступає компонентом транзитного розслаблення НСС. Механорецептори, які знаходяться у верхній частині шлунка, реагують на розтягнення його стінок і надсилають сигнали в задній мозок по аферентних волокнах n. vagus, де формуються структурування моторних програм транзитних розслаблень, які низхідним шляхом досягають НСС. Еферентні шляхи здійснюються через n. vagus, де оксид азоту є постгангліонарним нейротрансмітером і сприяє більш тривалому розслабленню НСС при дисфункціях стравохідної перистальтики.

Цей процес також контролюється вищими центрами, підтвердженням чого є блокада таких розслаблень під час глибокого сну [31]. Інтенсивне скорочення посмугованих м'язів стравоходу і розслаблення циркулярних м'язів дистальної частини стравоходу нівелюють компресію стравохідно-шлункового переходу, який закриває просвіт дистальної частини стравоходу [32].

Дослідження показали, що є суттєва різниця між механізмом транзитних розслаблень НСС у здорових людей і хворих на ГЕРХ. У здорових у стравохід поступає повітря, а в хворих — рідкий вміст шлунка [31], який викликає деструктуризацію стравохідно-шлункового переходу, що, в свою чергу, пов'язане зі слабкістю структур сполучної тканини, про що потрібно пам'ятати при диспансеризації пацієнтів із ХП, якщо у них з'являється постійна відрижка повітрям, гіркота в роті, печія, зригування кислим або жовчю, тяжкість в епігастральній ділянці після їжі (що потребує двадцятихвилинної ходьби, після якої це явище зникає). Крім того, перебіг ГЕРХ може ускладнюватися розвитком стриктур стравоходу у 23% випадків (за відсутності адекватної терапії). Ці явища спостерігаються при скороченні курсів лікування цитопротективними і протисекреторними препаратами, неадекватному зниженні шлункової секреції, відсутності підтримувальної терапії.

Зв'язок ХП, ГЕРХ та ожиріння

Відомо, що велика кількість європейців з ХП страждають на ГЕРХ та ожиріння або мають метаболічний синдром, і між цими захворюваннями прослідковується кореляційний зв'язок [33]. Кількість епізодів патологічного рефлюксу пов'язана зі значенням індексу маси тіла (ІМТ). При ІМТ 25-30 і вище захворюваність ГЕРХ збільшується в 2-3 рази. Зниження ІМТ нівелює характерні ознаки ГЕРХ у 3,5 рази [34]. Вважається, що вісцеральне ожиріння та збільшення об'єму талії призводять до підвищення внутрішньочеревного тиску, що і провокує розвиток кислого рефлюксу, формує ГЕРХ внаслідок підвищення інтрагастрального тиску [35].

Тема метаболічної активності вісцерального жиру як патогенетичного чинника розвитку ГЕРХ доволі дискусійна. Було доведено, що хронічний запальний процес низької інтенсивності, який відбувається у вісцеральній жировій тканині, супроводжується підвищенням активності прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6), яке є патогенетичною ланкою розвитку ХП [5]. При ерозивному езофагіті, стравоході Барретта теж встановлено підвищення концентрації прозапальних цитокінів [36], що дає змогу говорити про загальну ланку прогресування цих захворювань і станів при їхньому поєднанні.

Виявлено, що ожиріння збільшує можливість появи патологічних транзитних розслаблень НСС. За даними J.C. Wu (2007), кількість епізодів транзитних розслаблень НСС впродовж двох годин після прийому їжі в пацієнтів з ГЕРХ і ожирінням (або надлишковою масою тіла) вірогідно перевищує такі в здорових людей [37]. Об'єм надлишкової маси тіла корелює з тривалістю зниженого рівня рН у стравоході до 4 і нижче, тобто слизова оболонка стравоходу триваліше контактує з кислим вмістом шлунка [10], викликаючи характерні зміни показників внутрішньостравохідного рівня рН і гістологічні зміни слизової, характерні для запалення (потовщення базальної мембрани, поява міжклітинних запальних інфільтратів, що містять лімфоцити і нейтрофіли; подовження сосочків тощо). Така картина дає можливість трактувати зміни як мікроскопічний езофагіт.

У пацієнтів з ГЕРХ та ожирінням, крім затримки моторики стравоходу, були відмічені незадовільний стравохідний кліренс, гіпотензія НПС, «стравохід лускунчика» [38].

За коморбідності ХП з ожирінням (що супроводжується не тільки стеатозом печінки, але й ПЗ) виявляється ерозивна форма ГЕРХ із значним ураженням слизової стравоходу [5, 21], одним із механізмів якої може бути підвищена секреція лептину та інсуліну у цієї групи пацієнтів [39]. Достатньо точних патофізіологічних механізмів взаємозв'язку між формуванням ГЕРХ, наявністю ожиріння і ХП не встановлено. Втім роль транзитної релаксації НСС у механізмі

Продовження на стор. 24.

Хронічний панкреатит та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: патогенетичні особливості поєднання

Продовження. Початок на стор. 22.

формування ГЕРХ за ХП у поєднанні з ожирінням і цукровим діабетом, у тому числі панкреатогенним, важко переоцінити [40], оскільки припускається, що метаболічна активність вісцерального жиру, активація ліполізу, викид вільних жирних кислот і адипоцитокінів можуть негативно впливати на тонус НСС і затримувати процеси стравохідного кліренсу [41]. При цьому розтягнення шлунка супроводжується інтенсивною стимуляцією механорецепторів його проксимального відділу [42]. До того ж має значення зниження тонусу стінки грудного відділу стравоходу [43], порушення координації між агресивними факторами шлункового вмісту і факторами захисту слизової шлунка з перевагою факторів агресії [43], що сприяє розвитку ерозивного гастродуоденіту [44].

Виникнення ерозивного гастродуоденіту (за даними автора) в усіх хворих з ожирінням супроводжується больовим синдромом з локалізацією переважно у пілородуоденальній ділянці, правому підребер'ї та за ходом кишечника. Причиною ерозивних змін слизової гастродуоденальної ділянки може бути її метаплазія [45]. Вторинні ерозивно-виразкові пошкодження слизової оболонки шлунка і ДПК розвиваються у 8,7-27,0% хворих на панкреатит [46]. При цьому найбільш значущі мікроциркуляторні розлади спостерігаються у термінальному кровотоці. При хронічних ерозіях виникають внутрішньосудинна агрегація, периваскулярний склероз та артеріовенозне шунтування, призводячи до тривалих мікроциркуляторних розладів і формування хронічної гіпоксії слизової шлунка [47]. Локалізація таких хронічних ерозій з наявністю периваскулярних геморагій, набряку та стази еритроцитів частіше виявляється в антральному відділі шлунка. Клінічними особливостями можна вважати малосимптомний перебіг, характерним є маскування клінічної картини під хронічний холецистит, ХП, стенокардію або плеврит.

Диспепсичний синдром у хворих на ХП у поєднанні з ожирінням виявляється в 1,4 рази частіше порівняно з групою пацієнтів без ожиріння і характеризується тяжкістю після вживання їжі, печією, здуттям живота, сухістю й гіркотою в роті, відрижкою повітрям (вважається, що механізм полягає у дисфункції кінетичної діяльності гастродуоденальної системи, у тому числі стравоходу) [48].

Згідно з S. Delgado-Aros et al. (2004), порушення моторики (у тому числі стравоходу) є наслідком самого ожиріння [49]. Вочевидь, механізм таких порушень пов'язаний із закисленням вмісту ДПК при ХП, навіть при невеликому зниженні продукції гідрокарбонатів ПЗ, особливо якщо у хворого спостерігається гіперпродукція хлористоводневої кислоти [1], а рівень рН у ДПК знижується нижче 4, що складає умови для інактивації панкреатичних ферментів. Таким чином, замикається одне з хибних кіл, де панкреатична недостатність (гідрокарбонатів, ферментів) сприяє утворенню виразок у ДПК, а шлункова гіперсекреція, змінена інтестинальна регуляція процесів травлення та морфологічні зміни слизової ДПК поглиблюють не тільки патологію ПЗ, виснажуючи її зовнішньосекреторну та ендокринну функції, але й порушують діяльність антродуоденального кислотногальмівного механізму [50], бар'єрну функцію НСС, призводячи до прогресування ГЕРХ у таких пацієнтів.

Отже, у хворих на ХП у поєднанні з ГЕРХ безпосередня сенсibiliзація хеморецепторів стравоходу агресивним шлунковим рефлюксатом, недостатність захисних бар'єрів слизової стравоходу, порушення його перистальтичних механізмів, незадовільний стравохідний кліренс, а також опосередкована сенсibiliзація під впливом прозапальних медіаторів

(які є спільним механізмом розвитку і обтяження перебігу цих захворювань) можуть бути домінуючими механізмами формування ГЕРХ за довготривалого (більше 10 років) перебігу ХП (що супроводжується зниженням екзокринної функції ПЗ), причиною зміни клінічної картини ХП й якості життя таких пацієнтів (тобто обтяжувати перебіг захворювань, особливо за приєднання езофагодуоденальних та шлункових ерозивних уражень), тому профілактика захворювання (як первинна, так і вторинна) є актуальною, особливо для пацієнтів лікарів первинної ланки.

Первинні та вторинні профілактичні заходи

Метою первинної профілактики вважається попередження розвитку захворювання. Для цього потрібно вимагати від пацієнтів виконання наступних рекомендацій: дотримуватися здорового способу життя, раціонально харчуватися, знижувати масу тіла при ожирінні, не вживати самостійно ліки (седативні, снодійні, транквілізатори, блокатори Са-каналів, теофілін, холінолітики, нітрати, простагландини, НПЗП тощо), які викликають рефлюкс або пошкоджують слизові травного тракту, тільки за відповідними показаннями, визначеними лікарем.

Метою вторинної профілактики є зниження рецидивів і попередження прогресування захворювань, де принципів первинної профілактики потрібно дотримуватися дуже ретельно.

Зміни способу життя, що рекомендуються для пацієнтів з ГЕРХ, об'єднують у 3 категорії:

- до першої відносять рекомендації щодо уникнення вживання їжі, яка може викликати рефлюкс (кави, алкоголю, шоколаду, жирної їжі);
- до другої категорії відносять уникнення вживання кислих продуктів, які можуть викликати печію (цитрусові, газовані напої, прянощі);
- до третьої категорії рекомендацій віднесено поведінку, яка може знизити ураження стравоходу кислотою (зниження маси тіла, відмова від куріння, підняття головного края ліжка, уникнення вживання їжі менше ніж за 2-3 години до сну, відмова від тугих поясів, корсетів, важких фізичних навантажень, тривалих нахилів тулуба, так званої пози городника). Наприклад, якщо у пацієнта немає печії після вживання кави, то цей продукт можна йому не забороняти. А якщо пацієнт відчуває печію, наприклад, після вживання карамельних цукерок, то їх йому слід уникати.

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації гастроентерологів, схуднення необхідно рекомендувати пацієнтам із зайвою масою тіла або ожирінням і синдромами ГЕРХ. Підняття головного края ліжка необхідно пацієнтам, яких турбує печія або регургітація в лежачому положенні (рівень доказовості В). Інші ж модифікації способу життя, включаючи уникнення пізніх прийомів їжі, вживання специфічних продуктів або специфічної діяльності, повинні бути підібрані індивідуально для кожного пацієнта з ХП із ГЕРХ [51].

Необхідно розповідати пацієнтам про важливість раннього звернення по медичну допомогу. Згідно з Пштадським керівництвом з лікування ГЕРХ (2008), яке базується на даних доказової медицини, виділяють 3 рівні медичної допомоги хворим на ГЕРХ: перший — самолікування, другий — первинна медична допомога (лікар загальної практики, сімейної медицини), третій — вторинна спеціалізована медична допомога (гастроентеролог).

Якщо типові симптоми рефлюксу (печія, регургітація) з'являються у пацієнта не частіше 1 разу

на тиждень, можливе самостійне проведення симптоматичної корекції цих скарг (за порадою фармацевта) за допомогою антацидів або альгінатів. Якщо печія турбує 2 і більше разів на тиждень, необхідно звернутися до лікаря загальної практики, який у разі ГЕРХ із типовим перебігом може призначити подальший прийом антацидів або альгінатів, а ППП — тільки за потребою.

Вторинна медикаментозна профілактика залежить від ступеня вираженості ГЕР. Вирішення питання про варіант терапії залежить від тяжкості перебігу (ерозивної з езофагітом і неерозивної ГЕРХ без езофагіту).

Ступінь ушкодження слизової оболонки стравоходу визначає і тривалість терапії: як правило, впродовж 2-4 місяців з наступною підтримувальною терапією впродовж 3-6 місяців. Терапія за потребою використовується для профілактики загострень за відсутності езофагіту або при легкому його варіанті. Кожен напад болю або печії необхідно купірувати, оскільки це є сигналом патологічного закислення стравоходу, що сприяє прогресуванню морфологічних змін стравоходу і обтяжує перебіг коморбідної патології. Тяжкий езофагіт III-IV ступеня потребує довготривалої або постійної підтримувальної терапії ІПП (як вважається на сьогодні).

У положеннях V Маастрихтських рекомендацій велику увагу приділено значенню езомепразолу* у лікуванні пацієнтів із ГЕРХ (ця методика може використовуватися і при ХП). Після перорального вживання препарат всмоктується в тонкій кишці й потрапляє у кровообіг, транспортується до парієтальної клітини слизової оболонки шлунка і накопичується у просвіті секреторних каналців. Там езомепразол активується та інгібує фермент цистеїн, завдяки чому знижується кислототвірна функція. Після всмоктування у тонкій кишці препарати цього класу проходять метаболізм «першого проходження» у печінці (завдяки метаболічним процесам із ізоформами цитохрома Р450 — СYP2C19 и СYP3A4). Як результат, метаболіти стають неактивними і виводяться з організму. Доведено, що вже в перший день прийому кислотної продукції знижується.

Відносно ГЕРХ, то езомепразол дозволяє ще забезпечити високу частоту загоювання ерозій стравоходу (порівняно з омепразолом, лансопрозолем), значно зменшити нічні симптоми ГЕРХ, через 2 тижні прийому достовірно нормалізує сон, поліпшує показники якості життя. До того ж при прийомі цього препарату немає необхідності коригувати його дозу для людей похилого віку з легкими та середньої тяжкості змінами функцій печінки.

За наявності ерозивної та торпідної до лікування ГЕРХ езомепразол призначається у дозі 40 мг 1 раз на добу ввечері. Таблетку приймають за 1 годину до вживання їжі протягом 8-12 тижнів. За неерозивної форми — 4-6 тижнів. При підтримувальній терапії призначається 40 мг 1 раз на добу протягом 3-5 днів «за вимогою» і по 40 мг 1 раз на добу по методиці «вихідного дня» у суботу та неділю. Показанням до призначення є ситуація, коли необхідно отримати швидкий результат при наявності стравохідних, гастродуоденальних кровотеч, при невідкладній диференційній діагностиці стенокардії, гострого коронарного синдрому, гострого панкреатиту.

Критерієм успішності заходів вторинної профілактики є зниження частоти загострень, відсутність ознак прогресування, зниження ступеня тяжкості ГЕР, попередження розвитку відповідних ускладнень. Крім того, всі пацієнти з ХП і ГЕРХ за наявності ендоскопічних ознак езофагіту повинні знаходитися під диспансерним наглядом з ендоскопічним контролем не рідше 1 разу в 2-3 роки.

Слід звернути увагу на проблему ведення вагітних жінок із таким поєднанням, як ХП і ГЕРХ, про що ми рідко говоримо.

Перебіг ХП та ГЕРХ у вагітних

У вагітних жінок ПЗ працює в посиленому режимі: з одного боку, організм вагітної повинен переробляти підвищену кількість їжі, а з іншого боку, необхідна

* На українському фармацевтичному ринку езомепразол представлений препаратом Лемозар (ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» група компаній САН ФАРМА) у різних лікарських формах: гастрорезистентні таблетки по 20 та 40 мг, порошок ліофілізований для ін'єкцій 40 мг. Препарат застосовується для лікування осіб з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, лікування та профілактики виразок, спричинених тривалим вживанням нестероїдних протизапальних препаратів, як компонент ерадикаційної терапевтичної схеми, а також для лікування повторних кровотеч з пептичних виразок, синдрому Золлінгера — Еллісона. Езомепразол є кислотолабільним і застосовується перорально у формі гранул у кишковорозчинній оболонці. Абсорбція езомепразолу відбувається швидко, пікові концентрації у плазмі крові досягаються приблизно через 1-2 години після прийому дози. Езомепразол повністю метаболізується за допомогою цитохромної системи Р450 (СYP). Основні метаболіти езомепразолу не впливають на секрецію шлункового соку. Близько 80% пероральної дози езомепразолу виводиться у формі метаболітів із сечею, інше — з калом.

більша концентрація інсуліну, щоб забезпечити розвиток плода. Але це може сприяти гіперглікемії та гіперінсулінемії через функціональну неспроможність печінки, а також порушенню діяльності інших ендокринних органів адаптивного спрямування (щитоподібної залози, наднирників, гіпофіза). Втім, порушення ендокринної функції ПЗ знаходять відображення і в діяльності зовнішньосекреторної функції, спочатку підвищуючи ферментативну активність, що при певних умовах може стати причиною розвитку панкреатиту у будь-який термін вагітності, але частіше в другій її половині.

В останні роки встановлено збільшення випадків ХП у вагітних. При цьому тяжкість перебігу фіксується в 30% пацієнтів і, що характерно, з гострим перебігом.

Стосовно ХП, то він не завжди діагностується у вагітних. Він викликається багаточисельними причинами і має відповідні наслідки.

По-перше, причиною може бути аутоліз паренхіми залози внаслідок інфекційних процесів або під впливом стискання проток залози, особливо при розвитку плода та збільшення матки при цьому. Це порушує роботу ПЗ, формуючи спочатку панкреатію, а потім саме захворювання.

Іншою причиною є порушення травлення внаслідок зниження тону жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Існують первинні та вторинні дисфункціональні порушення. При первинних спостерігається зниження чутливості рецепторного апарату до нейрогуморальної стимуляції, що може мати генетичне походження або причиною може бути хронічне запалення з метаболічними порушеннями. Вторинні порушення пов'язані з вагітністю, прийомом гормональних препаратів, цукровим діабетом, гепатитами, стисканням маткою, особливо в третьому триместрі вагітності.

Клінічно симптоматика стерта майже в третини вагітних. Інші жінки скаржаться на абдомінальний біль різної інтенсивності залежно від гіпо- або гіперкінетичних порушень з локалізацією в правому підребер'ї, частіше за все ультрасонографічно встановлюється вміст мікролітів у жовчному міхурі.

За наявності скарг на гіркоту в роті виявляється замаскоподібна жовч, що вважається суттєвою ознакою біліарного панкреатиту, дисфункції сфінктера Одді. Діагностувати його можливо при розширенні холедоха більше 12 мм, та й то лише під час нападу. У випадку хірургічного втручання у вагітних значення має трьохмірна ультразвукова реконструкція. Метод дозволяє отримати об'єктивне уявлення про топографічне знаходження органів черевної порожнини, виявити розповсюдженість та ступінь інтенсивності змін, що має значення для вибору тактики лікування.

У половини вагітних виявляється підвищення аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази в 2 або 2,5 рази (при двократному дослідженні). Підвищення активності амілази в крові свідчить про панкреатичний характер болю в 70% випадків, у 30% випадків показники можуть вказувати на ураження сечовивідних шляхів.

Вважається, що причинами холестази є загострення або маніфестація хронічного холециститу, гольовчастий панкреатит, токсичні ураження печінки, вірусні інфекції, гепатити (HBV, HCV, HAV, CMV, HSV, аденовірус, ентеровіруси, вірус Коксаки, вірус Епштейна – Барра), паразитарна інвазія (опісторхоз), доброякісні негемолітичні гіпербілірубінемії, онкологічні захворювання, рецидивуючий холестаз нез'ясованої етіології.

Інфікування може відбуватися внутрішньоутробно, у дитячому, юнацькому або будь-якому віці. Воно може відбуватися не один раз у поєднанні з бактеріальними інфекціями, які уражують тканину ПЗ. Запалення у вогнищі первинного ураження зберігається впродовж всього життя, супроводжується сенсibiliзацією тканин ПЗ, що призводить до розвитку й прогресування зовнішньосекреторної недостатності, фіброзу, а в ряді випадків — до цукрового діабету 2 типу. Важливо, що період від первинного ураження до маніфестних проявів може бути як довготривалим, так і коротким. Для ХП, які асоціюються з цитомегаловірусною та мікоплазмозною інфекцією, формується полісистемність та полісиндромність ушкоджень. Клінічними особливостями

таких панкреатитів у вагітних є латентний характер перебігу, а при рецидивах інфекцій та реплікації вірусу у тканинах ПЗ з'являється рецидивуючий абдомінальний біль у верхній частині живота, іноді тільки зліва або тільки справа, транзиторна гіперглікемія або напади гіпоглікемії (частіше пов'язані з гіперінсулінізмом). Прогресує ферментна недостатність ПЗ поряд із морфологічними змінами ПЗ, які констатують при ультрасонографічному дослідженні. Виявляють вірусні маркери.

Необхідно враховувати, що ХП при вагітності поряд з наявністю вірусної або мікоплазмозної інфекції часто супроводжується вторинними психосоматичними розладами як у період вагітності, так і в післяродовому періоді, з гормональними змінами (які самі по собі можуть їх викликати). Клінічна картина соматогенії частіше проявляється астеничною депресією з гіпертензією, явищами слабкості, підвищеної втомлюваності. За наявності тупого постійного болю з підсиленням після їжі розвивається ситобобія, соматогенна депресія, іпохондрична та психастенічна симптоматика, що значно ускладнює перебіг вагітності.

Однією з причин панкреатиту у вагітних є надлишкове використання ліків, наприклад, надлишок вітамінно-мінеральних комплексів може негативно впливати на діяльність органів травлення, порушувати функцію ПЗ.

ГЕРХ у вагітних часто зустрічається як окреме захворювання, так і в поєднанні з ХП. Упродовж усієї вагітності печія та дисфагію відчуває майже половина жінок.

Печія у вагітних є основним клінічним проявом. Вона може тривати від декількох хвилин до декількох годин, багатократно повторюватися — по декілька разів на добу, посилюватися у горизонтальному положенні, при перевертанні з одного боку на інший (частіше печія турбує вагітних сильніше при положенні на лівому боці). Крім того, нахили тулуба вперед при застібанні взуття (так званий симптом шнурка) теж провокують появу печії. Якщо вона виникає вночі під час сну, вагітна жінка вимушена вставати, деякий час ходити по кімнаті, пити воду. Деяким доводиться спати сидячи. Іноді у вагітних разом із печією підсилюється слиновиділення. У багатьох жінок печія починається під час вагітності і закінчується через деякий час після пологів. Втім часто печія є наслідком загострення ХП.

Слід зазначити, що печія часто супроводжується відчуттям туги, тривоги, пригніченим настроєм. При тривалій печії з'являється біль за грудиною, відрижка повітрям, одинофагія. До того ж біль часто ірадіює у потиличну ділянку голови, у міжлопатковий простір, посилюється під час їди або після неї. Печія зазвичай розвивається після їди, особливо після вживання жирної, смаженої та гострої їжі. Щоб запобігти появі печії, деякі жінки їдять 1 раз на добу, що може сприяти суттєвому зменшенню маси тіла та й взагалі погано для здоров'я.

Вважається, що під час вагітності на травний тракт впливає послаблення перистальтики кишечника через зниження чутливості його хеморецепторів до серотоніну та гістаміну. Іншим механізмом вважають зниження тону гладкої мускулатури кишечника під час дії гормонів гестації, які в більшості випадків порушують склад мікробіоти кишечника та слизових оболонок. У глотці та кишечнику виникають умови, сприятливі для надлишкового бактеріального росту, для розвитку кислої та бродильної диспепсії. Крім цього, збільшується внутрішньочеревний тиск, розвивається дисфункція товстої та прямої кишки через зростання тиску завдяки збільшенню розмірів матки. При цьому сповільнюється кровообіг у ворітній та нижній порожнистій венах і виникає повнокрів'я у гемороїдальних венах. Активуються основні прозапальні тканеві механізми, які можуть призводити до загострення ХП.

Основою лікувальних заходів за наявності ГЕРХ є максимальне посилення факторів захисту від рефлюкса та агресії кислотно-пептичного фактора. Вони повинні починатися з виконання рекомендацій щодо зміни стилю життя і дотримання дієти. Необхідно запобігати появі запорів, тому що будь-які навантаження призводять до підвищення внутрішньочеревного тиску, закиду кислого вмісту шлунка у стравохід, що викликає печію.

Вагітній за відсутності протипоказань рекомендується спати, піднявши ліжко з боку голови під кутом 15 градусів; одних високих подушок замало. Протипоказане довготривале перебування під нахилом, довге лежання на рівному ліжку, виконання гімнастичних вправ, що пов'язані з напруженням черевного пресу. Не рекомендується носити тугі пояси та корсети.

Показане харчування 5-7 разів на добу малими порціями. Рекомендується вживати продукти, які мають лужний компонент (харчові антациди): молоко, вершки, сметану, сир, парові білкові омлети, відварене м'ясо, рибу, птицю, вершкову та рослинну олію, білий хліб. Овочі потрібно відварювати, можна вживати їх у протертому вигляді. Яблука краще запікати.

Не рекомендується їсти страви з жирним смаженим м'ясом, птицею, рибою, копчені, гострі, деякі овочі (білокачанну капусту, редис, редьку, ріпчасту цибулю, часник), а також гриби, чорний хліб, шоколад, пити газовані та шипучі напої, гарячий чай, чорну каву, кислі фруктові соки та компоти.

Після їди бажано не лягати одразу — краще посидіти, постояти або походити: це сприяє більш швидкій евакуації вмісту зі шлунка.

Відповідно до стандартів лікування ГЕРХ використовують антациди, прокінетики, блокатори H₂-гістамінових рецепторів, ІПП. Але не всі препарати цих груп можна призначати вагітним. Частіше за все призначають антациди.

Антацидні засоби поділяються на всмоктувальні (розчинні, системні — магнію окис, кальцію карбонат, натрію гідрокарбонат) та невсмоктувальні (несистемні, нерозчинні — магнію карбонат, алюмінію фосфат, алюмінію гідроксид). Європейський консенсус рекомендує для вагітних антациди на основі магнію та кальцію, тому що в них високий профіль безпеки.

Всмоктувальні антациди на основі кальцію мають додаткову позитивну дію для профілактики артеріальної гіпертензії та прееклампсії вагітних, а додавання сульфату магнію знижує ризик еклампсії на 50% порівняно з плацебо і ризик материнської смерті. Вони не мають серйозних короткострокових побічних ефектів. Рекомендується не використовувати бікарбонат натрію, тому що він викликає метаболічний алкалоз і перевантаження рідиною.

Антациди потрібно приймати окремо від препаратів заліза, тому що залізо засвоюється при збереженій шлунковій секреції. Короткими курсами можна приймати фосфалюгель, гастал, гавіскон, гелюсил, маалокс, ренні. Не можна призначати алмагель. Препарати, в яких є диметикон і гвайазулен, добре себе зарекомендували при диспепсичних симптомах та неускладненій ГЕРХ у вагітних.

При лактації всмоктувальні антациди потрапляють у молоко, що не бажано для дитини, в той час як невсмоктувальні не накопичуються у материнському молоці, що і визначає їх використання.

Стосовно призначення прокінетиків, то вони використовуються при вираженій нудоті та блюванні. При лактації дозволено призначати метаклопрамід. Домперидон рекомендується тільки у тих випадках, коли користь перевищує потенційний ризик.

Блокатори H₂-гістамінових рецепторів та ІПП бажано не призначати вагітним жінкам та під час лактації.

Отже, знання про небажані ефекти лікарських засобів допоможуть звести ризик до мінімуму.

Зважаючи на те, що ХП часто поєднується з ГЕРХ і змінює клінічну симптоматику, особливо при ожирінні та під час вагітності, виникає необхідність у ранній діагностиці такої коморбідності, що полегшить проведення профілактичних заходів та лікування таких пацієнтів.

Література

- Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. К.: Демос. — 2000. — 321 с.
- Буклис Э.Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э.Р. Буклис, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтер., гепат., колопроктологии. — 2006. — № 6. — С. 79-83.
- Фадеев Г.Д. Уражения гастродуоденальной диланки у хворих на цукровий діабет: клініко-популяційні аспекти / Г.Д. Фадеев, В.А. Чернишов // Ліки України. — 2011. — № 7 (153). — С. 48-55.
- Чернявский В.В. Ведение больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: лечение, основанное на доказательствах / В.В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 3 (59). — С. 87-92.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



ПЕМОЗАР

Езомепразол є S-ізомером омепразолу*



Р.П. № UA/16240/01/01
Наказ МОЗ України від 16.08.2017 № 944



Р.П. № UA/13925/01/02
Наказ МОЗ України від 31.10.2019 № 2205



Р.П. № UA/13925/01/01
Наказ МОЗ України від 31.10.2019 № 2205

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПЕМОЗАР (PEMOZAR)*.

Склад: діюча речовина: esomeprazole; 1 флакон містить езомепразолу натрію еквівалентно езомепразолу 40 мг. **Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій та інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагіальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонного насоса. Код АТХ A02B C05. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Дорослі. Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу. Діти та підлітки віком від 1 до 18 років. Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) у пацієнтів з ерозивним рефлюксним езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо використовувати пероральний шлях введення. Пацієнтам, які не можуть застосовувати препарат перорально, призначають парентеральне введення езомепразолу в дозі 20-40 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень та після впровадження езомепразолу в широку медичну практику повідомлялося про наведені побічні ефекти. **З боку системи крові:** лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія. Набряк та анафілактична реакція/шок. **Упаковка.** По 1 флакону з порошком у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Барода Хайвей, Халол, Гуджарат, 389350, Індія.

Не є рекламою. Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Увага! Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем! Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел. в Україні: +38 (044) 3717721 (вартість дзвінків — відповідно до тарифів Вашого оператора).

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕМОЗАР (PEMOZAR).



ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (група компаній САН ФАРМА).
м. Київ, 02121, Харківське шосе, 175, оф. 14. Тел: +38 044 371 77 21