

О.Г. Шадрін, д. мед. н., професор, керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ; Л.В. Ігнатко, к. мед. н., доцент кафедри охорони материнства та дитинства факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету

Сучасні підходи до діагностики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей



О.Г. Шадрін

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – це хронічне рецидивне захворювання, яке характеризується певними стравохідними і позастравохідними клінічними проявами та різноманітними морфологічними змінами слизової оболонки стравоходу внаслідок ретроградного надходження в нього шлункового або шлунково-кишкового вмісту. Безпосередньою причиною ГЕРХ є гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР) – закидання у стравохід шлункового або шлунково-кишкового вмісту, здатного спричинити фізико-хімічне пошкодження слизової оболонки [1].

Частота ГЕРХ у дітей достеменно не відома, оскільки застосування інвазивних методів обстеження (рН-метрії та ендоскопії), особливо в дітей молодшого віку, суттєво обмежено. У структурі гастроентерологічної захворюваності, за даними різних авторів, вона складає від 8 до 25% [3, 4, 8]; у популяції серед дітей віком до 5 років – 0,9 на 1000 дітей; у дітей, які пройшли обстеження із застосуванням езофагогастроуденоскопії, рефлюкс-езофагіт виявлено у 23% випадків; у старшій віковій групі (12-15 років) ГЕРХ діагностували в кожній другій дитині. Можна припустити, що з віком частота ГЕРХ збільшується, оскільки водночас із новими випадками захворювання в популяції відбувається збільшення частки дітей з раніше діагностованим захворюванням, що є хронічним і супроводжує процес дорослішання.

Виникнення патологічної ГЕРХ може бути пов'язано з недостатністю кардії, порушенням кліренсу стравоходу, моторики шлунка і дванадцятипалої кишки. Порушення кліренсу стравоходу та гастродуоденальної моторики часто пов'язані з порушенням функції вегетативної нервової системи різного походження. Важливими сприятливими факторами розвитку ГЕРХ є також ожиріння, недиференційована дисплазія сполучної тканини, ковзна грижа стравохідного отвору діафрагми. Інфікування й ерадикація *Helicobacter pylori* (*Hp*) не відіграють вирішальної ролі в генезі ГЕРХ [2]. Кілька метааналізів показали статистично значущу низьку поширеність *Hp* при ГЕРХ [5], у тому числі зі стравоходом Барретта [6] або аденокарциномою стравоходу [7]. Проте ерадикація *Hp* не погіршує перебіг вже наявної ГЕРХ і не впливає на ефективність лікування інгібіторами протонної помпи – ІПП [8, 9].

Для здорових дітей раннього віку характерний фізіологічний рефлюкс після їжі без клінічних симптомів, малої тривалості, з рідкісними епізодами під час сну. Частота – не більше 1 закидання в годину, при цьому відразу відбувається очищення стравоходу, про що свідчить швидкість нейтралізації хімічного подразника. Слина, що містить лужні компоненти і стікає по стінках стравоходу, відіграє певну роль в його очищенні й нейтралізації регургітату [10].

Механізм виникнення фізіологічного рефлюксу в дітей і дорослих однаковий, але в немовлят має специфічні особливості: великий обсяг споживаної їжі на 1 кг маси тіла, погана еластичність шлунка і короткий стравохід, що спричиняє переповнення шлунка і відрижку. Хоча резистентність слизової оболонки стравоходу в дітей досліджена не була, вважають, що вона така ж, як і в дорослих.

Прояви ГЕРХ у дітей різного віку неоднакові. На першому році життя ГЕРХ маніфестує зригуванням і блюванням. Зазвичай відрижки в дітей перших місяців життя не є приводом для занепокоєння. Однак при погіршенні загального стану дитини, частих і рясних зригуваннях необхідно виключити патологічний рефлюкс. Встановити точні відмінності між дитячими відрижками і ГЕРХ у перші два роки життя, ґрунтуючись лише на клінічних даних, практично досить складно [11]. Діти перших місяців життя перебувають у групі високого ризику за розвитком як первинного патологічного ГЕР внаслідок функціональних порушень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), так і вторинного, що розвивається на тлі можливої структурної, інфекційної, метаболічної, неврологічної або алергічної патології, що потребує спеціалізованого лікування [12]. Запідозрити ГЕРХ у немовлят або дітей без очевидної регургітації можна за наявності незрозумілих труднощів під час годування (наприклад, відмова від годування, блювотні рухи або задуха), порушенні поведінки, хронічного кашлю, охриплості голосу, епізодів пневмонії та при поганому зростанні. Деякі алергічні реакції на коров'ячий молочний білок, які не є IgE-опосередкованими, можуть бути схожі на прояви ГЕРХ, особливо в дітей раннього віку з симптомами атопії.

Симптомами ГЕРХ у дітей старшого віку, як і в дорослих, є печія, біль за грудиною, біль в епігастрії. ГЕРХ часто зустрічається в дітей старшого віку, які страждають на бронхіальну астму, хоча остаточно не зрозуміло, чи астма викликає захворювання стравоходу, чи сприяє його прогресуванню. Дітям, які страждають ожирінням і мають печію або кислотну відрижку, необхідно довести, що втрата ваги може поліпшити перебіг захворювання.

Сьогодні в педіатрії для діагностики та оцінки ступеня тяжкості ГЕРХ не рекомендується проводити контрастне дослідження верхніх відділів ШКТ. Його призначають за необхідності виключити кишкову непрохідність внаслідок завороту або дітям з дисфагією [1].

На практиці зазвичай виконують ендоскопію з біопсією. Показанням для її проведення є: кривава блювота чи мелена (чорний, смордючий кал); дисфагія; відрижки, які турбують дітей після 1 року і не мають тенденції до зникнення; недостатнє збільшення маси тіла та зросту, пов'язане з очевидною регургітацією; біль за грудиною, в епігастрії або у верхній частині черевної порожнини, який потребує постійної терапії або рефрактерний до медикаментозної терапії; непереносимість їжі та регургітація; незрозуміла залізодефіцитна анемія; підозра

на синдром Сандіфера. Показаннями до проведення рН-метрії стравоходу в дітей є: рецидивна аспіраційна пневмонія, незрозумілі напади апное, часті запалення верхніх дихальних шляхів, карієс зубів у дітей з неврологічними проблемами, часті середні отити, підозра на синдром Сандіфера. Стравохідне дослідження рН у дітей вважається необхідним для забезпечення ефективного пригнічення продукції кислоти [3, 4].

У дітей різного віку ГЕРХ може призводити до рефлюкс-езофагіту, рецидивної аспіраційної пневмонії, частого отиту (наприклад, більше 3 епізодів за 6 міс), ерозії зубів у дітей або підлітків з неврологічними захворюваннями, зокрема дитячим церебральним паралічем.

Найчастіше в основі тяжкої ГЕРХ лежать неврологічні й нейромоторні порушення, перенесені оперативні втручання на стравоході (наприклад, з приводу атрезії стравоходу або хітальної грижі), хронічні захворювання легенів, хіміотерапія, підвищений тиск у черевній порожнині, постійне перебування в положенні на спині тощо. Крім того, діти звикають до тривалого наявності симптомів і сприймають їх як норму, а за неврологічних розладів діти не здатні висловлювати скарги або просто не знають симптомів захворювання. Важливим фактором розвитку тяжкого рефлюксу є хітальна грижа, яку виявляють під час ендоскопії майже у 40% дітей з тяжкою ГЕРХ, незалежно від наявності інших значених вище порушень. Істотну роль у виникненні ГЕРХ відіграють сімейні та генетичні фактори. Виявлена висока кореляція між наявністю симптомів рефлюксу, хітальної грижі, ерозивних езофагітів, стравоходу Барретта й аденокарциномою стравоходу у членів сім'ї, що вказує на роль спадковості у виникненні ГЕРХ та її ускладнень [1].

Терапія ГЕРХ у дітей, на відміну від дорослих, розроблена недостатньо, а деякі положення, особливо щодо фармакотерапії, дуже суперечливі. Відповідно до рекомендацій Державної служби охорони здоров'я Англії, діти повинні спати на спині. Але в грудному віці це може спричинити аспірацію при зригуваннях. Якщо в дитини, що перебуває на грудному вигодовуванні, часто спостерігається регургітація, слід переконатися, що годування здійснюється правильно. Для таких дітей рекомендована альгінатна терапія протягом 1-2 тижнів. Якщо альгінатна терапія успішна, відмінити її слід поступово, з певними інтервалами, щоб перевірити, чи одужала дитина [19].

Якщо регургітація часто виникає в дитини, що перебуває на штучному вигодовуванні й має надмірну вагу, важливо зменшити обсяг споживаної нею їжі

й годувати частіше, але в меншому обсязі за одне годування при збереженні належної загальної добової кількості їжі. Також слід давати дитині суміші, які містять рисовий чи кукурудзяний крохмаль, камідь бобів ріжкового дерева. За відсутності ефекту харчування згущеною сумішшю припиняється і також пропонується альгінатна терапія протягом 1-2 тижнів. Якщо така терапія успішна, можна припинити її та оцінити ефективність [3, 4].

Лікування дітей з езофагітом великими дозами оральних антацидів, що містять алюміній (гідроксид магнію та гідроксид алюмінію), дає такий самий ефект, як і терапія антисекреторними препаратами. Однак у результаті підвищення в плазмі крові концентрації алюмінію в дітей і немовлят можливі побічні реакції (остеопенія, мікроцитарна анемія і нефротоксичність), що обмежує їх використання в дозах, ефект від яких можна порівняти з дією антисекреторних препаратів. При тривалому лікуванні цими препаратами в дорослих і дітей можуть виникнути прояви гіпофосфатемічного метаболічного захворювання кісток (рахіту), особливо це стосується дітей першого року життя. Використання антацидів доцільно при слабо виражених періодично виникаючих симптомах або за необхідності зняти печію. Оскільки вони можуть впливати на всмоктування деяких препаратів, їх приймають з інтервалом не менше однієї години. За наявності більш ефективних і безпечних препаратів (ІПП) тривалий прийом антацидів не рекомендується [13].

За необхідності тривалого і значного зниження кислотопродукції в дітей сьогодні застосовують антисекреторні засоби. До цієї групи належать і ІПП, які посідають провідні позиції в протоколах лікування гастроентерологічних хвороб як у дорослих, так і в дітей.

Під час досліджень за участю дорослих було доведено, що ІПП порівняно з блокаторами H₂-гістамінових рецепторів сприяють більш швидкому й повному загоєнню езофагітів. Більш висока ефективність ІПП значною мірою обумовлена їх здатністю довше підтримувати інтрагастральне значення рН на рівні 4 або вище. Крім того, ефект ІПП не зменшується з часом, тоді як при прийомі блокаторів H₂-гістамінових рецепторів може розвиватися тахіфілаксія. ІПП також високоефективні й безпечні при вживанні дорослими й дітьми старше 1 року для лікування ГЕРХ, у тому числі з важким езофагітом, при цьому в багатьох дослідженнях було показано, що ослаблення вираженості симптомів і одужання перевищує 90%. Найбільш тривалий досвід використання ІПП у педіатрії був опублікований для омепразолу (дані проспективного дослідження безперервного лікування

протягом 2 років і дані ретроспективного аналізу безперервного використання протягом 11 років [14]).

Є дані про значну варіабельність ефективного дозу омепразолу в дітей. Можливий її зв'язок з віком був показаний T. Andersson і співавт. при дослідженні фармакокінетики та E.G. Hassall і співавт. у ході клінічних досліджень, які відзначили широкий діапазон ефективної дози — 0,7-3,5 мг/кг/добу — у дітей віком від 1 до 16 років. Ці та інші дослідження свідчать, що в дітей віком від 1 до 10 років ППП метаболізуються значно швидше, ніж у дорослих, ось чому дітям слід збільшувати дозу препаратів при розрахунку її на 1 кг маси тіла. Однак у дітей віком до 1 року фармакокінетика ППП менш передбачувана. Щодо таких дітей даних дуже мало, а ті, що є, вказують на необхідність дотримання особливої обережності при призначенні ППП хворим цієї вікової групи, особливо дітям віком до 6 міс [15].

Наразі ППП не рекомендовані Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для застосування у дітей грудного віку (до 12 міс). Було виконано 4 рандомізованих контрольованих дослідження за участю дітей грудного віку з клінічним діагнозом ГЕРХ. Жодне з цих досліджень із вивчення ППП (езомепразолу, лансопразолу, пантопразолу та омепразолу) не продемонструвало ефективності цих препаратів. Попри брак доказових даних у підтвердженні ефективності ППП для лікування ГЕРХ у дітей грудного віку, застосування цих препаратів у немовлят з часом зростає. Серед 145 000 педіатричних пацієнтів віком молодше 12 міс у 2009 р. у США було близько 404 000 випадків їх призначення [15].

Застосування ППП для лікування ГЕРХ у дітей грудного віку ґрунтується на припущенні, що кислотний рефлюкс у них є причиною симптомів захворювання. Питання про відносний внесок кислотного фактору в розвиток ГЕРХ у дітей порівняно з дорослими весь час дискутується. Хоча дослідження Voyle і співавт. [16] показало, що активність секреції кислоти з поправкою на масу тіла (у мілеквівалентах на 1 кг/год) у дорослих була схожою з активністю секреції кислоти в немовлят віком молодше 1 року, інші дослідження, в яких не робилася поправка на масу тіла (оцінка виконувалася в мілеквівалентах на годину), виявили, що активність секреції кислоти в дорослих значно вище, ніж у немовлят, при цьому ступінь цієї активності в різних дослідженнях був різним. Усі клінічні дослідження, метою яких було визначити, чи є різні ППП ефективними для лікування ГЕРХ у немовлят, не змогли продемонструвати їх ефективність у цій популяції. Результати спостережень свідчать про те, що симптоми, на підставі яких у немовлят, що включалися в ці дослідження, ставився клінічний діагноз ГЕРХ (наприклад, занепокоєння, відригування їжі, блювання їжею), не є проявом кислотної рефлюксної хвороби.

Отже, застосування ППП у дітей грудного віку обмежується пацієнтами з ендоскопічно задокументованими порушеннями, зумовленими дією кислоти, такими як ерозивний езофагіт. Призначення ППП у немовлят з ГЕР або ГЕРХ без ендоскопічно підтверджених порушень, зумовлених дією кислоти, не є обґрунтованим, оскільки застосування ППП не продемонструвало жодної користі в цьому випадку. Крім того, можуть існу-

вати ризики, пов'язані з тривалим використанням ППП у цій підгрупі дітей [15].

У деяких випадках цілком обґрунтованим є застосування ППП як пробного (емпіричного) лікування, особливо коли симптоми нагадують ГЕРХ, слабо виражені й незагрозливі. До загрозливих належать будь-які різко виражені симптоми: кривава блювота, невпинне блювання, анемія, дисфагія, втрата маси тіла або затримка розвитку. Пробне лікування ППП рідко застосовують у немовлят, оскільки в перші місяці життя важко виявити симптоми ГЕРХ, а фармакокінетика (і, відповідно, дози) поки недостатньо вивчена. У результаті досліджень за участю дорослих була показана доцільність емпіричного лікування як діагностичного тесту. Цей підхід має значні переваги (неінвазивність і економічність порівняно з ендоскопією або визначенням рН на самому початку обстеження). Тривалість емпіричного лікування має обмежуватися 2-4 тижнями: цього часу цілком вистачить для оцінки ослаблення вираженості симптомів і ймовірності їх рецидиву при відміні препарату. Лікування ППП не можна різко закінчувати. Його слід припиняти поступово, оскільки переривання терапії може обумовити «реакцію скасування», яка виражається в інтенсивному виділенні кислоти, що сама собою може спричинити рецидив симптомів.

Профіль безпеки ППП досить добре досліджений у дорослих та в дітей старшої вікової групи. Одним з найбільш вивчених серед препаратів цієї групи є пантопразол (Контролок®), який має певні особливості метаболізму, що вирізняють його серед інших ППП. Контролок® характеризується високою біодоступністю (77%), яка не змінюється при повторному прийомі й забезпечує максимально можливу концентрацію препарату в крові вже після прийому першої дози. Важливо, що на його біодоступність не впливає паралельний прийом антацидів. Пантопразол (Контролок®) має найбільшу рН-селективність порівняно з іншими ППП, що проявляється активацією за найнижчих значень рН (рН<3); при більш високих показниках рН він залишається практично неактивним. Високий рівень рН-селективності забезпечує активацію препарату майже виключно в секреторних каналцях парієтальних клітин, де значення рН найнижчі. Таким чином, ймовірність виникнення небажаних явищ, пов'язаних з блокуванням протонних pomp у тканинах інших органів і систем, при використанні пантопразолу є нижчою.

Наш власний досвід лікування кислотозалежних захворювань свідчить про високу ефективність і хорошу переносимість ППП, зокрема препарату Контролок®, при терапії ГЕРХ у дітей [18]. Оскільки патогенез ГЕРХ у дорослих та підлітків є однаковим, застосування пантопразолу в дітей цієї вікової групи очікувано продемонструвало високу ефективність у проведених дослідженнях [20]. Так, V.M. Tsou, R. Baker та співавт. підтвердили, що в дозах 20 та 40 мг пантопразолу значно зменшував прояви ГЕРХ у дітей віком від 12 до 16 років та добре переносився. Крім того, добре вивчений профіль безпеки та низька кількість взаємодій з іншими лікарськими засобами, а також лінійна фармакокінетика пантопразолу, що не має вікових особливостей, робить Контролок® привабливим для використання при ГЕРХ у підлітків.

Можливість використання в дітей і підлітків ще одного представника групи ППП — декслансопразолу (Дексілант)

досить активно вивчається останнім часом. Дексілант завдяки інноваційній технології двофазного вивільнення більш тривало інгібує секрецію соляної кислоти та може вживатися пацієнтами незалежно від прийняття їжі. Зручність у використанні препарату Дексілант дозволить підвищити прихильність до лікування і, як наслідок, отримати кращі результати лікування ГЕРХ.

Багато з цих висновків мають попередній характер і потребують подальших досліджень. Однак для клінічної практики важливо враховувати співвідношення ризику й користі лікування. Препарати, що пригнічують секрецію кислоти, слід призначати в оптимальних для лікування хворої дитини дозах, що не призводять до стану ахлоргідії. У дітей з підтвердженим діагнозом ГЕРХ користь лікування ППП значно перевищує ризик виникнення побічних ефектів, а самі побічні реакції мало відрізняються від таких у дорослих.

Література

- Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C., Hassall E., Liptak G., Mazur L. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) // J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 498-547.
- Malferteiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut 2012; 61(5): 646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
- Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Герасимова Т.А. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у детей // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 1. — С. 14-21.
- Шадрин О.Г., Муквич О.М. Гастроэнтерология детей раннего вѳу. — К., 2010. — С. 18-20, 52-56.
- Ronkainen J., Agréus L. Epidemiology of reflux symptoms and GORD. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2013; 27: 325-37. Review.

- Fischbach L.A., Nordenstedt H., Kramer J.R. et al. The association between Barrett's esophagus and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Helicobacter 2012; 17: 163-75.
- Zhuo X., Zhang Y., Wang Y. et al. Helicobacter pylori infection and oesophageal cancer risk: association studies via evidence-based meta-analyses. Clinical Oncology 2008; 20: 757-62.
- Moayyedi P., Wason C., Peacock R. et al. Changing patterns of Helicobacter pylori gastritis in long-standing acid suppression. Helicobacter 2000; 5: 206-14.
- Fox J.G., Kuipers E.J. Long-term proton pump inhibitor administration, Hp and gastric cancer: lessons from the gerbil. Gut 2011; 60: 567-8.
- Мухаметова Е.М., Эрде С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: эпидемиология, диагностические критерии, прогноз // РЖГК. — 2010. — Т. 20. — № 1. — С. 75-81.
- Orenstein S.R., Izadnia F., Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children // Gastroenterol Clin North Am 1999. — Vol. 28. — P. 947-969.
- Vandenplas Y., Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease // J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002. — Vol. 35(2). — P. 119-36.
- FDA Clinical Review, NDA 20-406/067 (Prevacid use in infants) October 23, 2008. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM214709.pdf>. Accessed May 25, 2011.
- Chen I.L., Gao W.Y., Johnson A.P. et al. Proton Pump Inhibitor Use in Infants: FDA Reviewer Experience // JPGN. — Vol. 54, № 1, January 2012.
- SDI Total Patient Tracker (database online). 2009. Updated March 2010. Accessed March 2010.
- Boyle J.T. Acid secretion from birth to adulthood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: S12-6.
- Barron J.J., Tan H., Spalding J. et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 421-7.
- Шадрин О.Г., Ігнатко Л.В., Герасим'юк С.І. Ефективність застосування інгібіторів протонної помпи для ерадикаційної терапії у дітей з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою // Сучасна гастроентерологія. — № 1 (51). — 2010.
- Gastro-oesophageal reflux disease: recognition, diagnosis and management in children and young people NICE guideline Published: 14 January 2015 nice.org.uk/guidance/ng1. © NICE.
- Tsou V., Baker R., Book L. et al. Multicenter Randomized Double-Blind Study Comparing 20 and 40 mg of Pantoprazole for Symptom relief in Adolescents (12 to 16 Years of Age) with GERD. Clin Pediatr 2006; 45: 741-749.

UA/ (PPIF)/0916/0034

За підтримки
ТОВ «Такеда Україна»

3



КОНТРОЛОК®
antoprazole

Надійний контроль кислотності

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Контролок®
Діюча речовина. Пантопразол. Лікарська форма. Таблетки, резистентні до шлункової кислоти, містять 20 мг або 40 мг пантопразолу порожню для триступінчастого розчинення (т.з. «супі») — 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію, що еквівалентно 40 мг пантопразолу.
Фармакотерапевтична група. Інгібітор протонної помпи. Код АТС A02B C02. Показання. Симптоматичне лікування гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби. Тривале лікування та профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. Для ерадикації Helicobacter pylori у пацієнтів з вираженою шлунковою і дванадцятипалою кишкою, викликаними цим мікроорганізмом, у поєднанні з певними антибіотиками. Вегетна дванадцятипалої кишки. Вегетна шлунка. Синдром Золінер-Елісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Фармакологічні властивості. Пантопразол пригнічує секрецію соляної кислоти шляхом специфічного впливу на протонну помпу парієтальних клітин. Побічні реакції. Біль в епігастральній ділянці, діарея, запор, метеоризм, алергічні реакції, головний біль. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Такеда Гібі, Німеччина / Takeda GmbH, Germany. P. n. МОЗ України: НР/UA/0106/02/01, НР/UA/0106/01/02, НР/UA/0054/01/01.
Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розширення у спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
* Кислотність шлункового соку. Scholten T. et al. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:587-594.

Takeda

ТОВ «Такеда Україна»
03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г,
тел: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua