

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, диагностика, антисекреторные препараты, эзомепразол, «Нексиум».

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний ЖКТ, которое в 25—50% случаев требует применения кислотоснижающих препаратов в течение всей жизни [3,11]. Она характеризуется высокой распространенностью, четкой тенденцией к увеличению заболеваемости во всех странах мира, трудностями диагностики, сложностью лечения, высоким уровнем рецидивирования, существенным негативным влиянием на качество жизни пациентов.

В последние годы принципы и тактика ведения больных с ГЭРБ несколько изменились. Согласно международным соглашениям, в частности Генвальскому (1997) и Монреальскому (2005) консенсусам, рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации (2006), при наличии типичного рефлюксного синдрома в молодом и среднем (до 45—50 лет) возрасте, относительно коротком (до 5 лет) анамнезе и отсутствии тревожных симптомов верхнюю эндоскопию не проводят и больному назначают тест с ингибиторами протонной помпы (ИПП-тест). Он заключается в эмпирическом 2-недельном назначении стандартной дозы омепразола (20 мг) или другого ИПП и оценке результатов лечения *ex juvantibus* [7, 14]. Когда отмечается клинический ответ на ИПП, ставят диагноз ГЭРБ и назначают инициальное лечение, которое заключается в проведении 4—8-недельного лечения стандартными дозами ИПП по утрам [3]. К сожалению, такое лечение в 25—42% случаев недостаточно эффективное [12].

Чтобы быть уверенным, что эти случаи можно впоследствии классифицировать как рефрактерную ГЭРБ, надо быть уверенным в том, что пациент соблюдает комплаенс и действительно принимает ИПП за 30—60 мин до еды. Одно из недавно проведенных исследований показало, что около 70% семейных врачей и около 20% гастроэнтерологов назначают ИПП на ночь или считают, что их прием строго в зависимости от приема пищи не является важным. Это ошибочное мнение [11, 12].

При недостаточном эффекте большинство врачей увеличивают дозу ИПП в 2 раза (перед завтраком и перед обедом), на что «отвечают» около 25% пациентов [3,12]. Больных, которые при таком режиме приема ИПП не отмечают улучшения, можно включать в категорию с «рефрактерной ГЭРБ», которая и является предметом сегодняшнего обсуждения.

Цель исследования — совершенствование диагностики и лечения рефрактерной ГЭРБ путем выяснения ее вероятных причин и их коррекции.

Материалы и методы исследования

Обследовано 425 больных (мужчин — 284, женщин — 141) в возрасте до 45 лет с первичным диагнозом ГЭРБ, у которых получен клинический ответ на ИПП-тест и которым назначено инициальное лечение различными ИПП в стандартной дозе. У 118 больных (27,8%) такое лечение в течение 4 нед было недостаточно эффективным, поэтому его продлили еще на 4 нед, а дозу ИПП повысили вдвое. У 48 пациентов (11,3%) такой режим приема также был недостаточно эффективным, и эти пациенты были классифицированы как больные с рефрактерной ГЭРБ.

Всех их обследовали в соответствии с международным протоколом для рефрактерной ГЭРБ (рисунок) [12]. Выполняли видеоэзофагогастродуоденоскопию (Olympus G140, Япония), рентгеноскопию желудка, интрагастральную pH-метрию и суточный пищеводный pH-мониторинг (система для компьютерной pH-метрии «Оримет», Украина), беззондовый 48-часовой pH-мониторинг с капсулой «Браво» (Medtronic, Швеция), ¹³C-октановый дыхательный тест (IRIS by WATV, Германия).

Результаты и их обсуждение

Первым исследованием, которое проводили, если оно не было проведено ранее, была ЭГДС. В зависимости от наличия или отсутствия эзофагита пациентов разделили на 2 группы: с эрозивной и неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ). Эндоскопические признаки эзофагита выявлены только у 18 из 48 пациентов (37,5%), которые составили I группу. У 30 пациентов (62,5%), составивших II группу, эндоскопическая картина пищевода была нормальной, и их трактовали как больных с рефрактерной формой НЭРБ.

Вероятные причины рефрактерности ГЭРБ, установленные нами при дообследовании у больных с эзофагитами и НЭРБ, представлены в таблице.

В качестве вероятных причин эзофагита в I группе пациентов в 8 случаях (44,4%) рассматривался прием медикаментов (2 пациента — доксицилин, 3 пациента — аспирин, 2 пациента — диклофенак, 1 пациент — препараты железа), в 2 (11,1%) — кожные болезни (плоский лишай), в 1 (5,6%) — пищевая непереносимость с синдромом эозинофильного эзофагита. То есть вероятная причина эзофагита была установлена всего в 11 случаях (61,1%). В 7 случаях (38,9%) явной причины эзофагита не установлено, хотя у всех больных в качестве ИПП применяли омепразол, а при интрагастральной pH-метрии выявляли выраженную гиперсекрецию. На основании

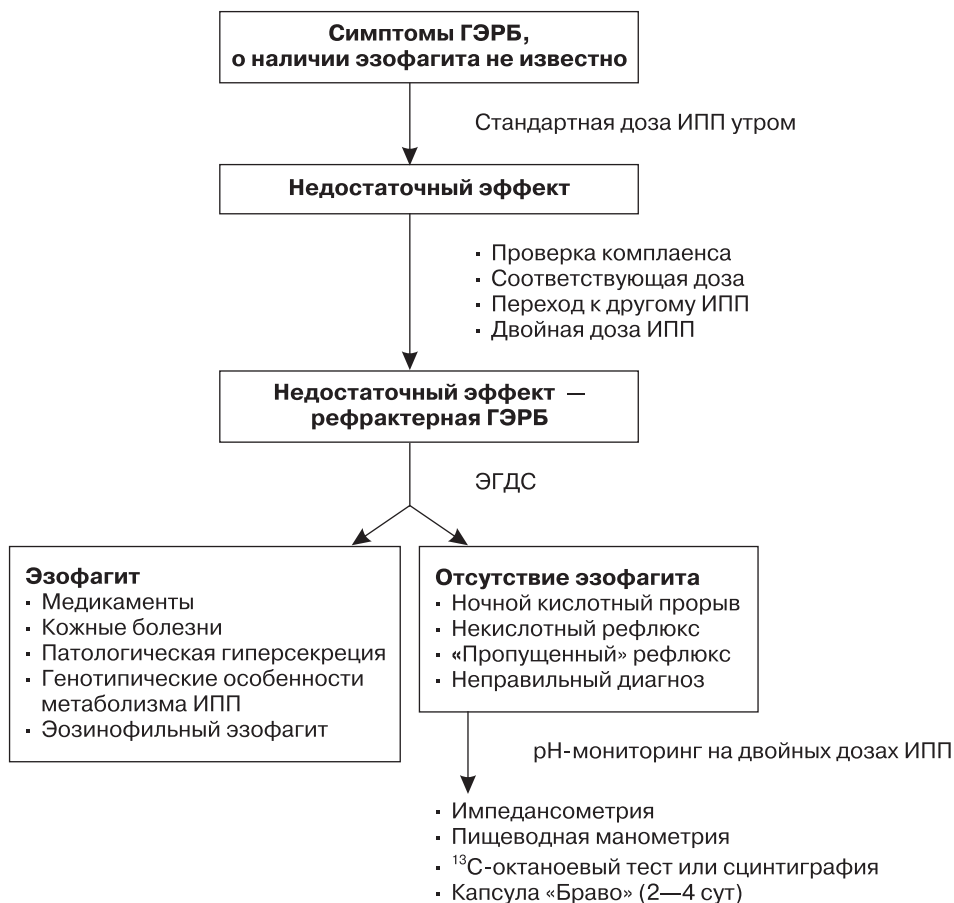


Рисунок. **Диагностический алгоритм при рефрактерной ГЭРБ**

этого нами было предположено, что недостаточная эффективность лечения у данных больных связана, в первую очередь, с применяющимся ИПП (оме-празол).

Во II группе пациентов следующим исследованием, согласно протоколу, был пищеводный рН-мониторинг,

проводимый на фоне приема двойных доз ИПП [9, 12, 16, 17]. По данным литературы, патологические отклонения внутрипищеводного рН-мониторинга, свидетельствующие о сохранении кислотного гастро-эзофагеального рефлюкса (ГЭР), при приеме двойных доз ИПП сохраняются только у небольшой части боль-

Таблица. **Вероятные причины рефрактерной ГЭРБ**

Вероятная причина	Количество больных
Пациенты с рефрактерной ГЭРБ с эзофагитом	18 (100%)
Медикаменты	8 (44,4%)
Кожные болезни	2 (11,1%)
Эозинофильный эзофагит	1 (5,6%)
Причина точно не установлена (патологическая гиперсекреция? генотипические особенности метаболизма ИПП?)	7 (38,9%)
Пациенты с рефрактерной ГЭРБ без эзофагита	30 (100%)
Ночной кислотный прорыв	19 (63,3%)
«Пропущенный» рефлюкс	6 (20%)
Неправильный диагноз	4 (13,3%)
Причина точно не установлена (некислотный рефлюкс?)	7 (23,3%)

ных [9,12,17]. По нашим данным, из 30 пациентов с НЭРБ, составивших II группу, характерные патологические отклонения при суточном пищеводном pH-мониторинге, свидетельствующие о наличии ГЭРБ, были зафиксированы только у 2 больных (6,6%). Согласно протоколу, у оставшихся больных должны быть рассмотрены и исключены такие возможные причины рефрактерности, как ночные кислотные прорывы (НКП), некислотный рефлюкс, огрехи диагностики (пропущенный при pH-мониторинге ГЭР), ахалазия кардиальной части и гастропарез [3, 8, 14, 17].

В наших наблюдениях при суточном pH-мониторинге НКП были зафиксированы у 19 пациентов (63,3%), большинство из которых (15 больных, или 78,9%) не придерживались диеты и злоупотребляли алкоголем (12 больных, или 63,2%). У 11 больных с нормальными показателями 24-часового зондового pH-мониторинга проведен беззондовый pH-мониторинг с капсулой «Браво», при котором среднее время мониторирования составило (64 ± 13) ч, а дополнительные патологические находки, свидетельствующие о сохранении ГЭР даже при приеме двойных доз ИПП, выявлены у 4 (36,4%) больных. Дообследование больных с помощью рентгеноскопии желудка и ^{13}C -октанового дыхательного теста (для определения скорости опорожнения желудка) позволило в 4 случаях (13,3%) поставить другие диагнозы: небольшой ахалазии кардиальной части (1 пациент, или 3,3%) и гастропареза (3 пациента, или 10%). У 18 из 30 больных (60%) наблюдались различные сочетания вышеуказанных причин. В 7 (23,3%) случаях явной причины рефрактерности НЭРБ не выявлено. Хотя на основании косвенных причин (дуодено-гастро-эзофагеальный рефлюкс у 8 пациентов, или 66,6%) был заподозрен некислотный рефлюкс, точная диагностика этого состояния возможна только при импедансометрии, которая в Украине пока не доступна [18].

Таким образом, из 48 случаев рефрактерной ГЭРБ ее вероятная причина была установлена у 34 (70,8%). Коррекция лечения с учетом полученных данных (отмена медикаментов, коррекция диеты, назначение другого ИПП, добавление H_2 -гистаминоблокатора или прокинетики) позволила существенно улучшить результаты у 14 из 18 (77,7%) больных с эзофагитом и у 20 из 30 (66,6%) больных с НЭРБ.

В I группе больных у 7 пациентов, у которых явной причины эзофагита не установлено, несмотря на прием двойных доз омепразола, препарат был заменен эзомепразолом («Нексиум»), который назначали по 40 мг/сут утром до еды. «Нексиум» — принципиально новый ИПП, представляющий собой левовращающий изомер омепразола, за технологию синтеза которого была присуждена Нобелевская премия за 2001 г. По сравнению с омепразолом он обладает улучшенными фармакокинетическими характеристиками, позволяющими более продолжительно и стойко удерживать необходимый для эффективного лечения ГЭРБ интрагастральный pH (> 4) и рассматривается как один из наиболее эффективных ИПП. Отличительными характеристиками «Нексиума» являются улучшенный метаболизм, меньшее взаимодействие с печеночным цитохромным изоферментом CYP2C19 и лучшая предсказуемость кислотоснижающего эффекта [8, 15]. В результате приме-

нения «Нексиума» явное клиническое улучшение в течение 4 нед зафиксировано у 5 пациентов (71,4%).

Во II группе наибольшую часть больных с рефрактерной НЭРБ составили пациенты с НКП. У всех их изменена схема лечения: в качестве ИПП назначен «Нексиум» по 40 мг/сут утром до еды в сочетании с H_2 -гистаминоблокатором фамотидином («Квамател») по 40 мг/сут. Отличительными чертами «Кваматела» являются способность увеличивать интрагастральный pH выше 4 в течение 10–12 ч, особенно ночью, а также отсутствие взаимодействий с печеночной системой цитохрома P450. В результате дополнительного приема «Кваматела» в течение 4 нед клиническое улучшение зафиксировано у 15 из 19 больных (78,9%). Дополнительное применение домперидона у 7 больных с предполагаемым некислотным рефлюксом оказалось эффективным только в 2 случаях (28,6%).

Литературные [12], а также наши данные свидетельствуют о том, что эзофагит при рефрактерной ГЭРБ не является типичным признаком. Если эзофагит все же наблюдается, то должны быть рассмотрены такие его вероятные причины, как прием медикаментов, некоторые кожные заболевания, патологическая гиперсекреция, генотипические особенности метаболизма ИПП, эозинофильные эзофагиты [1, 2, 6, 10, 15, 19].

Согласно данным литературы, лекарственные препараты могут приводить к развитию эзофагита и в молодом, и в пожилом возрасте. У молодых пациентов симптомы острые и часто ассоциируются с одиофагией, болью в груди и дисфагией. У пожилых пациентов жалобы чаще имеют хронический характер и могут осложняться расстройствами двигательной активности пищевода или его стриктурами. Наиболее часто к поражению пищевода приводят прием доксициклина и тетрациклина (особенно у молодых), напроксена, калия хлорида, аскорбиновой кислоты, хинидина, железа сульфата [2]. В недавнем проведенном исследовании примерно треть случаев была вызвана приемом аспирина или других НПВП [10]. У большинства пациентов улучшение наступает в течение 1 нед после отмены этих лекарств на фоне лечения ИПП и/или сукральфатом [2].

Поражение пищевода также может отмечаться при ряде кожных заболеваний. Наиболее часто вызывают рефрактерный пищеводный синдром буллезный эпидермолиз, вульгарная пузырчатка, пемфигоид и плоский лишай, которые обычно рассматриваются как редкие аутоиммунные заболевания [19]. При эндоскопии у таких больных определяют диффузную эритему, слоистость поверхностной слизистой оболочки, которая легко отделяется от подслизистой основы, белесоватые узелки и бляшки, проксимальные стриктуры. Некоторым пациентам в связи с этим для ликвидации стриктур требуется повторное бужирование пищевода. Может быть также эффективным инъекционное эндоскопическое введение стероидов в область поражения [19].

Патологическая кислотная гиперсекреция может ухудшать эффективность ИПП, хотя она не характерна для ГЭРБ. При синдроме Золлингера — Эллисона эндоскопически видимый эзофагит определяется только в 35–40% случаев, иногда — с трудно поддающимися лечению стриктурами [4, 11].

Одной из вероятных причин рефрактерного эзофагита, несмотря на прием двойных доз ИПП, могут быть генотипические особенности их метаболизма. Известно, что ИПП метаболизируются ферментами печеночного цитохрома P450 2C. И хотя фармакокинетические взаимодействия на этом уровне встречаются нечасто, все же генетические вариации в ферментной способности могут наблюдаться. Концентрация в плазме и кислотоснижающий эффект омепразола и лансопризола зависят от CYP2C19-генотипа [1]. Быстрые метаболизаторы демонстрируют более слабые эффекты ИПП на кислотность и заживление эзофагитов, чем средние и медленные [13]. Генетическая предрасположенность к быстрой метаболизации достаточно часто встречается в азиатской популяции (12—20%) и не характерна для европейцев (3—6%) [12, 13]. Путем преодоления данной проблемы является изначальное применение ИПП и H₂-гистаминоблокаторов, слабо метаболизирующихся системой печеночного цитохрома P450 2C, таких, как эзомепразол («Нексиум») и фамотидин («Квамател») [8, 15].

Все чаще наблюдается эозинофильный эзофагит, особенно у молодых мужчин с дисфагией и пищевой непереносимостью [6]. Патогенез эозинофильного эзофагита неизвестен. Диагноз предполагают на основании эндоскопических данных: обнаружении множественных колец, продольных или точечных белых экссудатов. Периферическая эозинофилия не характерна. Дополнительными методами диагностики является лабораторное подтверждение пищевой непереносимости. Интенсивность проявления симптомов уменьшается при применении ингаляционных стероидов (флутиказона пропионата 2 раза в 1 сут — перед завтраком и обедом) в течение 6 нед.

Наиболее характерным эндоскопическим признаком у больных с рефрактерной ГЭРБ является нормальная эндоскопическая картина, часто без или при наличии незначительной диафрагмальной грыжи. Такой вариант значительно более проблематичный и значительно реже приводит к удовлетворительным результатам лечения. У пациентов, получающих ИПП 2 раза в 1 сут, патологические показатели рН-мониторинга, свидетельствующие о сохранении кислотного рефлюкса, отмечаются не более чем в 10% случаев [12]. Хотя на сегодняшний день популярным является предположение, что у этих больных имеется некилотный рефлюкс, должны рассматриваться и другие альтернативы, которые являются более характерными. Например, у этих пациентов может быть «пропущен» кислотный рефлюкс, который не был зафиксирован в течение 24-часового рН-мониторинга, или рН-зонд не фиксирует эпизоды рефлюкса, потому что расположен слишком высоко над гастроэзофагеальным соединением [8, 16].

Продолжающаяся ночная секреция кислоты, несмотря на прием двойных доз ИПП, наблюдается достаточно часто — у 60—80% пациентов. Поэтому такой естественный феномен потенциально опасный в плане прорыва ГЭР по ночам, когда пищевод защищен меньше всего. Обследование здоровых волонтеров показало, что НКП почти устраняется при дополнительном к двойным дозам ИПП назначении H₂-гистаминоблокаторов на ночь [5]. Даже если таким пациентам не проводят рН-мониторинг, интермиттирующий

прием H₂-гистаминоблокаторов на ночь, когда пациент испытывает рефлюксгенные стимулы (обильный прием жирной пищи или алкоголя вечером и на ночь), может быть оптимальным методом минимизации возможности развития лекарственной резистентности.

Развитие новых технологий, таких как импедансометрия, сделало возможным измерение некилотного рефлюкса в амбулаторных условиях. Наиболее часто некилотные рефлюксы представлены съеденной пищей и менее часто — дуоденальным содержимым, то есть дуодено-гастро-эзофагеальным рефлюксом. Несколько исследований у больных ГЭРБ, получающих двойные дозы ИПП, показали, что 20—40% из них имеют некилотный рефлюкс, часто содержащий желчь, который может быть ответственным за симптоматику [18]. Роль антирефлюксной хирургии у таких пациентов изучена еще недостаточно, исключая те случаи, когда есть явные симптомы регургитации.

Как уже отмечалось, кислотный рефлюкс может быть пропущен при традиционном зондовом исследовании, потому что этот феномен отмечается не каждый день, рН-зонд расположен слишком проксимально в пищеводе или в связи с тем, что раздражающие эффекты назального катетера ограничивают прием пищи пациентами и их активность, приводя к ложноотрицательным результатам. Беззондовый мониторинг с капсулой «Браво» допускает измерение ГЭР, по меньшей мере, в течение 2 сут. Уже первые исследования с применением этой методики показали, что у 25% больных с ГЭРБ нет эпизодов ГЭР в течение 2 суток [12]. Капсула «Браво» допускает рН-мониторинг в необычных условиях (тяжелая физическая нагрузка, плавание) и потенциально позволяет регистрировать рН до тех пор, пока капсула не отсоединится от слизистой оболочки пищевода (обычно через 5—7 сут) [11].

Возможными причинами рефрактерности лечения НЭРБ может быть и неправильно установленный диагноз. Например, ахалазия с минимальным расширением пищевода может имитировать ГЭРБ, однако такое состояние может быть заподозрено при рентгеноскопии и легко распознано при пищеводной манометрии. У пациентов с болью в надчревной области, ранним насыщением, постпрандиальным вздутием, тошнотой/рвотой может быть замедленное опорожнение желудка, которое приводит к появлению этих симптомов или ухудшает течение ГЭРБ. В таких случаях необходимо проведение функциональных желудочных тестов для определения скорости опорожнения желудка (сцинтиграфия, ¹³C-октановый дыхательный тест).

Пути повышения эффективности лечения больных с рефрактерной ГЭРБ является применение антисекреторных препаратов, которые в меньшей степени метаболизируются системой цитохрома P450, таких как эзомепразол («Нексиум») и фамотидин («Квамател»), эффективность которых доказана во многочисленных контролируемых исследованиях [1, 3, 5].

Наши наблюдения показали, что «Нексиум» в дозе 40 мг эффективный и безопасный препарат первой линии инициального лечения пациентов с ГЭРБ в случаях, когда стандартные и двойные дозы омепразола недостаточно эффективны. Однократный прием 40 мг «Нексиума» позволяет повышать комплаенс со

сторони пацієнтів і суттєво удосконалюють результати лікування і якість життя хворих. Клінічні переваги «Нексиума» пов'язані з тим, що він має найкращий фармакокінетичний профіль і переваги в плані метаболізму, сприяючи збільшенню його доставки безпосередньо до протонних помп. В результаті цього «Нексиум» здійснює більш виражений, швидкий і стійкий контроль кислотної продукції, ніж інші ІПП. Контроль за кислотною продукцією при застосуванні «Нексиума» більш передбачуваний, ніж у інших ІПП, що пов'язано з його меншим гідроксилюванням із ферментами системи цитохрому P450 [1, 8, 15]. В кінцевому підсумку більш досконалий антисекреторний ефект «Нексиума» сприяє кращим і більш передбачуваним клінічним результатам порівняно з іншими ІПП при ГЕРБ взагалі і рефрактерних формах зокрема.

В випадках нічного кислотного прориву, який є найчастішою причиною рефрактерної к лікуванню НЕРБ, додаткове призначення «Квамателу» по 40 мг на ніч також дозволяє покращити результати лікування і досягти клінічного ефекту у більшості хворих. «Квамател» — найбільш селективний H_2 -гістаміноблокатор, в 8–10 разів більш активний, ніж ранітидин, має більшу тривалість дії (до 12 ч), практично не викликає синдрому відміни і ефективний при однократному прийомі. Крім того, перевагами «Квамателу» є те, що він не взаємодіє з системою цитохрому P450 (на клінічній значимому рівні) і не впливає на метаболізм інших лікарських засобів, не знижує активності алкогольдегідрогенази в печінці, гідрофільний, внаслідок чого не проникає в тканини і не взаємодіє

з H_2 -рецепторами в інших органах. Частота побічних ефектів при прийомі «Квамателу» незначительна (не перевищує 0,8%), він не має антиандрогенного впливу і не викликає імпотенції, не підвищує рівень пролактину і не призводить до розвитку гінекомастії.

Висновки

Таким чином, пацієнти з рефрактерною ГЕРБ визначаються як хворі, які не відповідають на подвійні дози ІПП протягом 4–8 тижнів. Вони в першу чергу повинні піддаватися верхній ендоскопії для виключення язвенної хвороби або раку і встановлення наявності езофагіта.

Рефрактерні езофагіти можуть виникати внаслідок прийому лікарств, ураження шлунка при шкірних захворюваннях або синдромі еозинофільного езофагіта. Значно рідше вони є наслідком патологічного гіперсекреторного синдрому (Золлінгера — Еллісона) або генетичних особливостей метаболізму ІПП.

Рефрактерний рефлюксний синдром при відсутності езофагіта більш проблематичний і потребує подальших досліджень, включаючи вимірювання некіслого рефлюксу шляхом імпедансометрії, 48-годинний рН-моніторинг з капсулою «Браво», шлункову манометрію та функціональні шлункові тести для визначення швидкості опорожнення шлунка (^{13}C -октановий дихальний тест, сцинтиграфія).

Своєчасна діагностика рефрактерної ГЕРБ, виявлення її причин і наступна медикаментозна корекція з допомогою сучасних антисекреторних препаратів («Нексиум», «Квамател») дозволяє покращити результати лікування цієї категорії хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ісаков В.А. Фармакогенетичний аналіз метаболізму і клінічної ефективності інгібіторів протонного насоса // Клініч. фармакол. і тер.— 2003.— Т. 12, № 1.— С. 32–37.
2. Abid S., Mumtaz K., Jafri W. et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes // Endoscopy.— 2005.— 37.— P. 470–474.
3. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management // Genval Workshop Report.— 1999.— 44 (Suppl. 2).— P. 1–16.
4. Ellison E.N., Wilson S.D. The Zollinger-Ellison syndrome: Appraisal and evaluation of 260 registered cases // Ann. Surg.— 1964.— Vol. 160, N 3.— P. 512–553.
5. Fackler W., Ouss T., Valzi M., Richter J. Long-term effect of H_2 -RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough // Gastroenterology.— 2002.— 122.— P. 625–632.
6. Fox V., Nurko S., Furuta G. Eosinophilic esophagitis: it's not just kids stuff // G. J. Endoscopy.— 2002.— 56.— P. 260–270.
7. Johnsson F., Weywadt L., Solhaug J.H. et al. One week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol.— 1998.— 33.— P. 15–20.
8. Kahrilas P., Falk G., Johnson D. et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2000.— 14.— P. 1249–1258.
9. Kahrilas P. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol.— 2003.— 98.— P. 15–23.
10. Laine L., Bombardier C., Hawkey C.J. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis // Gastroenterology.— 2002.— 123.— P. 1006–1012.
11. Mahmood Z., McNamara D. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe. The Burden of Gastrointestinal Disease in Europe.— UEGF.— 2004.— P. 31–36.
12. Richter J. The refractory GERD patient // World Gastroenterol. News.— 2007.— Vol. 12.— P. 11–13.
13. Sakai T., Aoyama N., Kita T. et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects // Pharm. Res.— 2001.— 18 (6).— P. 721–727.
14. Schenk B.E., Kuipers E.J., Klinkenberg-Knol E.C. et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastro-oesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol.— 1997.— 92.— P. 1997–2000.
15. Schweb M., Klotz U., Hofman U. et al. Esomeprazole-induced healing of GERD is unrelated to the genotypes of CYP2C19: evidence from clinical and pharmaceutical data // Clin. Pharmacol. Ther.— 2005.— 78.— P. 627–634.
16. Smout A.J.P.M. Endoscopy-negative acid reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1997.— 11 (Suppl. 2).— P. 81–85.
17. Van Pinxteren B., Numans M.E., Bonis P.A., Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H_2 -receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev.— 2004.— 18 (4).— CD002095.
18. Vela M., Camacho L., Srinivasan H. et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole // Gastroenterology.— 2001.— 120.— P. 1599–1606.
19. Wise J., Murray J. Esophageal manifestations of dermatologic diseases // Curr. Gastroenterol. Report.— 2002.— 4.— P. 205–212.

ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РЕФРАКТЕРНОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко

Наведено дані про основні причини рефрактерної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, методи її діагностики й ефективність різних методів лікування. На підставі власних спостережень зроблено висновок про те, що кращою стратегією при рефрактерній гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі є своєчасна діагностика, вплив на ймовірні причини і застосування кислотознижуючих препаратів, таких як езомепразол і фамотидин.

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF REFRACTORY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

S.M. Tkach, Yu.G. Kuzenko

The paper presents data on basic reasons of refractory gastroesophageal reflux disease, of its diagnostics and efficacy of different methods of treatment. On the basis of own observations it has concluded that the best strategy for patients with refractory gastroesophageal reflux disease is its timely diagnostics, affecting the possible reasons and use of modern antacids, such as esomeprazole and famotidine.