



В.М. Чернобровий, С.Г. Мелащенко

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Резистентність до інгібіторів протонної помпи при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі: шляхи розв'язання проблеми (огляд літератури)

Ключові слова

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, інгібітори протонної помпи, тактика лікування.

На сьогодні лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) передбачає призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП). Краща клінічна ефективність ІПП порівняно з іншими засобами лікування пояснюється їхньою здатністю пригнічувати секрецію соляної кислоти, що має важливе значення з огляду на кислото залежний характер ГЕРХ. Під рефрактерною ГЕРХ розуміють захворювання з персистенцією симптомів, незважаючи на призначення ІПП [3]. Така форма ГЕРХ трапляється рідко. За двадцять років присутності ІПП на ринку доведено їхню високу ефективність і відносну безпечність. Найчастіше як нечутливість визнають лише ті випадки, коли після кількох днів прийому препарату пацієнт не відчуває ефекту. Таких хворих мало. А от пацієнтів, які відчули лише часткове поліпшення, багато. Так, у торішньому кокрейнівському метааналізі ефективності сучасних антисекреторних препаратів при неерозивній рефлюксній хворобі (НЕРХ) зазначається, що лише 35,93 % хворих позбулися печії внаслідок місячного прийому стандартних доз ІПП [44]. При цьому за критерій ефективності обрали наявність одного епізоду печії на тиждень. Ця ситуація відображає стан проблеми оцінки ефективності ІПП при ГЕРХ. Особливо гострою вона є у разі ендоскопічно негативних варіантів.

В останньому міжнародному консенсусі з лікування та діагностики НЕРХ (Vevey-2009) [31] хоча не дано вичерпної відповіді щодо критерію адекватної відповіді на ІПП у хворого на реф-

люксну хворобу, але зазначено необхідність використання стандартизованих опитувальників, ведення пацієнтом щоденника симптомів і проведення діагностичної оцінки симптоматики не раніше ніж за тиждень від початку прийому препарату [31]. При цьому жоден з опитувальників не визнано ідеальним. Періодичність заповнення щоденника пацієнтів також залишається невизначеною. Наголошено на важливості проведення досліджень у цьому напрямі. Це зумовлено не лише потребами клінічних випробувань різних ІПП, а й практичною необхідністю підвищення інформативності діагностичного тесту з пробним призначенням ІПП.

За умови відсутності уражень стравоходу за даними візуальної діагностики за допомогою ендоскопії або рентгеноскопії йдеться про ендоскопічно негативний варіант захворювання, що потребує верифікації діагнозу за допомогою функціональних тестів. Такий варіант захворювання трапляється у двох третин хворих на ГЕРХ. «Золотим стандартом» діагностики вважався добовий внутрішньоштравохідний рН-моніторинг. Однак висока вартість методу, інвазивність, незручності при виконанні тесту, яких повністю не вдається позбутися навіть у разі застосування радіокапсули «Bravo», обґрунтовують доцільність проведення діагностичного тесту з ІПП. Патогенетична «спорідненість» ГЕРХ та ІПП є настільки вираженою, що у згаданому вище консенсусі Vevey-2009 [31] міститься положення про те, що відсутність терапевтичної відповіді на ІПП ро-

биль діагноз неерозивної ГЕРХ малоймовірним. Діагностичну інформативність ІПП-тесту неодноразово перевіряли з використанням як референтного методу інтегративної оцінки результатів рН-моніторингу та спеціалізованих опитувальників. Проведений М.Е. Numans у 2004 р. метааналіз 15 наукових робіт [32] продемонстрував загальну чутливість методу 78 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) – 66–86 %) та специфічність 54 % (95 % ДІ – 44–65 %). Такі цифри пояснюються тим, що наявний досвід клінічного застосування внутрішньостравохідного рН-моніторингу засвідчив його чутливість до 70–80 % [15].

Інша проблема полягає в тому, що за допомогою суб'єктивної самооцінки лікарі намагаються вирішити питання про наявність об'єктивного соматичного захворювання. Варіабельність показників інформативності зумовлена відсутністю уніфікації в проведенні ІПП-тесту. Крім того, деякі спеціалісти вважають, що критерій повного зникнення симптоматики є доволі «жорстким». У 2010 р. групою італійських гастроентерологів [7] був сформульований регламент проведення ІПП-тесту: 1) обов'язкова подвійна стандартна доза препарату ІПП; 2) критерій позитивної відповіді – зменшення на 75 % відсотків інтенсивності симптомів (зокрема, зменшення споживання антацидів); 3) тривалість тесту – 1 тиждень. Це дало змогу поліпшити чутливість ІПП-тесту до 95,5 % при рівні специфічності 36,3 %.

Таким чином, не всі хворі з наявною ГЕРХ відповідають на прийом ІПП. Загальноновизнаної дефініції нечутливості до ІПП з конкретними критеріями не існує. Аналіз численних публікацій про використання ІПП при ГЕРХ засвідчив, що більшість авторів під нечутливістю розуміють відсутність загоєння ерозивних уражень упродовж 8 тиж терапії або збереження симптоматики впродовж 4 тиж при неерозивному варіанті. Отже, резистентність має два вияви: об'єктивний – загоєння уражень слизової оболонки та суб'єктивний – зникнення симптоматики. Досить часто вони не збігаються. До 15 % хворих із залікованими ерозіями можуть продовжувати скаржитися на печію, а половина з тих, хто приймає одну стандартну дозу ІПП і у яких загоєння ерозій не відбулося, не мають такої скарги [13].

Для розуміння того, що відбувається, варто всіх хворих, які страждають від печії та інших виявів ГЕРХ, розподілити на групи, які відповідають сучасній класифікації, окремо виділивши осіб з чисто функціональним розладом (рис. 1).

Найбільш частим варіантом захворювання є НЕРХ. У низці досліджень оцінювали ефективність ІПП при НЕРХ. Виявлено загальну тенденцію – що об'єктивно тяжчим є рефлюкс,

то кращою є відповідь на призначення ІПП. У дослідженні Т. Lind порівняно клінічну ефективність ІПП з вихідним рівнем кислотної експозиції стравоходу [25]. Результати наочно підтвердили зазначену тенденцію (рис. 2). У цілому частка пацієнтів з НЕРХ, які адекватно відповідають на стандартну дозу ІПП, на 20–30 % менша, ніж частка хворих з ерозивним езофагітом. У систематичному огляді літератури, де за кінцеву точку обрали суттєве зменшення симптоматики на 4-й тиждень терапії, частота позитивної відповіді серед хворих на ерозивний езофагіт становила 55,5 % (95 % ДІ – 51,5–59,5 %), а серед хворих на НЕРХ – лише 36,7 % (95 % ДІ – 34,1–39,3 %) [8]. Це збігається з наведеними вище результатами кокрейнівського метааналізу 2010 р. з лікування НЕРХ [44]. Як критерій поліпшення обирають або повне зникнення симптомів, або часткове. Загальна тенденція – надавати перевагу

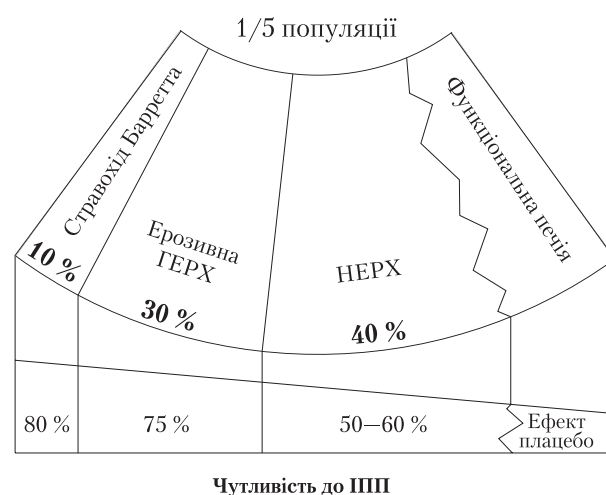


Рис. 1. Розподіл хворих, які відчувають печію, у популяції та їхня чутливість до призначених ІПП (частка тих, хто позбувся печії)

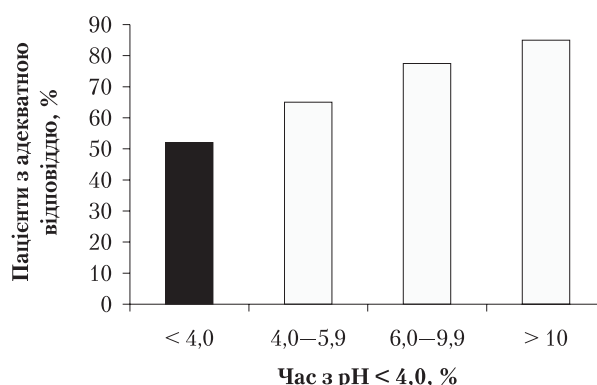


Рис. 2. Відповідь на призначення стандартної дози ІПП залежно від вихідного рівня кислотної експозиції за добу в стравоході (n = 205) [25]

останньому. Відомий американський гастроентеролог R. Fass пропонує користуватися критерієм Монреальського консенсусу 2006 р. — менше ніж 2 епізоди (не більше одного) симптомів на тиждень при прийомі 1 стандартної дози впродовж усього курсу лікування [13].

При ерозивній формі ГЕРХ зникнення симптоматики відбувається у більшій кількості пацієнтів і значно швидше. Клінічні дослідження демонструють, що після 8 тиж лікування навіть однією стандартною дозою ІПП гояться 85–90 % ушкоджень [29]. Причому при проведенні порівняльних досліджень нові генерації ІПП не демонструють кращих результатів за омепразол (табл. 1). Для цього препарату зібрано найбільшу доказову базу, тому всі нові препарати порівнювали саме з ним [29]. Єдиним винятком є езомепразол [20]. На 8-му тижні прийому 40 мг препарату загоєння відбулося у 94,1 % пацієнтів, а при прийомі 20 мг омепразолу — у 86,9 %. Однак, на нашу думку, таке порівняння не є коректним через те, що езомепразол як хімічно тотожну омепразолу молекулу тільки у вигляді S-енантіомеру слід порівнювати у такій самій дозі.

Швидкість загоєння ерозій зазвичай є вищою при менших ураженнях. Це підтверджено у багатьох дослідженнях. Наприклад, J.E. Richter показав, що частота невдач у заліковуванні у хворих на ерозивний езофагіт, які отримували омепразол у дозі 20 мг один раз на добу або езомепразол у дозі 40 мг один раз на добу становила 9,6 і 6,6 % відповідно для ступеня А (за Лос-Анжелеською класифікацією), 28,7 і 10,6 % — для ступеня В, 29,6 і 12,8 % — для ступеня С та 36,2 і 20 % — для ступеня D [38].

Порівняно з хворими на НЕРХ або ерозивний езофагіт пацієнти зі стравоходом Барретта мають

найвищий рівень кислотної експозиції у дистальному відділі стравоходу [28], що свідчить про необхідність агресивнішого антирефлюксного лікування. Крім того, існує тісний взаємозв'язок між довжиною стравоходу Барретта та інтенсивністю рефлюксу. І хоча частка хворих зі стравоходом Барретта, які позбавляються симптомів унаслідок прийому ІПП, досягає 80 %, є розбіжність між суб'єктивним поліпшенням і ступенем контролю кислотності в таких пацієнтів. Показано, що 20–40 % хворих зі стравоходом Барретта, у яких симптоми зникли внаслідок лікування ІПП, як і раніше, мають патологічну кислотну експозицію на стравохід при добовому рН-моніторингу [35]. Навіть збільшення дози ІПП до подвійної двічі на добу (80 мг омепразолу) у 25 % пацієнтів не дало змоги нормалізувати ацидність [12]. Досі немає чітких доказів необхідності збільшення дози ІПП у такій ситуації. Є інформація, що ІПП-терапія може запобігти прогресуванню метаплазованого епітелію у дисплазію, але значної регресії довжини стравоходу Барретта під впливом агресивного лікування не відзначено [10].

Явище низької чутливості до ІПП у хворих зі стравоходом Барретта є маловивченим. Традиційно більшість спеціалістів використовують високі дози ІПП (подвійні, потрійні) як початкову терапевтичну стратегію і підтримувальне лікування.

Чинники, які можуть спричинити розвиток толерантності до ІПП: 1) порушення пацієнтом режиму прийому препаратів; 2) інфікування *Helicobacter pylori*; 3) порушення біодоступності та швидкий метаболізм; 4) поява «нічних проривів ацидності»; 4) дуоденогастроезофагеальні рефлюкси; 5) некіслотні гастроезофагеальні рефлюкси; 5) вісцеральна гіперсенситивність стравоходу; 6) відстрочене спорожнення шлунка.

Вплив інфікування *H. pylori* на чутливість до ІПП полягає в тому, що інфіковані особи завдяки більш активним паріетальним клітинам є більш чутливими до препаратів [45]. Зокрема, при лікуванні ерозивних езофагітів G. Holtmann та співавт. помітили, що на 4-му тижні прийому 40 мг пантопрозолу ерозії не загоїлись у 27,3 % *H. pylori*-негативних і 13,4 % *H. pylori*-позитивних хворих [18]. Зникнення симптоматики було також більш вираженим у *H. pylori*-позитивних пацієнтів — 84 порівняно з 78 %.

Питання про резистентність до ІПП унаслідок мутації гена, який детермінує активність цитохрому CYP2C19, активно обговорювалося кілька років тому [14, 40]. Така мутація поширена серед представників монголоїдної раси (12–20 %), тоді як серед представників європеїдної раси — 3–6 % таких осіб. У них антисекреторний ефект ІПП є суттєво більшим. За наявності «дикого», немудо-

Таблиця 1. Частота зникнення симптомів у хворих з ерозивною ГЕРХ у порівняльних дослідженнях [29]

ІПП, добова доза	Частка пацієнтів, у яких зникли симптоми на 4-й тиждень лікування (95 % ДІ)
Езомепразол, 40 мг	73 % (65–82)
Ланзопразол, 30 мг	70 % (61–80)
Омепразол, 20 мг	65 % (54–76)
Омепразол, 40 мг	76 % (65–87)
Пантопрозол, 20 мг	77 % (70–84)
Пантопрозол, 40 мг	72 % (62–83)
Рабепразол, 20 мг	69 % (52–86)

ваного гена характерним є швидкий метаболізм, а отже, менша ефективність. Існуючі в літературі дані про вплив цього фактора на лікування GERX є суперечливими. Деякі дослідження показали, що генотип CYP2C19 не впливає суттєво ні на зникнення рефлюксної симптоматики, ні на кислотну експозицію і, таким чином, не може мати суттєвого значення в клінічній практиці [9, 24]. Водночас T. Furuta, досліджуючи частоту загоєння ерозивних езофагітів на 8-му тижні лікування ланзопразолом у дозі 30 мг, виявив, що серед осіб з мутацією зазначеного гена частка вилікованих становила 84,6 % проти 45,8 % серед «швидких» метаболізаторів [14]. Це підтвердили N. Zendejdel та співавт. [46]. Відзначено також суттєвий вплив цього чинника на надійність підтримувальної терапії ерозивних езофагітів низькими дозами різних ІПП [39], а також на швидкість досягнення так званої стійкої симптоматичної відповіді — відсутності рефлюксних скарг упродовж 7 днів [6].

«Нічні прориви кислотності» є феноменом, який спостерігають у 70 % пацієнтів, котрі приймають ІПП двічі на добу в стандартній дозі, а також сурогатним показником зниженої чутливості до препаратів. Патогенез цього явища до кінця невідомий. Можливо, йдеться про вплив циркадного ритму кислотної продукції, коли опівночі відзначають максимум добової концентрації у крові гістаміну та паратгормону — чинників, які стимулюють шлункову секрецію. Яке це має практичне значення для лікування хворих на GERX? У більшості пацієнтів кислотні рефлюкси мають місце вдень, у постпрандіальну фазу. Нічні рефлюкси притаманні відносно невеликій групі пацієнтів з тяжким перебігом захворювання або під впливом супутнього медикаментозного лікування (продовжані нітрити, еуфілін, бета-адренорміметики). Дослідження феномена «нічного прориву кислотності» у хворих на GERX підтверджують тезу про його незначний вплив на перебіг захворювання. T.M. Ours показав, що, нічний прорив кислотності не провокує ні самі рефлюкси, ні погіршення симптоматики [36]. Крім того, за даними U.C. Nzeako та співавт., 71 % пацієнтів з GERX, які були нечутливими до подвійної дози ІПП, переживали «нічний прорив», але тільки у 36 % з них виявлено кореляцію між наявністю симптомів і появою зазначеного феномена [33]. W.C. Orr та співавт., досліджуючи нічну печію, не виявили її кореляції з «нічними проривами» [34].

Серйозною перешкодою для реалізації антисекреторної потенції ІПП може бути сповільнене спорожнення шлунка. За даними D.C. Buckles та співавт., це явище тією чи тією мірою наявне у 40 % хворих на GERX [4]. Ефективність лікуван-

ня при цьому значно погіршується. Особливо це явище виражене при поєднанні GERX з гастропарезом, який залишається непоміченим для лікаря і помилково розглядається як overlap з функціональною шлунковою диспепсією, яка чомусь погано піддається лікуванню ІПП, що дає підстави розглядати це як резистентність. Слід зазначити, що сама рефлюксна симптоматика як у разі гастропарезу, так і у разі звичайного сповільненого спорожнення, найчастіше зменшується. Питання резистентності на тлі явища сповільненого спорожнення залишається недостатньо вивченим.

Роль дуоденогастроезофагеальних рефлюксів (ДГЕР) у патогенезі резистентності до ІПП почали активно вивчати в останнє десятиріччя завдяки впровадженню методу комбінованого рН-моніторингу та внутрішньостравохідного моніторингу білірубіну (Bilitec 2000). J. Task та співавт. показали, що ДГЕР вірогідно частіше (64 %), ніж кислотний рефлюкс (37 %) фіксується у пацієнтів, у яких зберігалися рефлюксні симптоми при прийомі стандартної або подвійної дози ІПП. Пацієнти з ерозивними езофагітами переживають більшу кількість ДГЕР-епізодів (35 та 15,5 відповідно) і мають тривалішу жовчну експозицію за добу (11,9 та 6,3 % відповідно) порівняно з пацієнтами з НЕРХ. Хоча ці результати є досить інтригуючими, у дослідженні не вдалося продемонструвати, що ДГЕР є безпосередньою причиною стійких рефлюксних симптомів на тлі прийому ІПП.

ІПП є найбільш активним агентом, який може пригнічувати ДГЕР. Пояснюється це тим, що препарат знижує загальний об'єм внутрішньошлункового вмісту і таким чином зменшує ймовірність рефлюксів, а також тим, що ІПП володіють безпосередньою антирефлюксною активністю, зменшуючи кількість транзиторних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера.

Іншою причиною резистентності до ІПП є не-кислотні гастроєзофагеальні рефлюкси в осіб з гіперсенситивним стравоходом. Саме поняття про не-кислотні рефлюкси було сформовано завдяки впровадженню в практику техніки стравохідного мультіканального інтралумінального імпеданс-рН-моніторингу (МІІ-рН-М). Цей метод дав змогу ідентифікувати, окрім традиційних кислотних рефлюксів з рН < 4, слабокислі з рН > 4 та лужні з рН > 7 (рис. 3). При цьому було розвіяно багато «міфів», які традиційно існували в гастроентерології:

- лужний рефлюкс не є тотожним жовчному. Коефіцієнт кореляції між даними Bilitec-моніторингу та МІІ-рН-М — 0,12;
- з усіх не-кислотних рефлюксів на частку жовчних припадає лише 10–15 %;

- у більшості випадків жовчний рефлюкс змішаний з кислим вмістом шлунка;
- звичайний рН-моніторинг стравоходу не придатний для ідентифікації лужних рефлюксів через неможливість відрізнити його від ковтання слини;
- жовчний рефлюкс притаманний хворим з тяжкими формами ГЕРХ (ерозивний езофагіт, стравохід Барретта) та постгастрезекційними синдромами. При НЕРХ переважає простий лужний рефлюкс.

Метод МП-рН-М дає змогу визначити поєднання симптоматики з наявністю всіх варіантів рефлюксів. Традиційний рН-моніторинг, хоча і називають «золотим стандартом» діагностики, у 20–30 % випадків при НЕРХ демонструє за критеріями DeMeester'а хибно-негативний результат. Для підвищення чутливості пропонується обраховувати кількість випадків поєднання симптомів з рефлюксними подіями, які фіксує прилад, за допомогою показників SI (symptom index) та SAP (symptom association probability). Останній показник є на сьогодні більш популяр-

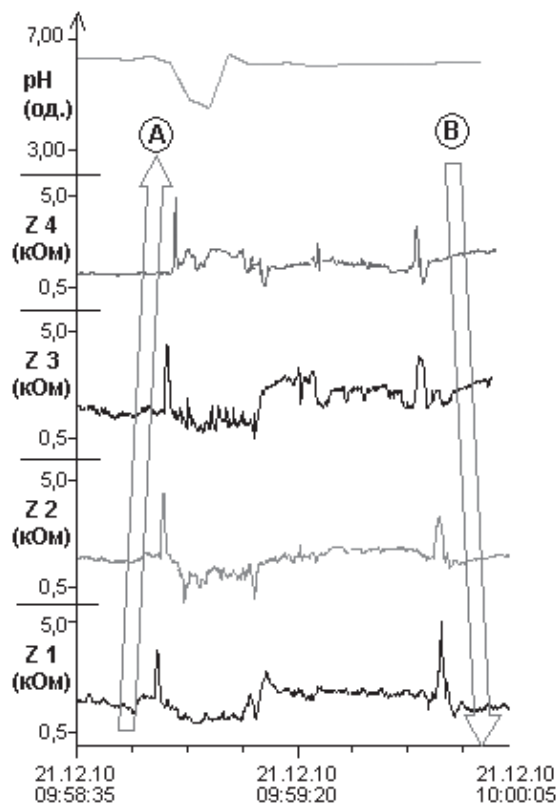


Рис. 3. МП-рН-М (власне спостереження)

По осі ординат позначено канали: «рН» — запис рН на 5 см вище за нижній стравохідний сфінктер; Z1, Z2, Z3, Z4 — записи імпедансу на глибині 1; 3; 5; 14 см вище за нижній стравохідний сфінктер.

Стрілка А вказує на кислотний гастроезофагеальний рефлюкс, якому передував газовий («змішаний») рефлюкс, стрілка В — на типовий ковток повітря

ним і передбачає використання 4-польної таблиці з підрахунком кількості 2-хвилинних епізодів, коли присутні і скарги, і події на рН-грамі (1-ше поле); епізодів, коли були або рефлюкс (2-ге поле), або печія (3-тє поле), а також епізодів, вільних від печії та рефлюксів (4-те поле). 95 % критерій Фішера, який застосовують при обробці цієї таблиці, свідчить про наявність ГЕРХ. Це підвищує чутливість традиційного рН-моніторингу на 10 % за рахунок виявлення хворих з гіперсенситивним стравоходом. Метод МП-рН-М застосовують в аналогічному модусі, що ще більше підвищує діагностичну інформативність завдяки ідентифікації не лише кислотних рефлюксів. За результатами порівняльного дослідження рН-моніторингу та МП-рН-М, чутливість зростає на 10–15 % [47]. Особливо це важливо при обстеженні пацієнтів, які приймають ІПП. У більшості з них кислотні рефлюкси не реєструються через відсутність кислоти у шлунку, суттєво збільшується кількість некіслотних рефлюксів, які у деяких пацієнтів можуть провокувати виникнення печії або інших виявів ГЕРХ. У цілому у персистенції скарг у хворих з печією на тлі прийому ІПП можна виділити три варіанти: 1) асоціація скарг з наявністю кислотних рефлюксів — фактично недостатнє кислотоінгібування; 2) асоціація скарг з некіслотними рефлюксами — особлива форма ГЕРХ — гіперсенситивний стравохід; 3) відсутність асоціації симптомів з будь-якими рефлюксами — заперечення діагнозу ГЕРХ на користь функціональної печії. Для означеного завдання розмежування трьох клінічних ситуацій резистентності метод МП-рН-М є незамінним. Результати 3 великих досліджень оцінки резистентності на тлі прийому ІПП наведено в табл. 2. Привертає увагу невелика частота патологічних кислотних рефлюксів (5–11 %) і наявність у половини хворих психосоматичної недуги, яка створює ілюзію ГЕРХ. Зважаючи на те, що НЕРХ є найбільш поширеним варіантом захворювання, за якого найчастіше спостерігається симптоматична резистентність, функціональна печія є найбільш розповсюдженим клінічним випадком нечутливості [2].

Важливість застосування техніки МП-рН-М у разі резистентності до ІПП зазначена у консенсусі з лікування НЕРХ Vevey-2009 [31], а також у Гштаадських настановах з лікування ГЕРХ 2008 р.

Окрім функціональної печії, до захворювань, які можуть нагадувати ГЕРХ, а отже, виявляти резистентність до ІПП, можна віднести еозинофільний езофагіт, ахалазію кардії, ураження стравоходу, індуковані лікарськими препаратами (доксидиклін, тетрациклін, алендронава кислота, напроксен, хлорид калію, аскорбінова

Таблиця 2. Розподіл осіб з печією, нечутливих до терапії ІПП, за клінічними групами, %

Дослідження, кількість пацієнтів	ГЕРХ		Функціональна печія (відсутність асоціації симптомів з рефлюксами)
	Дефіцит ІПП (асоціація симптомів з кислотними рефлюксами)	Гіперсенситивний стравохід (асоціація симптомів з некислотними рефлюксами)	
Manie et al. [27] (n = 144)	11	37	52
Katz et al. [21] (n = 71)	11	30	49
Zerbib et al. [47] (n = 60)	5	32	63
Подальша тактика	Збільшення дози ІПП	Ад'ювантні препарати Хірургічне лікування	Лікування неврозу

кислота, хінідин, сульфат заліза) або аутоімунними дерматозами (бульозний набутий епідермоліз, звичайна пухирчатка, рубцевий пемфігоїд, плаский лишай). Нозології ці відносно рідкісні, печія у більшості не є маніфестуючим симптомом, але у разі резистентності до ІПП необхідне проведення адекватної диференційної діагностики. При цьому важлива роль відведена фіброезофагоскопії.

Незважаючи на те, що під час фіброезофагоскопії у більшості пацієнтів з наявною ГЕРХ не виявляють якихось ушкоджень, тобто констатують НЕРХ, тривають пошуки нових морфологічних ознак ушкодження слизової оболонки стравоходу шлунковим вмістом. По-перше, це дасть змогу відмежувати НЕРХ від функціональної печії, по-друге — контролювати ефективність терапії, в тому числі ІПП. У цьому відношенні перспективним є вивчення у біоптатах слизової оболонки розширених міжклітинних просторів за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії [1]. Виявлено, що у хворих з ГЕРХ вони значно більші, ніж у здорових осіб, і спостерігаються у 20 % безсимптомних суб'єктів, 75 % пацієнтів з НЕРХ, 83,6 % хворих з ерозивним езофагітом [43]. Хворі, резистентні до лікування ІПП, при повторних дослідженнях через 4–8 тиж не демонструють зменшення розширених міжклітинних просторів [5, 37]. Метод має суттєві переваги щодо контролю лікування ІПП над рН-метричною технікою: безпосередня оцінка ураження, відсутність обтяжливого тривалого носіння реєструючого апарату. Тривають активні пошуки клінічних критеріїв застосування цієї методики.

Що може зробити лікар у разі резистентності до призначеного ІПП? Збільшити дозу препарату. В більшості випадків на початку лікування призначають одну стандартну дозу препарату. Таке положення закріплене в консенсусі з лікування НЕРХ Vevey-2009 [31], а також у Гштадських рекомендаціях з лікування ГЕРХ 2008 р. [42]. Слід очікувати настання «стійкої симптоматичної відповіді» (sustained symptomatic

response). Максимальний термін очікування — 4 тиж. Звичайно, якщо мають місце виражені скарги, то скоригувати лікування можна і раніше. При зареєстрованому неадекватному контролі рефлюксної симптоматики необхідно підвищити дозу до подвійної. На практиці робити це доводиться досить часто. Наприклад, у дослідженні J.M. Inadomi та співавт. у 298 пацієнтів з ГЕРХ, які приймали одну стандартну дозу ІПП, довелося її підвищити в 42,3 % випадках [19]. Більшість експертів схиляються до думки, що збільшення дози, ймовірно, не призведе до суттєвого поліпшення ситуації. Для такого твердження існує кілька підстав. По-перше, серед нереспондерів прогнозується велика частка осіб з функціональною печією — некислотозалежним захворюванням. По-друге, дані останнього кокрейнівського метааналізу не демонструють достовірної переваги подвійної дози щодо елімінації печії та інших рефлюксних скарг на 4-й тиждень терапії ерозивних езофагітів. При подвійній дозі вона зберігається у 24,16 % пацієнтів, а при стандартній — у 27,71 % ($p > 0,05$; $n = 4574$) [30]. Дещо кращою є ситуація з НЕРХ: подвоєння дози дає поліпшення ще у 20 % пацієнтів [29].

Альтернативою тактики подвоєння дози може бути застосування рН-моніторингу або МП-рН-М у режимі фармакотесту з ІПП. Це доведено клінічними дослідженнями [2, 26]. Але висока вартість дослідження, малодоступність для більшості медичних закладів, певна обтяжливність для пацієнтів не дають змоги рекомендувати їх як рутинну практику навіть в економічно розвинених країнах. На практиці простіше підвищити дозу препарату. Проведення зазначених досліджень вважається необхідним при резистентності до подвійної дози. Найчастіше їх виконують у спеціалізованих клініках, коли постає питання про лікування, альтернативне медикаментозному, — ендоскопічне та хірургічне. Хірурги найбільш зацікавлені у впровадженні МП-рН-М, оскільки це дає змогу уникнути хірургічного лікування хворим, які його не потре-

бують, з функціональною печією. Саме цій категорії пацієнтів свого часу досить часто виконували фундопластику, результативність якої була низькою (тільки ефект плацебо). Це деякою мірою дискредитувало високоефективний метод лікування GERX [27].

Слід наголосити, що певним категоріям хворих на GERX краще відразу призначити подвійну дозу ІПП. Насамперед це стосується хворих зі стравоходом Барретта. Також існують достовірні дані щодо кращої клінічної ефективності подвійної дози у разі ерозивних езофагітів. Кокрейнівський метааналіз з лікування ерозивної GERX, проведений на 14 197 пацієнтах, продемонстрував, що заживлення езофагітів на 4-му тижні відбувалося у 77,75 % хворих порівняно з 71,73 % за умови застосування стандартної дози. На 8-му тижні співвідношення було таким: 92,65 порівняно з 88,28 % [30]. Необхідною умовою виконання ІПП-тесту є призначення подвійної дози препарату [7]. Така необхідність може виникнути у більшості хворих з ендоскопічно негативною GERX з метою додаткового підтвердження діагнозу.

У наведених ситуаціях зручними будуть форми ІПП з подвійними пероральними дозами. Наприклад, нещодавно зареєстрований в Україні омепразол міжнародної групи компаній Dr. Reddy's — «Омез» капсули 40 мг. Побоювання щодо того, що прийом однієї подвійної дози на добу буде гіршим, ніж прийом 2 стандартних доз, спростовують результати багаточислового, подвійного сліпого, рандомізованого, контрольованого дослідження, проведеного на 310 пацієнтах з ерозивними езофагітами [49]. В ньому оцінювали частоту виликовування ушкоджень стравоходу, контроль симптомів GERX на тлі прийому розділеної та нерозділеної дози ІПП (омепразол, рабепразол) протягом 4–8 тиж. За кінцевими клінічними точками ці режими лікування виявились еквівалентними.

Таким чином, прийом подвійної дози ІПП може бути актуальним майже в половині випадків фармакотерапії GERX. Для одних пацієнтів йдеться про короточасні курси, для інших — про тривалі, а іноді багаторічні. Багато фахівців вважають доцільною практику step-down: спочатку лікування високими дозами, які потім зменшують до мінімальних, котрі можуть контролювати симптоматику [19, 31, 42]. Взагалі можна стверджувати, що в більшості випадків резистентність недооцінюють навіть фахівці. Досить чітким орієнтиром може бути критерій R. Fass — не більше одного симптому на тиждень [13].

Окремо слід спинитися на ад'ювантних препаратах, які дають змогу потенціювати дію ІПП.

Насамперед це стосується особливої форми рефлюксної хвороби, резистентної до ІПП — гіперсенситивного стравоходу. Найкращим методом його діагностики є МП-рН-М. Завдання лікаря полягає не лише в зменшенні кислотної експозиції, а й у зменшенні кількості транзиторних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера — основної ланки патогенезу захворювання. Складна гуморальна та нервова регуляція цього процесу складається з чинників, які стимулюють цей процес, і чинників, які його гальмують (корисні). До перших належать NO, глутамат, ацетилхолін, холецистокінін, до других — гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), серотонін. У табл. 3 наведено наявні в клінічній практиці та перспективні препарати, за допомогою яких можна скоригувати ці розлади [3, 23]. Найбільший досвід застосування має баклофен — агоніст ГАМК. Часті побічні ефекти останнього (міастенія, міалгія, запаморочення) спонукають до пошуку більш безпечних препаратів цієї групи — Arbaclofen, lesogaberan, placarbil. Призначати баклофен можна лише пацієнтам з доведеною наявністю асоціації симптомів з некислотними рефлюксами за допомогою МП-рН-М. Імовірною ознакою їх наявності можуть бути також домінуючі скарги на зригування, кислий або гіркий присмак у роті. За відсутності можливості виконання МП-рН-М краще обрати за робочу гіпотезу не гіперсенситивний стравохід, а функціональну печію і призначити відповідний психотропний препарат.

Наведені в огляді узагальнення і рекомендації призначені допомогти практикуючим лікарям обрати оптимальну тактику терапії для широкого кола пацієнтів, які не відповіли на стандартне лікування. Крім того, вони спонукають до ін-

Таблиця 3. Ад'ювантні препарати, які застосовують у лікуванні резистентної до ІПП GERX і які зменшують частоту транзиторних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера

Агоністи рецепторів	Препарати
ГАМК	Баклофен 10–20 мг 3 рази на добу Arbaclofen*, lesogaberan*, placarbil*
5HT ₄ -серотонін	Мосаприд, Тегасерод
Антагоністи рецепторів	Препарати
Ацетилхолін (М)	Атропін, ріабал
Холецистокінін	Cholecystokinin 2-антагоніст*
Глутамат	ADX10059 (mGluR5-антагоніст)*

Примітка. * Препарати, які проходять клінічні випробування і відсутні на ринку.

тенсивнішого впровадження в гастроентерологічну практику України препаратів з подвоєною дозою ІПП («Омез» 40 мг, міжнародна група

компаній Dr. Reddy's), а також методів внутрішньостравохідного рН-моніторингу як засобу підвищення ефективності лікування.

Список літератури

- Alvaro-Villegas J.C. Dilated intercellular spaces in subtypes of gastroesophageal reflux disease / J.C. Alvaro-Villegas, S. Sobrino-Cossio et al. // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2010. — Vol. 102 (5). — P. 302—307.
- Becker V. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors — a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy / V. Becker, M. Bajbouj, K. Waller et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26 (10). — P. 1355—1360.
- Blondeau K. Treatment of gastro-oesophageal reflux disease: the new kids to block / K. Blondeau // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2010 Aug. — Vol. 22 (8). — P. 836—840.
- Buckles D.C. Delayed gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease: reassessment with new methods and symptomatic correlations / D.C. Buckles, I. Sarosiek, C. McMillin, R.W. McCallum // *Am. J. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 327. — P. 1—4.
- Calabrese C. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment / C. Calabrese, M. Bortolotti, A. Fabbri et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 537—42.
- Chen W.Y. Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles grades A and B / W.Y. Chen, W.L. Chang et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105 (5). — P. 1046—1052.
- De Leone A. The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: Optimal cut-off value and duration / A. de Leone, M. Tonini, P. Dominici, E. Grossi, F. Pace // *Dig. Liver. Dis.* — 2010. — Vol. 42, N 11. — P. 785—790.
- Dean B.B. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease / B.B. Dean, A.D. Gano Jr, K. Knight et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 656—664.
- Egan L.J. CYP2C19 pharmacogenetics in the clinical use of proton-pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease: variant alleles predict gastric acid suppression, but not oesophageal acid exposure or reflux symptoms / L.J. Egan, G.M. Myhre, D.C. Mays et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003 Jun 15. — Vol. 17 (12). — P. 1521—1528.
- El-Serag H.B. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's oesophagus / H.B. El-Serag, T.V. Aguirre et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1877—1883.
- Fass R. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors / R. Fass, D. Sifrim // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 295—309.
- Fass R. Failure of oesophageal acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor / R. Fass, R.E. Sampliner, I.B. Malagon et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 597—602.
- Fass R. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease — where next? / R. Fass, M. Shapiro, R. Dekel, J. Sewell // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 79—94.
- Furuta T. Effect of the cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole / T. Furuta et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 72. — P. 453—460.
- Gawron A.J. Advances in diagnostic testing for gastroesophageal reflux disease / A.J. Gawron, I. Hirano // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16 (30). — P. 3750—3756.
- Hemmink G.J. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? / G.J. Hemmink, A.J. Bredenoord, B.L. Weusten et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 2446—2453.
- Hirano I. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing / I. Hirano, J.E. Richter // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102 (3). — P. 668—685.
- Holtmann G., Cain C., Malfertheiner P. Gastric Helicobacter pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole / G. Holtmann, C. Cain, P. Malfertheiner // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 117. — P. 11—16.
- Inadomi J.M. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completed relieved with PPIs / J.M. Inadomi, L. McIntyre, L. Bernard, A.M. Fendrick // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1940—1944.
- Kahrilas P.J. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators / P.J. Kahrilas, G.W. Falk, D.A. Johnson et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14 (10). — P. 1249—1258.
- Katz P. Reflux symptoms on twice daily (BID) proton pump inhibitor (PPI) associated with non acid reflux; a manifestation of hypersensitive esophagus [abstract]? / P. Katz, R.M. Gideon, R. Tutuian // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 128. — P. A-130.
- Kudara N. Gastric emptying of patients with persistent reflux symptoms and erosive esophagitis under PPI therapy (abstract) / N. Kudara, T. Chiba, S. Orii, K. Suzuki // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2004. — Vol. 16. — P. 654.
- Kuo P. Beyond acid suppression: new pharmacologic approaches for treatment of GERD / P. Kuo, R.H. Holloway // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2010. — Vol. 12 (3). — P. 175—180.
- Lee Y.C. Influence of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and dosage of rabeprazole on accuracy of proton-pump inhibitor testing in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease / Y.C. Lee, J.T. Lin, H.P. Wang et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22 (8). — P. 1286—1292.
- Lind T. Heartburn without esophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response / T. Lind, T. Havelund, R. Carlsson et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 974—979.
- MacKalski B.A. Esophageal pH testing in patients refractory to proton pump inhibitor therapy / B.A. MacKalski, A. Ilnyckij // *Can. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 22 (3). — P. 249—252.
- Mainie I. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicenter study using ambulatory impedance-pH monitoring / I. Mainie et al. // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — P. 1398—1402.
- Martinez S.D. Non-erosive reflux disease (NERD) — acid reflux and symptom patterns / S.D. Martinez, I.B. Malagon, H.S. Garewal, H. Cui, R. Fass // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 537—545.
- McDonagh M.S. Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors: Final Report Update 5 [Internet] / M.S. McDonagh, S. Carson, S. Thakurta // Portland (OR): Oregon Health & Science University. — 2009. — 425 s. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47260/pdf/TOC.pdf>].
- Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux esophagitis (Review) / P. Moayyedi, J. Santana, M. Khan et al. // *Cochrane. Database. Syst. Rev.* — 2010 (Iss. 12). — CD003244.
- Modlin I.M. Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease — The Vevey NERD Consensus Group / I.M. Modlin, R.H. Hunt, P. Malfertheiner, P. Moayyedi et al. // *Digestion.* — 2009. — Vol. 80. — P. 74—88.
- Numans M.E. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics / M.E. Numans, J. Lau, N.J. de Wit and P.A. Bonis // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 518—527.
- Nzeako U.C., An evaluation of the clinical implications of acid breakthrough in patients on proton pump inhibitor therapy / U.C. Nzeako, J.A. Murray // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1309—1316.

34. Orr W.C., Harnish M.J. The efficacy of omeprazole twice daily with supplemental H₂ blockade at bedtime in the suppression of nocturnal oesophageal and gastric acidity / W.C. Orr, M.J. Harnish // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 1553—1558.
35. Ouatu-Lascar R. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's oesophagus / R. Ouatu-Lascar, G. Triadafilopoulos // *Am. J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 93.— P. 711—716.
36. Ours T.M. Nocturnal acid breakthrough: clinical significance and correlation with esophageal acid exposure / T.M. Ours, W.K. Fackler, J.E. Richter, M.F. Vaezi // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98.— P. 545—550.
37. Ribolsi M., Caviglia R., Gentile M. et al. Dilated intercellular space diameters of esophageal epithelium in NERD patients with typical symptoms resistant to PPI therapy [abstract] // *Gastroenterology*.— 2007.— Vol. 132.— A-139.
38. Richter J.E. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial / J.E. Richter, P.J. Kahrilas et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96 (3).— P. 656—665.
39. Saitoh T. Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy / T. Saitoh, H. Otsuka et al. // *Hepato-gastroenterology*.— 2009.— Vol. 56 (91—92).— P. 703—706.
40. Sugimoto M. Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status / M. Sugimoto, T. Furuta, N. Shirai et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 76.— P. 290—301.
41. Tack J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's oesophagus: acid reflux, bile reflux, or both? / J. Tack, G. Koek, I. Demedts et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 99.— P. 981—988.
42. Tytgat G.N. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease / G. N. Tytgat, K. Mccoll, J. Tack et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— Vol. 27 (3).— P. 249—256.
43. van Malenstein M.H. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease / M.H. van Malenstein, R. Farre, D. Sifrim // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 103.— P. 1021—1028.
44. Van Pinxteren B. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease / B. van Pinxteren, K.E. Sigterman, P. Bonis et al. // *Cochrane Database. Syst. Rev.*— 2010 (Iss. 11).— CD002095.
45. Verdu E.F. Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole / E.F. Verdu, D. Armstrong, R. Fraser et al. // *Gut*.— 1995.— Vol. 36.— P. 539—543.
46. Zendejdel N. Role of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphisms in the therapeutic efficacy of omeprazole in Iranian patients with erosive reflux esophagitis / N. Zendejdel, F. Biramijamal et al. // *Arch. Iran Med.*— 2010 Sep.— Vol. 13 (5).— P. 406—412.
47. Zerbib F. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy / F. Zerbib, S. Roman, A. Ropert et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 1956—1963.

В.Н. Чернобровый, С.Г. Мелашенко

Резистентность к ингибиторам протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: пути решения проблемы (обзор литературы)

Ситуация, когда пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) не отвечают на назначенные стандартные или даже двойные дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП), является весьма распространенной. В обзоре освещены основные патогенетические механизмы резистентности к ИПП: неадекватный рефлюкс, остаточный кислотный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс, задержка опорожнения желудка, функциональная изжога и другие. Диагностическое обследование пациентов с ГЭРБ, которые не ответили на прием ИПП, должно включать фиброэндоскопию, внутрипищеводный рН-мониторинг или многоканальный импеданс-рН-мониторинг. В большинстве случаев решением проблемы является удвоение дозы ИПП или назначение добавочного препарата.

V.M. Chernobrovyi, S.G. Melashchenko

Resistance to proton pump inhibitors at gastroesophageal reflux disease: the approaches to the problem resolve (literature review)

It is a fairly prevalent situation when patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) do not respond on the administered standard and even double doses of proton pump inhibitors (PPIs). This review elucidates the basic pathogenetic mechanisms of the PPI resistance: non-acid reflux, residual acid reflux, duodenogastric reflux, delayed stomach emptying, functional heartburn, and many others. The diagnostic evaluation of patients with GERD who did not respond on PPI treatment must include an upper endoscopy, intraesophageal pH monitoring or multichannel impedance-pH-monitoring. In the majority of cases the doubling of PPI dose or administration of the adjunctive agents helps to solve the problem.

Контактна інформація

Мелашенко Сергій Григорович, к. мед. н., доцент кафедри
21050, м. Вінниця, вул. Першого травня, 44. Тел. (432) 67-16-53. E-mail: melashk15@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 22 травня 2011 р.