



С. М. Ткач

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

## Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы

Рассмотрены основные причины недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и основные методы повышения их эффективности. Для оптимизации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, особенно при недостаточной эффективности стандартных доз ИПП, следует более широко применять комбинированные препараты, способные эффективно и более длительно контролировать внутрижелудочный pH, такие как ИПП немедленного высвобождения («Эзолонг»), оказывающие также более быстрый симптоматический эффект.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, комбинированные препараты.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — наиболее распространенное хроническое гастроэнтерологическое заболевание (диагностируется у 20–25 % взрослой популяции), имеющее четкую тенденцию к постоянному росту заболеваемости (за последние 10 лет она увеличилась в 3 раза, ежегодный прирост составляет около 5 %) не только в развитых странах Европы и США, но и в странах Юго-Восточной Азии. ГЭРБ характеризуется высоким уровнем рецидивирования, существенным негативным влиянием на качество жизни пациентов и во многих случаях требует применения кислотоснижающих препаратов в течение всей жизни. Пациенты с ГЭРБ являются основными потребителями ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые в настоящее время применяют приблизительно 5 % населения развитых стран [15, 20].

Оптимальное ведение пациентов с ГЭРБ предусматривает модификацию образа жизни и питания, инициальную и противорецидивную антисекреторную или комбинированную терапию.

**Модификация образа жизни и питания.** Учитывая то, что ожирение в настоящее время рассматривают как один из важнейших факторов риска, всем пациентам с ГЭРБ, имеющим избыточную массу тела/ожирение, или тем, кто недавно набрал вес, рекомендуется его снижение. Пациентам с ночными симптомами ГЭРБ рекомендуют поднимать головной конец кровати и не принимать пищу за 2–3 ч до сна. Рутинное прекращение курения и приема алкоголя, так же, как и исключение пищи, которую традиционно рассматривают в качестве триггеров рефлюкса (шоколад, кофеин, острая пища, цитрусовые и др.), для улучшения симптоматики ГЭРБ не рекомендуется, поскольку убедительных доказательств эффективности этого в плане улучшения качества жизни нет. Такой подход может быть рекомендован только отдельным пациентам, отмечающим явную связь изжоги с определенными продуктами. Тем не менее среди врачей по-прежнему преобладает стремление к модификации диеты у пациентов с ГЭРБ. Так, в одном из исследований 56 % пациентов с ГЭРБ получили от врачей рекомендации по ограниче-

нию приема определенных продуктов, а 37% — по ограничению приема кофеина [13].

**Начальное медикаментозное лечение.** В качестве лечебного метода выбора для облегчения симптомов и заживления эрозивного эзофагита обычно рекомендуют 4–8-недельный курс приема ИПП. Продолжительность первичного лечения в основном зависит от выраженности рефлюкс-эзофагита: в легких случаях оно может ограничиваться 4-недельным приемом ИПП, а при тяжелых рефлюкс-эзофагитах и их осложнениях — длиться до 12 нед [11–13].

Традиционные ИПП с замедленным высвобождением для максимального контроля за интрагастральным рН следует принимать строго за 30–60 мин до еды, а ИПП с немедленным высвобождением можно дозировать в зависимости от времени приема пищи. Лечение ИПП следует начинать с однократного приема препарата утром до завтрака. Согласно последним данным, прием ИПП беременными безопасен и их можно применять, если они клинически показаны [12, 13].

**Основные причины недостаточной эффективности ИПП при ГЭРБ.** Хотя ИПП являются высокоэффективными агентами для лечения ГЭРБ, у некоторых пациентов нельзя получить адекватный терапевтический ответ на применение их стандартных доз. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, а приблизительно половину пациентов симптомы продолжают беспокоить после трех дней терапии стандартными дозами ИПП. Более 79% пациентов с ГЭРБ ощущают ночные симптомы, интенсивность которых при назначении стандартной дозы ИПП хоть и уменьшается, однако их полного разрешения не происходит [23]. Подсчитано, что в среднем один из 4 пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ при помощи ИПП. Несмотря на то, что большинство ИПП назначают 1 раз в сутки, значительная часть пациентов употребляет эти препараты два раза в день. Многие пациенты, получающие терапию ИПП, часто продолжают испытывать изжогу и самостоятельно дополняют прописанные им ИПП другими препаратами, чаще всего — антацидами [5]. Несмотря на клиническую эффективность, доступные ИПП при однократном приеме не могут адекватно контролировать внутрижелудочную кислотность на протяжении ночи у значительной части как здоровых лиц, так и пациентов с ГЭРБ, у которых степень облегчения симптомов остается субоптимальной.

Существует достаточно много причин, позволяющих объяснить недостаточный терапевтический ответ на стандартные дозы ИПП, несмотря на подавление кислотности или реже — их недостаточный кислотоснижающий эффект. Эти причины могут быть связаны как с самим пациентом, так и с характером болезни, а также с фармакологическими факторами или комбинацией разных причин.

У пациентов с ГЭРБ основными причинами недостаточного терапевтического ответа на ИПП являются ночной кислотный прорыв (феномен снижения интрагастрального рН < 4 в теле желудка по ночам протяженностью более 1 ч непрерывно, несмотря на прием ИПП), персистирующий или ИПП-индуцированный патологический дуоденогастроэзофагеальный желчный или постпрандиальный некислотный рефлюкс, нарушения моторики пищевода или недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, персистирующий, но не выявленный кислотный рефлюкс, необъяснимый дозозависимый феномен и неправильный диагноз (чаще всего — функциональная изжога или эозинофильный эзофагит) [5, 19]. Для пациентов с пищеводом Барретта или экстраэзофагеальными проявлениями, например, ларингофарингеальным рефлюксом, неадекватный клинический ответ на стандартные дозы ИПП вообще не является редкостью. У некоторых пациентов неадекватный ответ на прием ИПП ассоциируется с продолжающимся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Нередко у пациентов достаточный контроль симптоматики не достигается по причинам, связанным с самим пациентом, такими как плохая приверженность назначенному режиму лечения, неправильное время приема ИПП по отношению к приему пищи и полиморфизм гена изофермента CYP2C19 (фенотип «быстрого» или «сверхбыстрого» метаболитора ИПП) [3]. Иногда недостаточный эффект ИПП может быть связан с необъяснимым дозозависимым феноменом или феноменом относительной резистентности к какому-либо одному (но не ко всем) ИПП. Механизм недостаточной эффективности ИПП у пациента с кислотозависимой патологией и у пациента с правильно установленным диагнозом и строгим выполнением врачебных рекомендаций остается неясным, возможно, в таких случаях имеет место комбинация разных причин.

**Тактика ведения больных ГЭРБ при недостаточной эффективности ИПП.** Перед тем как отнести пациента к «ИПП-неответчикам», необ-

ходимо прежде всего тщательно проверить его комплаенс, то есть строгое соблюдение им врачебных рекомендаций, а также время приема ИПП по отношению к приему пищи. Назначение современных ИПП с замедленным высвобождением рекомендовано за 30 мин до еды (чаще всего — до завтрака) для гарантии того, что протонные помпы в париетальных клетках будут находиться в активированном состоянии во время циркуляции препарата в плазме. Тот факт, что ИПП часто используют неправильно, был выявлен в исследовании, проведенном в США. Выяснилось, что только 27 % пациентов с ГЭРБ правильно принимают ИПП (например, за 60 мин до любого приема пищи) и только 9,7 % принимают препараты оптимально (за 30 мин до первого дневного приема пищи). Более того, по результатам опроса 1046 врачей первичного звена в США установлено, что только 36 % из них давали своим пациентам рекомендации о том, когда и как принимать препараты [4].

Существуют несколько терапевтических подходов к лечению у пациентов, у которых при применении стандартных доз ИПП симптоматика сохраняется, в частности, назначение ИПП в двойной дозе, переход на ИПП с другим типом метаболизма, комбинация ИПП и ингибитора  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, а также применение новых форм или классов ИПП [24].

В настоящее время наиболее часто применяют стратегию увеличения дозы ИПП в два раза, при этом первую дозу обычно применяют за полчаса до завтрака, а вторую — за полчаса до обеда (в США) или за полчаса до ужина (в Европе) [24]. Другая стратегия повышения эффективности антисекреторной терапии при ГЭРБ — добавление к стандартным или двойным дозам ИПП препарата, блокирующего  $H_2$ -гистаминовые рецепторы (на ночь). Такая стратегия показана у больных с ночными симптомами и документированным ночным кислотным прорывом. Недостатком данной стратегии является то, что в течение нескольких недель развивается тахифилаксия и эффективность ингибиторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов резко снижается [17, 18].

Еще один альтернативный подход повышения эффективности кислотоснижающей терапии у пациентов, не отвечающих на определенный ИПП, — назначение ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма изофермента CYP2C19, ответственного примерно за 80 % метаболизма некоторых ИПП, в первую очередь — омепразола и лансопразола. Исходя из скорости метаболизма субстратов CYP2C19, выделены 4 группы па-

циентов в зависимости от их генотипа. В целом «ультрабыстрым метаболизатором» (с резко повышенной ферментативной активностью) называют пациента с комбинацией  $1/*17$  и  $*17/*17$ , «быстрым метаболизатором» (с повышенной ферментативной активностью) — пациента с комбинацией  $*1/*1$ , «промежуточным метаболизатором» (с умеренной ферментативной активностью) — пациента с сочетанием  $*1/*2$  и  $*1/*3$  и «медленным метаболизатором» (со сниженной ферментативной активностью) — пациента с комбинацией  $*2/*2$ ,  $*2/*3$  и  $*3/*3$  [3, 8].

У пациентов, которых принято считать «медленными» и «промежуточными» метаболизаторами, у которых активность гидроксилазы CYP2C19 снижена, обычно выявляют повышенные концентрации ИПП в плазме крови, и их клиническая эффективность выше, тогда как у «ультрабыстрых» и «быстрых» метаболизаторов плазменные концентрации препаратов могут быть на уровне ниже оптимальных и, соответственно, антисекреторный эффект и клиническая эффективность ИПП существенно ниже. Например, средние показатели рН кислотности желудка после приема однократной дозы 20 мг омепразола выше у «медленных» метаболизаторов (4,1–4,5) по сравнению с «промежуточными» (3,3) и «быстрыми» (2,1–2,3). После 8-дневного лечения средние показатели рН кислотности желудка составляли соответственно 5,9, 4,7 и 4,1. Доля времени с рН > 4 у «медленных» метаболизаторов (92 %) была существенно выше по сравнению с «промежуточными» (72 %) или «быстрыми» (37 %) [3]. По данным исследований, проведенных в конце 1990-х годов, во всех изученных популяциях большинство пациентов относились к группе «быстрых» метаболизаторов, меньшинство — к группе «медленных». Таким образом, стандартные рекомендованные дозы омепразола и лансопразола не могут обеспечивать необходимый уровень подавления секреции кислоты у «быстрых» метаболизаторов, которые представляют собой большинство популяции, поэтому в данной группе пациентов необходимо повышать дозы препаратов либо применять ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма CYP2C19, например, стереоизомеры ИПП [3, 8]. В частности, эзомепразол, являющийся левовращающим стереоизомером омепразола, демонстрирует более высокую метаболическую устойчивость с более высокой биодоступностью вследствие самостоятельного ингибирующего действия на CYP2C19. Поскольку меньшее количество

S-изомера подвергается клиренсу после воздействия изофермента CYP2C19, возникающее в результате этого повышение плазменной концентрации для эзомепразола обеспечивает более эффективный контроль секреции желудочного сока, чем прием других ИПП в стандартных дозах, независимо от генотипа CYP2C19. Предполагается, что эзомепразол преобразует фенотип «быстрого» метаболитора в фенотип «медленного». Считается, что в европеоидной популяции контроль кислотности желудка при приеме эзомепразола более предсказуемый, выраженный и стабильный [2, 6, 7, 17].

Поскольку все ИПП имеют короткий период полураспада, протонные помпы, находящиеся в цитозоле в состоянии покоя и заново синтезированные после того, как уровень препарата снизился, блокироваться уже не будут. Как следствие этого, неспособность ИПП обеспечивать длительный антисекреторный эффект зависит от фармакокинетики препарата, скорости диссоциации протонной помпы, а также от активации и синтеза протонных помп. Клиническая эффективность ИПП зависит от уровня и продолжительности подавления кислотопродукции и длительности лечения. Поэтому ИПП с более длинным периодом полувыведения (более длительной кислотосупрессией) могут повысить клиническую эффективность лечения [5, 20, 24].

Важной стратегией повышения эффективности ИПП является создание новых форм с prolonged высвобождением ИПП, которые позволяют потенциально подавлять секрецию кислоты в течение суток вследствие их контролируемого длительного высвобождения. Эта стратегия в настоящее время принята Ассоциацией гастроэнтерологов-терапевтов, которые в сотрудничестве с фармацевтическими компаниями разрабатывают формы ИПП с замедленным и контролируемым высвобождением. Кроме того, разрабатываются новые технологии доставки оральных форм ИПП с контролируемым высвобождением, нацеленных специфически на ночной кислотный прорыв (препарат остается в желудке в течение 4–6 ч, а затем высвобождается и доставляется его вторая доза, благодаря чему пик содержания препарата в крови достигается в 2–3 ч ночи, когда обычно возникает ночной кислотный прорыв). Данная технология реализована в первом R-стереоизомере лансопразола — декслансопразоле [14].

Большинство доступных в настоящее время пероральных ИПП имеют кишечнорастворимые покрытия (гранулированные, покрытые

желатиновой капсулой, таблетки или слоистые таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с активным веществом), необходимые для защиты кислотнеустойчивых ИПП от разрушения кислотой в желудке. Вследствие этого они имеют недостаток в виде задержки абсорбции препарата и поэтому называются ИПП с отсроченным высвобождением. Более 10 лет назад были впервые разработаны формы ИПП с немедленным высвобождением, которые продемонстрировали лучшую фармакокинетику и фармакодинамику по сравнению со стандартными препаратами с отсроченным высвобождением [9, 10, 14]. Первая форма омепразола с немедленным высвобождением, утвержденная FDA («Зегерид»), доступная в виде саше, капсул или жевательных таблеток, состоит из чистого порошка омепразола с кишечнорастворимым покрытием (40 или 20 мг в дозе) в сочетании с 1680 мг натрия бикарбоната (содержащего 460 мг натрия). Антисекреторный эффект ИПП с немедленным высвобождением более быстрый и продолжительный, чем у классических ИПП с отсроченным высвобождением. Раннее повышение внутрижелудочного pH вследствие кислотонейтрализующего потенциала бикарбоната натрия активирует ИПП путем высвобождения гастринина, а также ускоряет его абсорбцию и увеличивает биодоступность, изменяя фармакокинетику препарата. Все эти процессы трансформируются в независимый от приема пищи антисекреторный эффект и более быструю и глубокую кислотосупрессию [10].

Целесообразность более широкого применения комбинаций препаратов (ИПП + антациды или альгинаты) была одобрена на встрече экспертов в рамках 24-й Объединенной Европейской гастроэнтерологической недели, состоявшейся в г. Вене в октябре 2016 г. После обсуждения проблемы недостаточной эффективности ИПП экспертами был сделан вывод, что комбинированная терапия позволяет улучшить результаты лечения ГЭРБ, в частности уменьшить выраженность симптоматики, особенно ночной.

В настоящее время на рынке Украины представлен эзомепразол с немедленным высвобождением — «Эзолонг» (компания «Органосин»). Препарат обладает рядом существенных преимуществ, которые выгодно отличают его от других ИПП: его антисекреторный эффект не только более быстрый, чем у классических ИПП с отсроченным высвобождением (он начинает действовать уже через несколько минут), но и более длительный. В частности, однократный утренний прием «Эзолонга» обеспечивает зна-

чительно более эффективный контроль 24-часовой кислотности по сравнению с лансопризолом и пантопризолом, тогда как прием перед сном — более эффективный контроль ночной секреции кислоты по сравнению с лансопризолом и стандартным эзомеппризолом. Кроме того, как уже упомянуто выше, эзомеппризол, будучи стереоизомером, сам по себе является более эффективным и предсказуемым препаратом, чем другие ИПП. Входящий в состав «Эзолонга» гидрокарбонат натрия активирует протонные помпы, которые после этого блокируются эзомеппризолом, поэтому его прием не привязан к приему пищи (то есть не обязательно принимать его строго за 30 мин до еды). Таким образом, можно рассматривать «Эзолонг» как современную форму ИПП с улучшенными свойствами, оказывающую более быстрый, продолжительный и предсказуемый кислотоснижающий эффект.

В настоящее время продолжается изучение принципиально новых форм антисекреторных препаратов, таких как  $K^+$ -конкурентные блокаторы протонной помпы [1, 22]. Первый из этих препаратов — вонопризан широко применяют в Японии. Получены очень хорошие результаты. В настоящее время на разных стадиях разработки находятся около 40 новых соединений, большая часть — во второй фазе исследований.

**Тактика ведения при рефрактерной ГЭРБ.** Пациентов, у которых ИПП в двойных дозах при соблюдении комплаенса не оказывают достаточного эффекта, следует рассматривать как больных, имеющих рефрактерную ГЭРБ. Первым шагом ведения больных с рефрактерной ГЭРБ должна быть оптимизация ИПП-терапии, в частности назначение препаратов, способных более длительно контролировать интрагастральный рН, таких как «Эзолонг». Всем больным с рефрактерной ГЭРБ обязательно должна быть проведена эзогастроуденоскопия (ЭГДС) для исключения других причин изжоги и диспепсических симптомов. Пациенты с рефрактерной ГЭРБ и негативными данными ЭГДС (при типичной симптоматике) либо дообследованные другими специалистами (при экстраэзофагеальных симптомах) должны пройти амбулаторный пищеводный рН-мониторинг. Рефлюкс-мониторинг вне приема ИПП можно проводить любым методом (рН- или импеданс-рН-мониторинг). Тестирование на фоне приема ИПП необходимо проводить только с помощью импеданс-рН-мониторинга [19]. Алгоритм ведения больных с рефрактерной ГЭРБ представлен на рисунке.

Пациенты с негативными результатами импеданс-рН-мониторинга редко имеют ГЭРБ, и

ИПП-терапия у них должна быть прекращена. У рефрактерных пациентов с объективно подтвержденным рефлюксом как причиной симптомов следует рассмотреть другие дополнительные методы лечения, такие как хирургия или применение ингибиторов спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера.

**Экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ: астма, хронический кашель и ларингиты.** Согласно существующим представлениям, ГЭРБ следует рассматривать как потенциальный сопутствующий фактор риска у пациентов с астмой, хроническим кашлем и ларингитом. Пациенты с экстраэзофагеальными симптомами ГЭРБ, не отвечающие на ИПП-терапию, должны быть тщательно дообследованы соответствующими специалистами, такими как оториноларинголог, пульмонолог, аллерголог. У этих пациентов необходимо провести тщательное обследование для выявления других (не связанных с ГЭРБ) причин. В качестве метода диагностирования ГЭРБ-ассоциированных астмы, хронического кашля и ларингита ЭГДС не рекомендуется, а диагноз рефлюкс-ларингита не может быть установлен исключительно на основании данных ларингоскопии. Всем пациентам с экстраэзофагеальными симптомами, не имеющим типичных симптомов ГЭРБ, до назначения ИПП необходимо провести пищеводный рН-мониторинг [13, 19].

Лечение ИПП рекомендовано при наличии экстраэзофагеальных симптомов у пациентов, имеющих также типичные симптомы ГЭРБ. У неответчиков на прием ИПП необходимо провести дообследование такое же, как при рефрактерной ГЭРБ. У пациентов с экстраэзофагеальными проявлениями ГЭРБ, не отвечающих на антисекреторную терапию ИПП, хирургическое лечение не следует проводить.

**Осложнения ГЭРБ.** У пациентов с ГЭРБ и высоким риском на основании эпидемиологических данных необходимо провести эндоскопический скрининг для выявления пищевода Барретта. При его наличии симптоматику лечат так же, как и у пациентов без пищевода Барретта. Пациенты с пищеводом Барретта должны проходить периодическое эндоскопическое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями для таких пациентов [13]. После дилатации пептических стриктур пищевода необходимо провести продолжительную ИПП-терапию для уменьшения симптомов дисфагии и повторных дилатаций. При рефрактерных комбинированных стриктурах вследствие ГЭРБ можно применять инъекции кортикостероидов непосредственно в область стриктур.

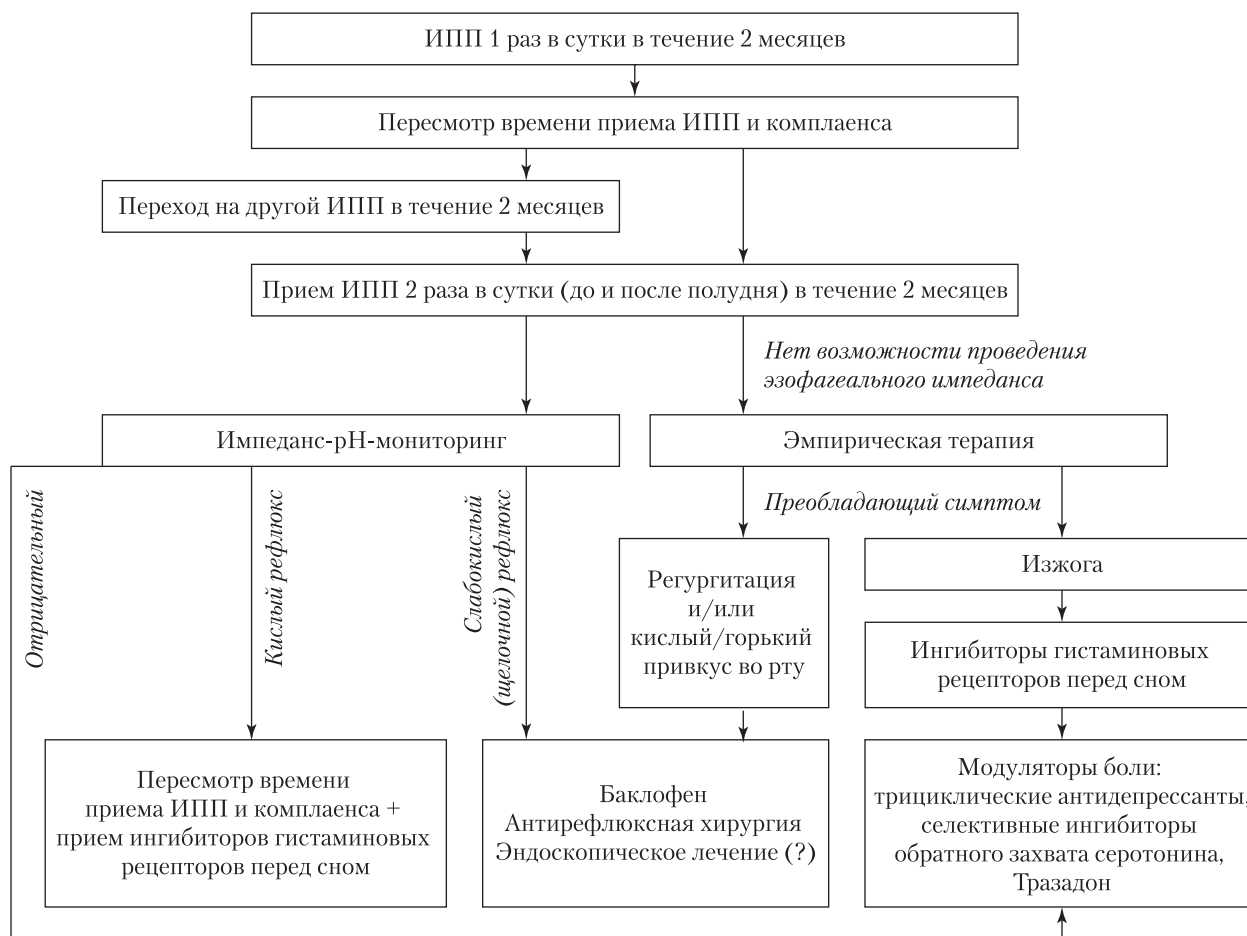


Рисунок. Алгоритм ведения больных с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

**Поддерживающее медикаментозное лечение.** Поддерживающее лечение ИПП следует проводить больным с ГЭРБ, у которых после отмены ИПП вновь появляются симптомы, а также у пациентов с осложнениями, включая эрозивные эзофагиты и пищевод Барретта. У пациентов, требующих длительного приема ИПП, ИПП применяют в наименьших эффективных дозах, включая терапию «по требованию» или интермиттирующую терапию [12, 13].

H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы можно применять как вариант поддерживающей терапии у пациентов с неэрозивной ГЭРБ, если они облегчают изжогу. Лечение ГЭРБ некислотоснижающими препаратами, включая прокинетики и/или баклофен, у больных с ГЭРБ без дополнительного диагностического обследования не следует проводить. Сукральфат у небеременных пациентов с ГЭРБ лечебного значения не имеет [13].

**Хирургическое лечение ГЭРБ.** Хирургическое лечение рассматривают как одну из терапевтических стратегий для длительного лечения ГЭРБ, однако оно не рекомендовано пациентам,

не отвечающим на ИПП. Хирургическое лечение у тщательно отобранных пациентов так же эффективно, как и медикаментозное, если оно проводится опытным хирургом. У всех пациентов с неэрозивной ГЭРБ, у которых планируется хирургическое лечение, перед операцией необходимо провести амбулаторный пищеводный рН-мониторинг, а также манометрию пищевода для исключения ахалазии или склеродермии. Больным с ожирением и ГЭРБ, нуждающимся в операции, также рекомендуется бариатрическая операция (обычно — желудочное шунтирование) [13]. Кроме традиционной фундопликации, FDA утвердила два новых лапароскопических метода лечения ГЭРБ — установку магнитного кольца (система LINX) в области нижнего пищеводного сфинктера при его несостоятельности и электрическую стимуляцию нижнего пищеводного сфинктера с помощью специальной системы EndoStim. Применение эндоскопического лечения или трансоральной инцизионной фундопликации как альтернатива медикаментозному или традиционному хирургическому

му лечению в настоящее время не может быть рекомендовано.

Таким образом, краеугольным камнем лечения ГЭРБ по-прежнему остается кислотоснижающая терапия по принципу «чем сильнее, тем лучше», а именно применение мощных антисекреторных препаратов, таких как ИПП. С целью оптимизации лечения ГЭРБ, особенно при недостаточной эффективности стандартных доз

ИПП, следует более широко применять комбинированные препараты, способные эффективно и более длительно контролировать внутрижелудочный рН, такие как ИПП немедленного высвобождения («Эзолонг»), оказывающие, кроме того, более быстрый симптоматический эффект. Хирургическое, эндоскопическое и другое альтернативное лечение ГЭРБ следует рассматривать в качестве резервных методов терапии.

*Статья опубликована при поддержке ООО «Органосин Лтд».*

### Список литературы

- Andersson K., Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases // *Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 108. — P. 294–307.
- Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E. et al. Esomeprazole 40 mg compared with lansoprazole 30 mg in the treatment of erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 575–583.
- Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors // *Ind. J. Med. Res.* — 2008. — Vol. 127 (6). — P. 521–530.
- Chey W.D., Inadomi J.M., Booher A.M. et al. Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1237–1242.
- Chey W.D., Mody R., Kothari S. et al. Are proton pump inhibitors (PPIs) sufficient in controlling symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD)? A community-based US survey study // *Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 134 (suppl. 1). — P. A-325 [Abstract M1041].
- Edwards S.J., Lind T., Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors PPIs for the healing of reflux oesophagitis — a comparison of esomeprazole with other PPIs // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P. 743–750.
- Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B. et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: A meta-analysis of randomized clinical trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1452–1458.
- Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors // *Pharmacogenomics.* — 2011. — Vol. 12 (6). — P. 873–888.
- Howden C.W. Review article: Immediate-release proton-pump inhibitor therapy — potential advantages // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22 (suppl. 3). — P. 25–30.
- Howden C.W., Ballard E.D., Koch F.K. et al. Control of 24-hour intragastric acidity with morning dosing of immediate-release and delayed-release proton pump inhibitors in patients with GERD // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43 (4). — P. 323–326. doi: 0.1097/MCG.0b013e31818a386e.
- Hunt R.H. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22 (suppl. 3). — P. 10–19.
- Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 135. — P. 1383–1391.
- Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 308–328.
- Katz P.O., Koch F.K., Ballard E.D. et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 197–205.
- McNamara D. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology // *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe.* — 2004. — P. 31–36.
- Miner P.B. Jr., Katz P.O., Chen Y., Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2616–2620.
- Orr W.C. Night-time gastro-oesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 113–120.
- Rackoff A., Agrawal A., Hila A. et al. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy // *Dis. Esophagus.* — 2005. — Vol. 18. — P. 370–373.
- Richter J. The refractory GERD patient // *World Gastroenterol News.* — 2007. — Vol. 12. — P. 11–13.
- Scarpignato C., Hunt R. Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? // *Cur. Opin. Pharmacol.* — 2008. — N 8. — P. 677–684.
- Simon W.A., Herrmann M., Klein T. et al. Soraprazan: setting new standards in inhibition of gastric acid secretion // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2007. — Vol. 321. — P. 866–874.
- Yuan Y., Wang C.C., Yuan Y.-H., Hunt R.H. The proportion of patients who are free of reflux symptoms during the initial days of treatment with proton pump inhibitors (PPIs) in GERD trials: a meta-analysis // *Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 134 (suppl. 1). — P. A-174 [Abstract S1085].
- Yuan Y., Hunt R.H. Intragastric acid suppressing effect of proton pump inhibitors twice daily at steady state in healthy volunteers: evidence of an unmet need? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103 (suppl. 1). — P. S50.

С. М. Ткач

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

## Особливості лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за недостатньої ефективності інгібіторів протонної помпи

Розглянуто основні причини недостатньої ефективності інгібіторів протонної помпи (ІПП) у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та основні методи підвищення їх ефективності. Для оптимізації лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, особливо за недостатньої ефективності стандартних доз ІПП, слід ширше застосовувати комбіновані препарати, здатні ефективно і триваліше контролювати внутрішньошлунковий рН, такі як ІПП негайного вивільнення («Езолонг»), які також демонструють швидший симптоматичний ефект.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, інгібітори протонної помпи, комбіновані препарати.

S. M. Tkach

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery,  
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukrain, Kyiv

## Peculiarities of the gastroesophageal reflux disease treatment with lack of effectiveness of proton pump inhibitors

The article describes the main reasons for the lack of effectiveness of proton pump inhibitors (PPIs) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and basic methods to improve their effectiveness. To optimize the GERD treatment, especially in case of the insufficient efficacy of the PPI standard doses, it is advisable to use extensively the combined drugs, capable to ensure effective and prolonged control of intragastric pH, such as proton pump PPIs with immediate release (*Ezolong*), which also provides more rapid symptomatic effect.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, combined drugs.

---

### Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а

*Стаття надійшла до редакції 10 січня 2017 р.*