



В. М. Чернобровий¹, С. Г. Мелашенко¹,
О. І. Черноброва², О. О. Ксенчин¹

¹ Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

² Медичний центр «Гормонія», Вінниця

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: основні акценти сучасної диференційованої та контрольованої фармакотерапії

Наведено сучасні дані та власні результати щодо диференційованої та контрольованої (езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг) фармакотерапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, зокрема щодо застосування пантопразолу («Золонт»), домперидону («Домрид SR») та урсодезоксихолевої кислоти («Укрлів»). Показано діагностичне значення мультिकанального езофаго-гастро-рН-моніторингу та езофаго-імпеданс-рН-моніторингу за оригінальною технікою і методикою для контролю кислотоінгібувальної та антирефлюксної (кислотні, слабокислотні та лужні, зокрема біліарні, рефлюкси) дії пантопразолу і домперидону. Висвітлено роль та місце урсодезоксихолевої кислоти у сучасній антирефлюксній фармакотерапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

Ключові слова: мультिकанальний езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг, гастроезофагеальний і дуоденогастроезофагеальний рефлюкс, пантопразол, домперидон, урсодезоксихолева кислота.

У сучасній базовій фармакотерапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) [2, 35, 36, 52, 53, 74, 82] провідне місце посідають інгібітори H^+/K^+ -АТФази, серед яких за особливостями механізму дії та лікувального ефекту [15, 43] привертає увагу пантопразол («Золонт») таблетки 20 та 40 мг, ТОВ «Кусум Фарм»). Сучасними засобами лікування ГЕРХ є також домперидон пролонгованої дії («Домрид SR») таблетки по 30 мг, ТОВ «Кусум Фарм») та урсодезоксихолева кислота (УДХК) («Укрлів») таблетки по 250 мг, ТОВ «Кусум Фарм»).

Для контролю кислотоінгібувальної та антирефлюксної дії пантопразолу ми використовуємо мультिकанальний езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг, який має суттєві переваги у функціональній діагностиці ГЕРХ, гастроезофагеального та дуоденогастроезофагеального рефлюксів і є методом контролю ефективності призначення пантопразолу (кислотоінгібувальна дія), домперидону (антирефлюксна дія) та УДХК (біліарний рефлюкс).

Особливості та переваги застосування пантопразолу при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі

Важливою особливістю і перевагою пантопразолу є тривалість інгібування H^+/K^+ -АТФази (після припинення прийому пантопразолу шлункова секреція поновлюється лише через 46 год), що зумовлено унікальною здатністю пантопразолу до ковалентного зв'язування з цистеїном не лише у 813-му положенні, як у всіх інгібіторів протонної помпи (ПП), а і у 822-му положенні, котре розташоване глибоко в транспортному домені протонної помпи і стає недоступним для глутатіону і дитіотреїтолу (реактиваторів H^+/K^+ -АТФази). За даними досліджень *in vitro*, пантопразол специфічно зв'язується з 5-м та 6-м трансмембранними сегментами α -субодиниці протонної помпи на відміну від омепразолу, лансопразолу і рабепразолу, які зв'язуються з однією або двома додатковими ділянками. Ці особливості молекулярної дії пантопразолу забезпечують триваліший кислотопрігнічувальний ефект порівняно з іншими інгібіторами H^+/K^+ -АТФази.

Пантопризол за біодоступністю, яка дорівнює 77 %, значно перевищує стартову біодоступність омепразолу (35–40 %) та біодоступність після повторного прийому препарату (65 %) [45, 46]. Пантопризол має кращу біодоступність, ніж лівообертаючий ІПП езомепразол після першого прийому (64 %). Важливою фармакокінетичною особливістю та перевагою пантопризолу є те, що його біодоступність не змінюється після першого і повторного прийому та значно перевищує біодоступність рабепразолу (52 %).

Пантопризол має також переваги за особливістю його печінкового метаболізму [37], тому що на відміну від омепразолу та лансопризолу він не лише зв'язується з цитохромами CYP2C19 та CYP3A4 (переважно), а і зазнає паралельно цитозольного сульфатування за участю сульфотрансферази, що сприяє значно меншій втраті діючої речовини під час первинного печінкового пасажу. Важливою фармакокінетичною особливістю пантопризолу є найменший потенціал пригнічення функцій CYP2C19 порівняно з лансопризолом (особливо), а також омепразолом, езомепразолом та рабепразолом. Таким чином, пантопризолу притаманний найменший потенціал взаємодії [2, 38] з деякими препаратами (наприклад, діазепамом, варфариним, еуфіліном тощо, детоксикація яких здійснюється за участю CYP2C19) за потреби комплексної терапії в осіб старших вікових груп, особливо за наявності ожиріння, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому, інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії [5–7, 55, 56]. На відміну від омепразолу та езомепразолу пантопризол суттєво не взаємодіє із системою цитохрому P450, тобто він має найнижчу афінність і не індукує цю систему, оскільки після першої фази детоксикації за участю CYP3A4 та CYP2C19 він вступає у другу фазу цитозольного сульфатування сульфотрансферазою з утворенням сульфату. Таким чином, пантопризол, за даними досліджень [93], має найменший потенціал взаємодії з іншими лікарськими препаратами.

Дуже важливою особливістю пантопризолу щодо профілактики побічної дії є вузький діапазон рН, за якого спостерігається внутрішньоклітинна активація препарату [13, 27] з утворенням сульфенаміду (максимальна рН-селективність). Пантопризол має перевагу щодо високоселективного накопичення в секреторних каналцях парієтальних клітин з найменшим ризиком прореагувати з тіольними групами білків поза парієтальними клітинами, зокрема в лізосомах, ендосомах і мікросередовищі під поверхнею адгезивних макрофагів та остеобластів [71, 72, 78], які

становлять собою неспецифічні кислі компартменти клітин-мішеней. Таким чином, пантопризол порівняно з іншими ІПП має найбільшу тканинну селективність щодо парієтальних клітин шлунка [71, 72, 78, 85, 88].

За даними С. А. Курилович і Л. Е. Черношейка [14], середньодобовий внутрішньошлунковий рН після першої дози 40 мг пантопризолу становив $5,2 \pm 0,51$, а на 7-му добу — $5,8 \pm 0,28$, тоді як після застосування в аналогічних умовах омепразолу та лансопризолу — відповідно 3,0–4,5 і 2,5–5,0, що свідчить про переваги кислотоінгібувальної дії пантопризолу. Після прийому повторних доз пантопризолу 40 мг/добу кислотоінгібування виявилось ефективнішим, ніж після застосування омепразолу в дозі 20 мг/добу.

Нами досліджено кислотоінгібувальну дію пантопризолу в дозі 40 мг 1 раз на добу порівняно з езомепразолом у дозі 20 мг 1 раз на добу [50]. Встановлено вираженішу кислотопрігнічувальну дію за показниками рН-Х-М ($5,60 \pm 0,12$ порівняно з $4,08 \pm 0,12$; $p < 0,001$), ФІ рН 3–5, % (нормогіперацидність) ($4,62 \pm 5,82$ та $28,64 \pm 12,54$; $p < 0,05$) та ФІрН 0–1, % (гіпоацидність) ($81,4 \pm 10,84$ та $50,46 \pm 13,86$; $p < 0,05$).

Пантопризол («Золонт») у дозі 40 мг забезпечує достатній контроль нічного гастроєзофагеального рефлюксу. Окрім того, ерадикацію *Helicobacter pylori* досягнуто у 100 % хворих, які отримували в схемах ерадикації пантопризол, і у 88 % осіб, котрі отримували омепразол. Найбільшу кількість побічних ефектів зареєстровано у разі прийому лансопризолу та езомепразолу, а найменшу — у разі прийому пантопризолу.

Езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг: контрольована фармакотерапія гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Імпедансометрія стравоходу [11, 19–21, 32] — нова сучасна найінформативніша методика діагностики ГЕРХ (гастроєзофагеальних рефлюксів), високотехнологічний спосіб реєстрації рідинних (кислотних, слабокислотних, лужних) і газових рефлюксів, що полягає у визначенні опору (імпедансу) в кількох вимірювальних сегментах змінному електричному струму вмісту, який ретроградно (зі шлунка) потрапляє в порожнину стравоходу [39]. Імпедансометрія дає змогу визначати епізоди рефлюксів у стравохід залежно від рН та інших фізичних характеристик рефлюкату (газ, рідина).

Порушення констриктивної функції нижнього стравохідного сфінктера і грудного відділу

стравоходу, через які виникає надмірна експозиція агресивних субстанцій (хлористоводневої кислоти, жовчних кислот), котрі надходять зі шлунка і дванадцятипалої кишки в стравохід, є ключовою ланкою патогенезу ГЕРХ. При обробці даних класичного езофаго-рН-моніторингу вважають, що у разі $\text{pH} < 4$ відбувається активізація пепсиногену, але відомо, що певні ізоформи цього ферменту є активними і при вищих значеннях рН, а при дуоденогастроєзофагеальних рефлюксах вірогідним є пошкоджувальний вплив жовчних кислот. Тому актуальною є реєстрація всіх видів рефлюксів: кислотних (рН 0,86–3,99), слабокислотних (рН 4,00–6,99) та слаболужних (рН 7,00–8,5). Переваги езофаго-імпеданс-рН-моніторингу для оцінки лужних рефлюксів є очевидними, тому що залуження стравоходу зазвичай відбувається за рахунок заковтування слини, що чітко діагностується при одночасному імпеданс-моніторингу. За рахунок виявлення ререфлюксів (тобто, за одну рН-хвилю в стравохід надходить кілька болюсів шлункового вмісту) діагностика кислотних рефлюксів є точнішою. Через антеградне надходження зі слиною порцій кислоти, які потрапили в глотку раніше, різка зміна кислотності може створювати ілюзію рефлюксу на рН-грамі. Таким чином, суттєвою перевагою езофаго-імпеданс-рН-моніторингу при оцінці лужних рефлюксів є можливість відрізнити залуження стравоходу за рахунок ковтків слини (антеградний рух) від залуження стравоходу при гастроєзофагеальному рефлюксі як результату закиду в стравохід біліарного рефлюксату [87]. Окрім того, езофаго-імпеданс-рН-моніторинг є ефективним інструментом діагностики аерофагії, спричиненої газовим рефлюксом.

За допомогою езофаго-імпеданс-рН-моніторингу вдалося глибше вивчити деякі ланки патогенезу ГЕРХ, з'явилася можливість кількісно оцінити хімічний та об'ємний кліренс стравоходу. Зокрема виявлено, що жовчні рефлюкси у більшості випадків є кислотними (слабокислотними) і спостерігаються у пацієнтів з тяжкими формами ГЕРХ, особливо після резекції шлунка, хоча раніше вважали, що вони є винятково лужними. З'явилася можливість поглибленого вивчення причин переважання у хворих на ГЕРХ кислотних рефлюксів над неекислотними, при цьому припускають важливу роль так званої кислотної кишені з локалізацією в кардіальному відділі шлунка [12]. Езофаго-імпеданс-рН-моніторинг дає змогу реєструвати всі ретроградні болюси у стравохід. Було виявлено, що цей показник тісно корелює з частотою спонтанної

релаксації нижнього стравохідного сфінктера та вважається одним з ключових у патогенезі неерозивної форми ГЕРХ.

Застосування езофаго-імпеданс-рН-моніторингу тісно пов'язане з фармакотерапією ІПП у хворих на ГЕРХ, зокрема при вирішенні проблеми резистентності до цих препаратів. Йдеться про збереження симптоматики у пацієнтів з функціональною печією. Метод дає змогу проаналізувати ситуацію та виявити такі групи хворих: 1) пацієнти (близько 10 %) з потужною персистуючою резистентною кислотопродукцією, незважаючи на прийом ІПП, 2) пацієнти з особливою формою ГЕРХ (37 %), які є гіперсенситивними до неекислотних рефлюксів, 3) пацієнти з функціональною печією як психосоматичним розладом, за якого відсутня асоціація симптомів та рефлюксів (53 %). У таких випадках застосовують математичний аналіз зазначеної асоціації шляхом розрахунку індексу SAP (symptom association probability) за допомогою точного методу Фішера [61, 66, 76]. Подальша тактика лікування визначається після зарахування пацієнта до конкретної групи. Наприклад, збільшення (подвоєння) добових доз ІПП (1-ша група) [3, 34], додавання ад'ювантів (прокінетиків), які можуть зменшити частоту спонтанної релаксації нижнього стравохідного сфінктера (2-га група), призначення психотропних засобів (3-тя група) [81, 95]. Однією з основних переваг езофаго-імпеданс-рН-моніторингу є те, що у разі постановки питання про проведення оперативного лікування ГЕРХ (фундоплікації) при резистентності до фармакотерапії є можливість значущо визначити хворих з функціональною печією (а таких хворих дуже багато — понад половина), в яких хірургічне лікування буде неадекватним і неефективним.

Крім того, хворі з позастравохідними виявами ГЕРХ і езофаголарингофарингеальним рефлюксом досить часто є резистентними до ІПП. Імпеданс-рН-моніторинг відіграє важливу роль у діагностиці езофаголарингофарингеального рефлюксу [54]. Наявність патологічного рефлюксу фіксують у 30–40 % хворих із хронічним ларингітом, фарингітом, синуситами, але терапія подвійними дозами ІПП упродовж 3–6 міс у половини цих хворих є неефективною. У таких випадках езофаго-імпеданс-рН-моніторинг є незамінною методикою діагностики та вибору правильної тактики лікування, оскільки це пов'язує зі збереженням пептичного потенціалу слабоекислих рефлюксів і наявністю газових рефлюксів. Незважаючи на спроби застосувати інші методи діагностики у цих хворих (імуно-

ферментний аналіз пепсиногену в слині та харкотинні — PEPtest, моніторинг чутливості носоглотки до кислотних парів — DX-pH Restech), езофаго-імпеданс-рН-моніторинг залишається для них золотим стандартом обстеження [67].

Комбінований езофаго-імпеданс-рН-моніторинг посідає важливе місце у сучасній функціональній діагностиці біліарного дуоденогастро-езофагеального рефлюксу [58, 60, 90]. У класичному варіанті добового езофаго-рН-моніторингу рН-сенсор (рН-датчик) мікрозонда розташований у порожнині дистального сегмента стравоходу на 5 см проксимальніше від нижнього стравохідного сфінктера. Під час езофаго-імпеданс-рН-моніторингу реєструють також імпеданс (опір) середовища між z-датчиками, які утворюють відповідні z-пари: z1, z2, z3, z4, розташовані проксимальніше від нижнього стравохідного сфінктера на відстані 3 (z1), 5 (z2), 7 (z3) і 15 см (z4). Це дає змогу фіксувати закиди зі шлунка кислого (рН 0,86–3,99), слабокислого (рН 4,0–6,99) або характерного для нативної жовчі лужного (рН 7,0–8,5) рефлюктату.

Вітчизняна оригінальна техніка та методика мультиканального езофаго-імпеданс-рН-моніторингу і 3-канального (добовий і 3-годинний) гастроезофагеального рН-моніторингу розроблені та впроваджені для функціональної діагностики ГЕРХ у клініко-діагностичній міждис-

циплінарній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова медико-інженерним колективом під керівництвом проф. В. М. Чернобрового (рис. 1, 2) [22].

Було проведено дослідження дуоденогастральних рефлюксів з використанням оригінального мультиканального гастроезофагеального імпеданс-рН-моніторингу [49]. Отримані результати дають підставу констатувати, що біліарний рефлюкс у більшості випадків є не лужним, а слабокислим (результат змішування лужного дуоденогастрального рефлюктату з кислим гастроезофагеальним) з небезпечною цитоотруєвальною дією.

Домперидон: особливості застосування при гастроезофагеальній рефлюксій хворобі

Проблема застосування прокінетиків як патогенетичних засобів лікування у хворих на ГЕРХ є актуальною в сучасній гастроентерології [18, 62, 69, 77, 84, 89], про що свідчить широкий спектр зареєстрованих прокінетиків: від метоклопраміду до ітоприду [4].

Найпоширенішим в українській гастроентерологічній практиці є домперидон, синтезований ще у 1974 р. [51]. Він є найбільш вивченим у плані механізму дії, ефективності, побічних

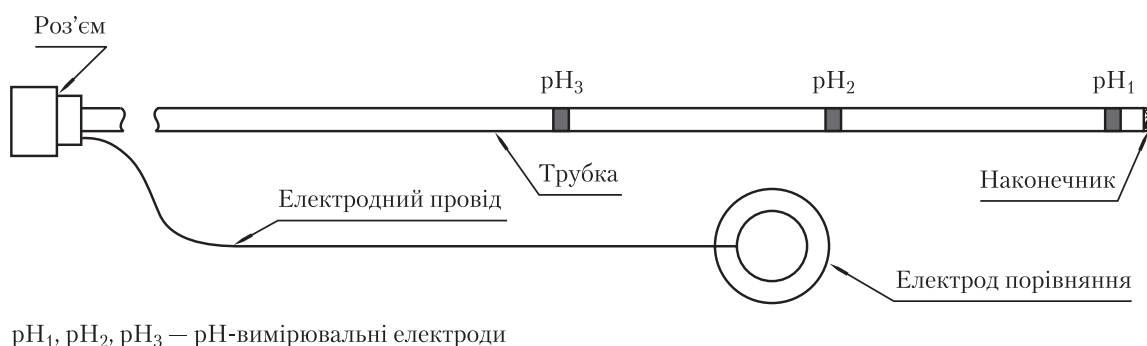


Рис. 1. Схема рН-мікрозонда (діаметр 2 мм), який використовують при 3-канальному гастроезофагеальному рН-моніторингу



Рис. 2. Методика 3-годинного 3-канального гастроезофагеального рН-моніторингу

ефектів [17]. Біодоступність домперидону становить 12,7–17,6%, а на тлі прийому їжі — до 23,6%. Середній період напіввиведення — $(12,6 \pm 6,5)$. Максимальна концентрація препарату в крові досягається через 0,5–2,0 год [1].

Домперидон поліпшує антродуоденальну моторику, прискорює випорожнення шлунка завдяки тому, що він є високоселективним блокатором переважно периферичних рецепторів дофаміну (D_2), стимулятором перистальтики — пропульсантом (код АТС А03F А03). Дофамін — біогенний амін (продукт L-тироzinу), попередник норадреналіну та нейромедіатор, подібний до катехоламінів, стимулює дофамінергічні нейрони структур середнього мозку, базальних гангліїв смугастого тіла, лімбічної системи і гіпоталамуса, а також дофамінові рецептори (D_1 та D_2) езофагогастроуденальної зони (інгібування аденілатциклази та ЦАМФ).

Актуальним напрямом прокінетичної фармакотерапії є застосування домперидону пролонгованої дії [42], наприклад, «Домриду SR» (таблетки домперидону малеату пролонгованої дії 30 мг). Це дає змогу поліпшити прокінетичний ефект та комплаєнс пацієнтів до лікування (завдяки застосуванню препарату зазвичай один раз на добу за 15–30 хв до їди за потреби застосовують прийом ще однієї таблетки на ніч). Тривалість лікування у хворих на ГЕРХ зазвичай становить 2 тиж. Як свідчать дані Кохранівського реєстру клінічних досліджень (<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>) та Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), доведено позитивний вплив домперидону на моторні езофагогастроуденальні розлади, а дані рН-моніторингу у дітей дають підставу застосовувати домперидон («Домрид») у дитячій практиці (діти віком від 1 до 12 років) у вигляді оральної суспензії по 0,25–0,50 мг/кг маси тіла (0,25–0,50 мл суспензії) 3–4 рази на добу.

Основне показання для використання «Домриду SR» — ГЕРХ з наявністю печії, спричиненої гастроєзофагеальним та дуоденогастроєзофагеальним рефлюксами. Доцільним є застосування «Домриду SR» при ГЕРХ у поєднанні з функціональними гастроуденальними розладами, наприклад, з постпрандіальним дистрес-синдромом, який супроводжується уповільненням моторно-евакуаторної функції шлунка, антродуоденальною дискоординацією, зниженням частоти та амплітуди перистальтики шлунка, послабленням постпрандіальної моторики антрального відділу шлунка, порушенням рецептивної та адаптивної релаксації шлунка, циклічної моторної активності шлунка (тахібрадикастрія, ан-

тральна фібриляція), відчуттям переповнення шлунка, наявністю тяжкості в епігастрії, а також нудотою і блюванням. Відомо, що домперидон підвищує тиск нижнього стравохідного сфінктера, стравохідний кліренс та зменшує внутрішньошлунковий тиск [1].

Застосування прокінетиків, зокрема домперидону, в комбінації з ІПП [70, 80, 83] поліпшує результати антирефлюксної та кислотосупресивної терапії [26, 41, 59, 64, 65, 86, 91, 92]. У разі комбінування домперидону з ІПП позитивна динаміка ГЕРХ значно посилюється [31, 33], а при поєднанні домперидону з УДХК [8], наприклад, з «Укрлівом» — за наявності біліарного дуоденогастроєзофагеального рефлюксу (вміст рефлюкату: жовчні кислоти, лізоліцетин, трипсин).

Застосування урсодезоксихолевої кислоти при гастроєзофагеальній рефлюксій хворобі

Одним з напрямів застосування УДХК у сучасній гастроентерології є лікування патології, спричиненої жовчними рефлюксами. УДХК посідає особливе місце в лікуванні саме жовчних рефлюксів [28] і пов'язаних з ними рефлюкс-гастриту та рефлюкс-езофагіту.

Ступінь ушкоджувальної дії жовчних кислот залежить від їх концентрації, кон'югації та рН навколишнього середовища. Так, розчинення тауринових кон'югатів жовчних кислот відбувається вже при рН 2, а це означає, що саме тауринові кон'югати при низьких абсолютних значеннях рН пошкоджують слизову оболонку. Що стосується високих абсолютних значень рН (наприклад, у куксі шлунка після операції), то ушкоджувальну дію спричиняють саме некон'юговані жовчні кислоти. Цитоушкоджувальний ефект жовчного рефлюкату залежить від концентрації токсичних жовчних кислот (хенодесоксихолева, дезоксихолева, літохолева кислота), їх кон'югації та внутрішньопорожнинного рН стравоходу і шлунка [47]. Кон'юговані жовчні кислоти виявляють ушкоджувальний цитопротекторний ефект при рН 2–4, а некон'юговані — при рН 5–8. Завдяки детергентним властивостям жовчні кислоти підвищують сольобілізацію ліпідів мембран клітин поверхневого епітелію. При цьому в епітеліальні клітини потрапляють розчинні кон'юговані жовчні кислоти з рН 2–4. Як наслідок внутрішньоклітинні концентрації жовчних кислот можуть у 8 разів перевищувати позаклітинні, що призводить до підвищення проникності мембран клітин, їх руйнування, пошкодження міжклітинних контактів і, зрештою, до загибелі клітини. Надмірне накопи-

чення природних для нативної жовчі токсичних жовчних кислот (хенодезоксихолевої, дезокси-холевої, літохолевої) спричиняє підвищення проникності цитомембран, руйнування міжклітинних з'єднань та загибель клітини. За таких умов посилюється зворотна дифузія іонів водню з вивільненням гістаміну та гастрину [40]. Відомий негативний вплив дуоденогастроезофагального рефлюксу на слизову оболонку стравоходу, коли залежно від рН ушкоджувальними чинниками є хлористоводнева кислота, пепсин та жовчні кислоти (рис. 3).

Ушкоджувальна дія внаслідок наведеного вище механізму залежить як від концентрації жовчних кислот у рефлюктаті, так і від часу, протягом якого слизова оболонка контактує з жовчю. З лецитину жовчі завдяки впливу панкреатичної фосфоліпази А, а також жовчних кислот та трипсину як каталізаторів реакції утворюється лізолецитин. Завдяки наявності жовчних кислот і лізолецитину в слизовій оболонці шлунка збільшується зворотна дифузія іонів водню, посилюється вивільнення гістаміну та гастрину.

Такі властивості УДХК, як гідрофільність і жовчогінний ефект, мають важливе значення для езофагогастропротекції. Крім того, міцели УДХК за рахунок гідрофільності практично не розчиняються в мембранах клітин, завдяки чому УДХК не чинить на них негативного впливу. Внаслідок конкурентного захоплення рецепторів УДХК витісняє токсичні гідрофобні жовчні кислоти, які здатні руйнувати ДНК [63, 73, 75], а також індукуює холерез багатой на бікарбонати жовчі, що сприяє виведенню токсичних жовчних кислот крізь кишечник.

Цитопротективні властивості УДХК щодо захисту слизової оболонки стравоходу пояснюються проникненням УДХК у фосфоліпідний шар клітинної мембрани, що сприяє її стабілізації та підвищенню стійкості до пошкоджувальних чинників за даними експериментальних і клінічних досліджень [29, 44, 94]. За рахунок гідрофільності та холеретичного ефекту УДХК за наявності жовчного рефлюктату має езофагоцитопротекторну дію [29, 44, 94]. Через поси-

лення холерезу УДХК сприяє виведенню токсичних жовчних кислот у тонку кишку. УДХК є цитопротектором щодо ушкоджувальних чинників та стабілізує фосфоліпідний шар клітинної мембрани.

При рефлюкс-гастриті та рефлюкс-езофагіті застосування УДХК є патогенетично обґрунтованим [25, 30]. УДХК при пероральному застосуванні всмоктується в порожній кишці шляхом пасивної дифузії, а в клубовій кишці — шляхом активного транспорту. Кон'югація УДХК з гліцином і таурином з елімінацією кон'югатів у жовч відбувається у печінці. Як наслідок УДХК потрапляє в систему печінково-кишкової циркуляції. Вміст УДХК у сироватці крові та її частка у пулі жовчних кислот при регулярному прийомі збільшується до 50–75%. Гідрофільність УДХК і відсутність у неї токсичних властивостей зумовлюють її лікувальний ефект при рефлюкс-гастриті та рефлюкс-езофагіті [16]. Доведено позитивну динаміку клінічної симптоматики при рефлюкс-гастриті та рефлюкс-езофагіті на тлі прийому УДХК. При лікуванні УДХК нівелиюється канцерогенний потенціал жовчного рефлюктату, нормалізується проліферація та апоптоз епітеліальних клітин [57], що дає підставу рекомендувати застосування УДХК як цитопротективну фармакотерапію (регуляція клітинного циклу).

Відомо, що ймовірність потраплення жовчного рефлюктату в стравохід при застосуванні ІПП зменшується лише у половини хворих з доведеним дуоденогастроезофагальним рефлюксом [79], тому використання ІПП у терапії біліарного рефлюксу є недостатньо ефективним [68]. Однак результати добового внутрішньоштравохідного імпеданс-рН-моніторингу доводять лікувальну ефективність комбінації ІПП та УДХК у хворих на ерозивний рефлюкс-езофагіт [23]. Тому УДХК обґрунтовано вважають перспективним засобом фармакотерапії біліарного дуоденогастроезофагального рефлюксу [9, 10, 24, 30].

Український генерик УДХК — «Укрлів» має прийнятні терапевтичні властивості та є доступнішим за ціною порівняно із зарубіжними аналогами [44].

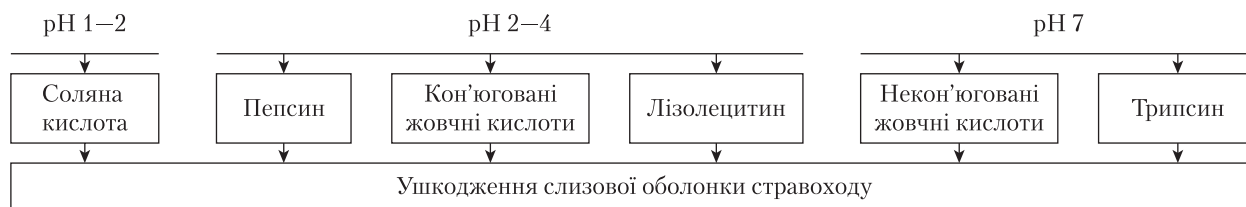


Рис. 3. Чинники, які пошкоджують слизову оболонку стравоходу

Ми спостерігали 110 амбулаторних пацієнтів з біліарним рефлюкс-гастритом та рефлюкс-езофагітом [49]. У терапії біліарного рефлюкс-гастриту і рефлюкс-езофагіту застосовано «Укрлів» (УДХК) у добовій дозі 250–1000 мг (залежно від показань 1 раз на добу через 1 год після вечері протягом 30–90 діб). Під впливом лікування «Укрлівом» у 95,5 % хворих спостерігали зменшення або усунення клінічних ознак біліарного рефлюкс-гастриту та рефлюкс-езофагіту (відчуття тяжкості та/або переповнення в епігастрії, гіркоти в ротовій порожнині, печії, відригування — регургітації з надходженням у ротову порожнину рідини з гірким або кислим присмаком). За даними контрольного добового езофагогастро-імпеданс-рН моніторингу у динаміці лікування (1 тиждень та більше), у 85,5 % хворих констатовано зменшення (на 45 %) кількості та тривалості біліарних, переважно слабокислотних, дуоденогастроєзофагеальних рефлюксів [49].

Фінансове забезпечення науково-дослідної роботи здійснювало ТОВ «КусумФарм».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — В. Ч.; збір матеріалу — С. М., О. Ч., О. К.; опрацювання даних — В. Ч., С. М., О. Ч., О. К.; написання тексту — В. Ч., С. М., О. К.

Список літератури

- Архипов В. В., Сереброва С. Ю. Безопасность применения прокинетики в практике терапевта на примере домперидона (Мотилака) // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 16, № 15. — С. 12–18.
- Бабак О. Я. Особенности терапии кислотозависимых заболеваний при коморбидной патологии // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 4 (72). — С. 7–11.
- Бабак О. Я., Куринная Е. Г. Использование двойных доз ингибиторов протонной помпы в практике врача-гастроэнтеролога // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 4 (72). — С. 102–106.
- Бабак О. Я., Можина Т. Л. Прокинетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 5 (43). — С. 4–11.
- Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шуг Б. С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 17, № 9. — С. 622–631.
- Бордин Д. С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium Medicum. — 2010. — Т. 12, № 8. — С. 8–13.
- Бордин Д. С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? // Мед. альманах. — 2010. — № 1 (10). — С. 127–130.
- Вдовиченко В. І., Джигед М., Острогляд А. В. Ефективність лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 2 (58). — С. 20–23.
- Галиев Ш. З., Амиров Н. Б. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита // Вестн. совр. мед. — 2015. — Т. 8, вып. 2. — С. 50–61.
- Гнатенко О. П., Харченко Н. В. Використання препарату «Урсофальк» у лікувальних схемах при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 1 (45). — С. 40–45.
- Гриднева С. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза до лечения // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 5 (85). — С. 119–126.
- Драгомирецкая Н. В. Эволюция в понимании патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и путей совершенствования ее терапии // Сучасна гастроентерологія. — 2016. — № 3 (89). — С. 81–88.
- Журавлева Л. В., Лахно О. В., Цивенко О. И. Лечение кислотозависимых заболеваний у пациентов с метаболическими нарушениями применения // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3 (77). — С. 66–70.
- Курилович С. А., Черношейкина Л. Е. Антисекреторный потенциал пантопразола (Санпраза) // Экспер. и клин. гастроентерологія. — 2008. — № 7. — С. 119–122.
- Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В. Эффективность пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспер. и клин. гастроентерологія. — 2007. — № 2. — С. 1–3.
- Лапина Т. Л., Картавенко И. М. Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроентерологія, гепатол., колопроктол. — 2007. — № 6. — С. 51–57.
- Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев И. Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Мед. совет. — 2012. — № 2. — С. 56–60.
- Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н. и др. Терапевтическая роль прокинетики препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Мед. совет. — 2014. — № 4. — С. 66–70.
- Мелашенко С. Г., Чернобровый В. Н., Кавка С. А. Выяснение антирефлюксной активности ингибиторов протонной помпы при помощи мультиканального интралюминального импеданс-рН-мониторинга пищевода // Рос. журн. гастроентерологія, гепатол., колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5 (прил. 38). — С. 166.
- Мелашенко С. Г., Чернобровый В. М., Ксенчин О. О. Диагностические возможности 200-хвилинного постпрандиально-

- го мультіканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу порівняно з добовим варіантом // Гастроентерол. — 2017. — № 2 (56). — С. 5—11.
21. Мелашенко С.Г., Чернобровий В.М., Ляховченко Н.А. Дослідження газових гастроєзофагальних рефлюксів та заковтування повітря за допомогою мультіканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу та шлунка у хворих на функціональну шлункову диспепсію та рефлюксну хворобу // Гастроентерол. (міжвідомчий збірник). — 2011. — Вип. 45. — С. 329—333.
 22. Мелашенко С.Г., Чернобровий В.М., Морозова О.І. Дослідження гастроєзофагального рефлюксу за допомогою багатогодинного мультіканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу та шлунка у хворих на функціональну шлункову диспепсію та нерозвивну рефлюксну хворобу // Гастроентерол. — 2010. — Вип. 44. — С. 329—333.
 23. Минушкін О.Н., Масловський Л.В., Шулепова А.Г., Назаров Н.С. Некоторые подходы к лечению больных с рефлюкс-эзофагитом, перенесших резекцию желудка // Тер. архив. — 2014. — № 86 (8). — С. 50—55.
 24. Новицька А.П. Хронічний хімічний гастрит, асоційований з рефлюксом жовчі (рефлюкс-гастрит): сучасні підходи до лікування з урахуванням особливостей механізмів розвитку // Ліки України. — 2015. — № 4 (190). — С. 4—9.
 25. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А. Подходы к диагностике и терапии гастрита, ассоциированного с рефлюксом желчи // Лечащий врач. — 2012. — № 2. — С. 50—53.
 26. Палій І.Г., Зайка С.В. Використання фіксованої комбінації інгібітора протонної помпи та прокінетика — новий підхід до лікування функціональної шлункової диспепсії // Здоров'я України. — 2011. — № 18 (271).
 27. Палій І.Г., Зайка С.В., Янковецька А.Г. Поширення гастроєзофагальної рефлюксної хвороби серед хворих з патологією органів травлення, провокуючі чинники та ефективність блокатрів H⁺/K⁺-АТФази (за результатами анкетування амбулаторних хворих) // Сучасна гастроентерол. — 2015. — № 2 (82). — С. 85—96.
 28. Потяженко М.М., Невойт А.В., Китура О.Е. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты — дополнительный аргумент в пользу расширения клинического применения // Сучасна гастроентерол. — 2017. — № 2 (94). — С. 120—125.
 29. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А., Чикунова Б.З. Цитопротективный эффект урсодезоксихолевой кислоты на слизистую оболочку органов гастроудоденальной зоны у больных пожилого возраста с сочетанием желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 4. — С. 44—47.
 30. Семинов Е. Перспективы применения урсодезоксихолевой кислоты по итогам XIV Российской гастроэнтерологической недели // Здоров'я України. — 2008. — № 19/1. — С. 42—43.
 31. Скрипник І.М., Осьодло Г.В., Шевага І.М. Оверлап-синдром нерозвивної рефлюксної хвороби та функціональної диспепсії: клініко-епідеміологічний аналіз та лікування // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 2 (64). — С. 42—48.
 32. Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М., Кушніренко І.В. Еволюція зондових методів досліджень в гастроентерології: огляд і власні дослідження // Гастроентерол. — 2014. — № 1 (51). — С. 94—101.
 33. Ткач С.М. Основные причины неудачного лечения гастроэзофагальной рефлюксной болезни и пути их преодоления // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 337.
 34. Ткач С.М. Современные показания к применению повышенных доз ингибиторов протонной помпы // Сучасна гастроентерол. — 2011. — № 5 (61). — С. 46—52.
 35. Ткач С.М. Современные подходы к инициальному и противорецидивному лечению гастроэзофагальной рефлюксной болезни // Гастроентерол. — 2015. — № 3 (57). — С. 142—146.
 36. Ткач С.М., Доготарь В.Б., Кутовой В.И. Современные взгляды на безопасность и побочные эффекты ингибиторов протонной помпы // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 1 (63). — С. 79—97.
 37. Ткач С.М., Дорофеев А.Э. Эволюция лечения кислотозависимой патологии // Гастроентерол. — 2015. — № 4 (58). — С. 94—100.
 38. Ткач С.М., Онищук Л.А. Ингибиторы протонной помпы и риск межлекарственных взаимодействий // Гастроентерол. — 2017. — № 2 (56). — С. 91—98.
 39. Трухманов А.С., Кайбышева В.О. рН-Импедансометрия пищевода: Пособие для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Медпрактика, 2013. — 18 с.
 40. XVII Российская гастроэнтерологическая неделя: Когда показано применение урсодезоксихолевой кислоты? // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерол. — 2012. — № 1. — С. 32—37.
 41. Харченко Н.В., Анохина Г.А., Коруля И.А. и др. Лимзер в лечении больных с функциональной диспепсией // Здоров'я України. — 2011. — № 5 (258).
 42. Харченко Н.В., Герасименко О.М. Клиническая эффективность, переносимость и безопасность применения лекарственного средства «Домрид SR» при лечении пациентов с нарушением моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 2 (76). — С. 97—104.
 43. Харченко Н.В., Лопух І.Я., Коруля І.В., Трикоз О.П. Досвід застосування препарату «Золонт» у лікуванні хворих на гастроєзофагальну рефлюксну хворобу // Сучасна гастроентерол. — 2011. — № 1 (57). — С. 93—97.
 44. Чернобровий В.М. Біліарний рефлюкс-гастрит та рефлюкс-езофагіт: актуальні питання застосування препарату «Укрлів» — урсодезоксихолевої кислоти (перспектива добового езофаго-імпеданс-рН-моніторингу) // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 2. — С. 47—53.
 45. Чернобровий В.М., Кізлова Н.М. Стартовий кислотоблокувальний ефект «Золонту» (пантопрозол) за даними багатогодинного гастро-рН-моніторингу у хворих із пептичною стравохідно-шлунково-дуоденальною патологією // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 1 (63). — С. 94—101.
 46. Чернобровий В.М., Кізлова Н.М. Пептична стравохідно-шлунково-дуоденальна патологія: кислотоінгібувальна ефективність стандартної пероральної дози препарату «Золонт» (пантопрозол) у динаміці спостереження за даними експрес-гастро-рН-моніторингу // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 6 (68). — С. 68—75.
 47. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г. Урсодезоксихолева кислота: клінічна практика (минуло та сьогодні) // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 1 (75). — С. 99—109.
 48. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г., Ксенчин О.О. Гастроєзофагальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії // Сучасна гастроентерол. — 2015. — № 3 (83). — С. 50—58.
 49. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г., Ксенчин О.О. Езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг: обґрунтування діагностики біліарного рефлюксу та застосування урсодезоксихолевої кислоти // Сучасна гастроентерол. — 2016. — № 1 (87). — С. 54—60.
 50. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г., Чернобровий В.В., Зайка С.В. Порівняльні особливості кислотопрігнічувальної ефективності «Рабімаку» (рабепразолу) у хворих на пептичні Н. pylori-асоційовані гастродуоденальні захворювання за даними експрес-гастро-рН-моніторингу // Сучасна гастроентерол. — 2008. — № 2. — С. 68—74.
 51. Чернявский В.В. Возможности современных прокинетики в коррекции моторики пищеварительного тракта // Внутренняя медицина. — 2008. — № 1. — С. 15—18.
 52. Щербинина М.Б. Длительная кислотосупрессия желудка ингибиторами протонной помпы: возможные риски, выбор оптимального препарата // Сучасна гастроентерол. — 2017. — № 1 (93). — С. 59—66.
 53. Щербинина М.Б. Современные патофизиологические аспекты гастроэзофагальной рефлюксной болезни. Оптимизация терапии // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 6 (74). — С. 76—83.
 54. Ang D., Ang T.L., Teo E.K. et al. Is impedance pH monitoring superior to the conventional 24-h pH meter in the evaluation of patients with laryngorespiratory symptoms suspected to be due to gastroesophageal reflux disease? // J. Dig. Dis. — 2011. — Vol. 12 (5). — P. 341—348.

55. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 89 (1). — P. 65–74. doi: 10.1038/clpt.2010.219.
56. Arbel Y., Birati E.Y., Finkelstein A. et al. Platelet inhibitory effect of clopidogrel in patients treated with omeprazole, pantoprazole, and famotidine: a prospective, randomized, crossover study // *Clin. Cardiol.* — 2013. — Vol. 36 (6). — P. 342–346. doi: 10.1016/s0735-1097(12)62136-6.
57. Bozikas A., Marsman W.A., Rosmolen W.D. et al. The effect of the oral administration of ursodeoxycholic acid and high-dose proton-pump inhibitors on the histology of Barrett's esophagus // *Dis. Esophagus.* — 2008. — Vol. 21, N 4. — P. 346–354. doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00782.x.
58. Bredenoord A.J., Tutuiian R., Smout A.J.P.M. et al. Technology review: esophageal impedance monitoring // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 187–194. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00966.x.
59. Chun B.J., Lee D.S. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2013. — N 270 (4). — P. 1385–1390. doi: 10.1007/s00405-012-2341-8.
60. Conchillo J.M., Schwartz M.P., Selimah M. et al. Acid and non-acid reflux patterns in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53 (6). — P. 1506–1512. doi: 10.1007/s10620-007-0059-z.
61. De Bortoli N., Martinucci L., Savarino E. et al. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 13 (6). — P. 1082–1088. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.035.
62. Donellan C., Preston C., Moayyedi P. et al. WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — N 2. — CD003245. doi: 10.1002/14651858.cd003245.pub3.
63. Dvorak K., Payne C.M., Chavarria M. et al. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance of the pathogenesis of Barrett's esophagus // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 763–771. doi: 10.1136/gut.2006.103697.
64. Ezzat W.F., Fawaz S.A., Fathey H. et al. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2011. — N 40 (4). — P. 350–356.
65. Foccaroen C., Chunlertrith K., Mairiang P. et al. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginate acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial // *Rheumatol (Oxford).* — 2017. — N 56 (2). — P. 214–222. doi: 10.1093/rheumatology/kew216.
66. Frazzoni M., Conigliaro R., Mirante V.G., Melotti G. The added value of quantitative analysis of on-therapy impedance-pH parameters in distinguishing refractory non-erosive reflux disease from functional heartburn // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24, N 2. — P. 141–146. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01800.x.
67. Hayat J.O., Kang J.-Y., Dettmar P.W. et al. Do patients with hoarseness and endoscopic signs of LPR have abnormal esophago-pharyngeal reflux?: A study using simultaneous impedance-pHmetry, oro-pharyngeal pH monitoring (Restech) and pepsin measurements in saliva // *Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 42, N 5, suppl. 1. — P. 411–412. doi: 10.1016/s0016-5085(12)61556-x.
68. Hershcovici T., Jha L.K., Cui H. et al. Night-time intra-oesophageal bile and acid: a comparison between gastro-oesophageal reflux disease patients who failed and those who were treated successfully with a proton pump inhibitor // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — N 33. — P. 837–844. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04583.x.
69. Hiyama T., Yoshihara M., Tanaka S. et al. Strategy for treatment of nonerosive reflux disease in Asia // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — N 14 (20). — P. 3123–3128. doi: 10.3748/wjg.14.3123.
70. Hunchaisri N. Treatment of laryngopharyngeal reflux: a comparison between domperidone plus omeprazole and omeprazole alone // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2012. — N 95 (1). — P. 73–80.
71. Hunfeld N.G., Mathot R.A., Touw D.J. et al. Effect of CYP2C19*2 and *17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 65. — P. 752–760. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03094.x.
72. Hunfeld N.G., van Rossen R.C., Geus W.P., Touw D.J. Determination of rabeprazole and metabolite in human serum using high-speed HPLC // *EJHP Sci.* — 2008. — Vol. 14. — P. 8–13.
73. Huo X., Juergens S., Zhang X. et al. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF- κ B activation in benign Barrett's epithelial cells // *Am J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 2011. — Vol. 301, N 2. — P. G278–286. doi: 10.1152/ajpgi.00092.2011.
74. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015 // *J. Gastroenterol.* — 2016. — P. 751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.
75. Jenkins G.J., D'Sousa F.R., Suzen S.H. et al. Deoxycholic acid at neutral and acid pH is genotoxic to esophageal cells through induction of ROS: the potential role of antioxidants in Barrett's esophagus // *Carcinogenesis.* — 2007. — Vol. 28. — P. 136–142. doi: 10.1093/carcin/bgl147.
76. Kandulski A., Weigt J., Caro C. et al. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.033.
77. Khan M., Santana J., Donellan C. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — N 2. — C D003244. doi: 10.1002/14651858.cd003244.pub2.
78. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 65. — P. 19–31. doi: 10.1007/s00228-008-0576-5.
79. Kunsch S., Nesses A. et al. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy // *Digestion.* — 2012. — Vol. 86 (4). — P. 315–322. doi: 10.1159/000342234.
80. Lacy B.E., Talley N.G., Locke G.R. et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — N 36 (1). — P. 3–15. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05128.x.
81. Lin D., Triadafilopoulos G. Dual ambulatory pH monitoring in patients with gastroesophageal reflux rendered asymptomatic with proton pump inhibitor therapy // *Dig. Dis. Sci.* — 2014. — Vol. 60 (5). — P. 1343–1349. doi: 10.1007/s10620-014-3324-y.
82. Madanick R.D., Kroch D.A. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease // *World J. Surg.* — 2017. — Vol. 41 (7). — P. 1678–1684. doi: 10.1007/s00268-017-3954-2.
83. Miwa H., Inoue K., Ashida K. Randomised clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with nonerosive reflux disease: a double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — N 33 (3). — P. 323–332. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04517.x.
84. Moayyedi P., Santana J., Khan M. et al. WITHDRAWN: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — N 2. — C D003244. doi: 10.1002/14651858.cd003244.pub3.
85. Mullin G.M., Gabello M., Murray L.J. et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions // *Drug. Disc. Today.* — 2009. — Vol. 14 (13–14). — P. 647–660. doi: 10.1016/j.drudis.2009.03.014.
86. Ndraha S. Combination of PPI with a prokinetic drug in gastroesophageal reflux disease // *Indones. J. Intern. Med.* — 2011. — N 43 (4). — P. 233–236.
87. Patel A., Sayuk G.S., Gyawali C.P. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 109, N 6. — P. 836–844. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.029.

88. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13 (33). — P. 4467—4472. doi: 10.3748/wjg.v13.i33.4467.
89. Ren L.-H., Chen W.-X., Qian L.J. et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis // *World G. Gastroenterol.* — 2014. — N 20 (9). — P. 2412—2419. doi: 10/3478/wjg.v20.i9.2412.
90. Savarino E., Tutuian R., Zentilin P. et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105 (5). — P. 1053—1061.
91. Shahani S., Sawant P., Dabholkar P. Rabeprazole plus domperidone: the answer for gastroesophageal reflux disease // *J. Ind. Med. Assoc.* — 2008. — N 106 (4). — P. 264, 266, 268.
92. Sharma B., Sharma N., Daga M.K. et al. Effect of omeprazole and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — N 13 (11). — P. 1706—1710.
93. Sherwood M.W., Melloni C., Jones W.S. et al. Individual proton pump inhibitors and outcomes in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: A systematic review // *J. Am. Heart Association.* — 2015. — Vol. 4. — P. 1—8. doi: 10.1161/jaha.115.002245.
94. Thao T.D., Ryu H.C., Yoo S.H. et al. Antibacterial and anti-inflammatory effects of a highly soluble, acid stable UDCA formulation in Helicobacter pylori-induced gastritis // *Biochem. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 75, N 11. — P. 2135—2146. doi: 10.1016/j.bcp.2008.03.008.
95. Vailati C., Mazzoleni G., Testoni P.A., Passaretti S. pH-impedance findings and proton pump inhibitors-responsiveness in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms in a large single-center Italian series // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 48, N 7. — P. 613—619. doi: 10.1097/mcg.000000000000051.

В. Н. Чернобровый¹, С. Г. Мелашенко¹, Е. И. Чернобровая², О. А. Ксенчин¹

¹ Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

² Медицинский центр «Гормония», Винница

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: основные акценты современной дифференцированной и контролируемой фармакотерапии

Приведены современные данные и собственные результаты относительно дифференцированной и контролируемой (эзофаго-гастро-импеданс-рН-мониторинг) фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в частности относительно применения пантопразола («Золопент»), домперидона («Домрид SR») и урсодезоксихолевой кислоты («Укрлив»). Показано диагностическое значение мультиканального эзофаго-гастро-рН-мониторинга и эзофаго-импеданс-рН-мониторинга по оригинальной технике и методике для контроля кислотоингибирующего и антирефлюксного (кислотные, слабокислотные и щелочные, в том числе билиарные, рефлюксы) действия пантопразола и домперидона. Освещены роль и место урсодезоксихолевой кислоты в современной антирефлюксной фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: многоканальный эзофаго-гастро-импеданс-рН-мониторинг, гастроэзофагеальный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, пантопразол, домперидон, урсодезоксихолевая кислота.

V. M. Chernobrovij¹, S. G. Melashchenko¹, O. I. Chernobrova², O. O. Ksenchyn¹

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

² *Hormonia* Medical Center, Vinnytsya

Gastroesophageal reflux disease: the main accents of modern differentiated and controlled pharmacotherapy.

The article presents recent data and results of own studies of the differentiated and controlled (esophagogastro-gastro-impedance-pH-monitoring) pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD), in particular with pantoprazole (*Zolopent*), domperidone (*Domrid SR*) and ursodeoxycholic acid (UDCA, *Ukrliv*). The diagnostic value has been shown of the multichannel esophagos-gastro-pH-monitoring, and intraluminal impedance-pH-monitoring based on the original technique and method for the control of acid inhibiting and antireflux effects of pantoprazole and domperidone: acidic, weakly acidic, and weakly alkaline refluxes, including biliary reflux. The UDCA role and place in the modern antireflux pharmacotherapy of GERD has been elucidated.

Key words: multichannel intraluminal impedance-pH-monitoring, gastroesophageal and duodenogastroesophageal reflux, pantoprazole, domperidone, ursodeoxycholic acid. □

Контактна інформація

Чернобровий В'ячеслав Миколайович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої та сімейної медицини 21027, м. Вінниця-27, а/с 3008. E-mail: pavlova01963@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 3 вересня 2017 р.