

Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов

Ю.В. ЕВСЮТИНА, А.С. ТРУХМАНОВ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Inadequate response to proton pump inhibitor therapy: Causes and patient management tactics

Yu.V. EVSYUTINA, A.S. TRUKHMANOV

Department of Internal Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Аннотация

За последнее десятилетие значительно увеличилось число пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, у которых наблюдается недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса (ИПН). В настоящее время большинство причин, снижающих ответ на лечение, выяснены. К сожалению, их не всегда можно устранить при помощи лекарственной терапии, но тем не менее в некоторых случаях применение рабепразола имеет ряд преимуществ по сравнению с другими ИПН. Главными причинами недостаточного ответа на терапию ИПН являются низкая мотивация к лечению, наличие ночных кислотных прорывов, генетически детерминированный полиморфизм CYP450, преимущественно ночная симптоматика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, наличие неких рефлюксов, гиперсенситивный пищевод, избыточная масса тела и ожирение.

Ключевые слова: рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ингибиторы протонного насоса.

The past decade has been marked by a considerable increase in the number of patients with gastroesophageal reflux disease and gastroduodenal ulcer who show an inadequate response to proton pump inhibitor (PPI) therapy. At the present time, most of the causes diminishing the response have been elucidated. Unfortunately, they cannot always be eliminated by drug therapy; nonetheless, rabeprazole has a number of advantages over other PPIs. The major causes of an inadequate response to PPI therapy are low treatment motivation; nocturnal gastric acid breakthroughs; genetically determined CYP polymorphism; chiefly nighttime symptoms of gastroesophageal reflux disease; non-acid refluxes; hypersensitive esophagus; overweight and obesity.

Key words: gastroesophageal reflux disease, gastroduodenal ulcer, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors.

ГПОД — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГЭР — дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс
ДПК — двенадцатиперстная кишка

ИМТ — индекс массы тела
ИПН — ингибиторы протонного насоса
НПС — нижний пищеводный сфинктер
ПРНПС — преходящие расслабления НПС

Согласно современным представлениям, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относятся к кислотозависимым заболеваниям, в лечении которых непременно должны использоваться антисекреторные препараты [1, 2]. С началом внедрения в клиническую практику в 1989 г. ингибиторов протонного насоса (ИПН) стало понятно, что они во много раз превосходят по своей эффективности блокаторы гистаминовых (H_2) рецепторов и плацебо [3].

В дальнейшем выявлены зависимость заживления язв желудка и ДПК и эрозивных повреждений слизистой оболочки пищевода у больных с ГЭРБ от продолжительности повышения внутрижелудочного и внутрипищеводного pH в течение суток (правило Бурже и правило Белла соответственно) и способность ИПН поддерживать необходимую длительность повышения pH в

желудке (>3) при язвенной болезни и в пищеводе (>4) при ГЭРБ [4]. Казалось, что все проблемы, связанные с лечением перечисленных заболеваний, успешно решены. Определены требуемая продолжительность лечения и дозы ИПН, обеспечивающие достижение клинического и эндоскопического эффектов [5].

Однако такие оптимистичные выводы оказались преждевременными, так как, по данным последних публикаций, число больных с ГЭРБ, не ответивших на стандартную дозу ИПН 1 раз в день в течение 8 нед частично или полностью (рефрактерные пациенты), составляет 40–50% [6].

Существует достаточно большое число гипотез, с помощью которых пытаются объяснить рефрактерное течение ГЭРБ. Остановимся подробно на каждой из них.

Согласно алгоритму ведения пациентов с ГЭРБ, в отсутствие симптомов тревоги, при которых требуется непосредственное про-

Сведения об авторах:

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ.

Контактная информация:

Евсютина Юлия Викторовна — аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения РФ; e-mail: uselina@mail.ru

ведение эзофагогастродуоденоскопии, первым шагом в лечении является эмпирическое назначение ИПН в стандартной дозе на 8 нед [7–9]. Если после 2 мес терапии у больного частично или полностью сохраняются жалобы, то, согласно определению Американской ассоциации по гастроэнтерологии (AGA), его можно отнести к рефрактерным пациентам [10]. Разбор причин неэффективности препаратов начинают с оценки степени соблюдения пациентами схемы назначенного лечения. Так, по данным N. Gunaratnam и соавт. [11], только 27% пациентов с ГЭРБ принимают ИПН правильно (за 30–60 мин до еды) и только 9,7% соблюдают оптимальный режим их использования (за 30–60 мин до первого приема пищи). Обсуждая вопрос о низкой степени соблюдения пациентами схемы назначенного лечения, необходимо упомянуть, что 55% из всех больных в 1-й месяц соблюдают рекомендации врача, но в последующие месяцы их число снижается до 30% [12]. Невозможно забывать и о таком аспекте, как рекомендации, которые дает пациентам врач, назначающий ИПН. Так, исследование, включавшее 1046 врачей общей практики в США, продемонстрировало, что только 36% из них дают своим больным указания по правильному приему препаратов [13].

Почему же так низка степень соблюдения пациентами схемы назначенного лечения ИПН, ведь на данный момент они являются одним из самых безопасных классов лекарственных препаратов? Одно из недавно опубликованных исследований показало, что мотивация и степень соблюдения пациентами схемы назначенного лечения тем выше, чем эффективнее терапия обеспечивает купирование симптомов ГЭРБ (в первую очередь изжоги). Даже если у них сохраняются 2 умеренных приступа изжоги в неделю и более, 70% оценивают проводимое лечение как неудовлетворительное, что существенно снижает мотивацию к терапии. Именно поэтому изначально оптимальным будет выбор ИПН, который способен купировать симптомы заболевания уже в 1–2-е сутки лечения. Этим свойством обладает рабепразол, который уже в 1-й день устраняет изжогу у 65% больных по сравнению с 45% на фоне использования эзомепразола и 32% — омепразола [14]. Важно оценить и исчезновение ночной изжоги на фоне применения ИПН как одного из симптомов, серьезно нарушающих качество жизни больных. По данным метаанализа 9 рандомизированных клинических исследований, включавших 7497 больных, ночная изжога устранялась уже в 1-е сутки у 67%, принимавших 20 мг рабепразола, у 51% на фоне 30 мг лансопразола, у 47% на фоне приема 40 мг эзомепразола и у 43% при использовании 20 мг омепразола [15].

Возвращаясь к алгоритму лечения ГЭРБ, надо отметить, что если при пересмотре дозы, времени приема и соблюдения назначенной схемы лечения нарушения не выявлены, то из данной ситуации существуют 2 выхода: первый — назначение ИПН 2 раза в день, второй — замена ИПН другим. Причем согласно рекомендациям AGA применение двойной дозы ИПН является приоритетной тактикой [10] и позволяет снизить частоту развития рефрактерных форм ГЭРБ до 15% [16].

Одной из объективных причин неэффективности ИПН у пациентов с ГЭРБ служит наличие так называемых ночных кислотных прорывов — периодов снижения pH в пищеводе <4 в ночное время продолжительностью более 1 ч. «Ночные кислотные прорывы» могут наблюдаться у 10% больных с ГЭРБ даже при применении ИПН 2 раза в день [17]. До конца установить причины этого феномена пока не удалось; по мнению ряда исследователей, его можно объяснить тем что вечером, в момент приема ИПН, не у всех пациентов все H^+/K^+-ATP азы находятся в активном состоянии и препараты не воздействуют на неактивированные H^+/K^+-ATP азы. Так как время выведения из организма лекарственного вещества составляет примерно 1–1,5 ч, то к моменту активации H^+/K^+-ATP аз ИПН уже выведены и активированные ночью H^+/K^+-ATP азы начинают секретировать соляную кислоту. Существует несколько путей решения данной проблемы: добавление к ИПН блокаторов гистаминовых (H_2) рецепторов, увеличение дозы ИПН и использование ИПН с ускоренным высвобождением. Однако ни одна из этих стратегий не имеет доказательной базы.

Как уже упоминалось, ночные симптомы ГЭРБ резко нарушают качество жизни пациентов и делают терапию ИПН неэф-

фективной. Однако, если справиться с феноменом «ночных кислотных прорывов» не так-то просто в силу их недостаточно изученного патогенеза, то устранить ночные рефлюксы под силу практикующему врачу. Констатировать ночные симптомы правомерно при наличии их в течение ≥ 1 ночи в неделю у пациентов только с ночными проявлениями заболевания или в течение ≥ 2 ночей у больных с дневными и ночными симптомами [18]. Ночные рефлюксы являются более «агрессивными», чем дневные, что связано со снижением клиренса пищевода в этот период суток, выраженным уменьшением частоты глотательных движений и секреции слюны, физиологическим снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [19, 20].

Негативное действие ночных рефлюксов приводит к резкому повышению риска развития аденокарциномы пищевода у пациентов с ночными симптомами ГЭРБ ≥ 5 лет (отношение шансов 10,8) [21]. Именно поэтому устранению ночных проявлений заболевания должно быть уделено особое внимание. По данным исследования P. Mineg и соавт. [22], париет (оригинальный рабепразол) эффективнее пантопразола и эзомепразола поддерживает $pH >4$ в ночное время (32% времени по сравнению с 16,9 и 17% соответственно) [23].

Окончание полной расшифровки генома человека в 2006 г. привело к созданию фармакогенетики, изучающей индивидуальные различия в ответ на лекарственные препараты, которые обусловлены аллельными вариациями в генах, определяющими метаболизм лекарственного вещества, его эффективность и токсичность. С позиции фармакогенетики всех индивидуумов можно разделить на 4 группы: 1) лица с генотипом нормального метаболизма («нормальные метаболизаторы»; генотип включает 2 активные формы гена, ответственные за «производство» метаболизирующего фермента и, следовательно, обладающий полной мощностью превращения лекарственного препарата); таким лицам можно назначать препараты в стандартной дозе; 2) лица с генотипом промежуточного метаболизма («промежуточные метаболизаторы»; генотип, согласующийся с данным фенотипом, содержит только одну активную форму гена, отвечающую за продукцию фермента, что служит причиной снижения способности метаболизировать лекарство); данной группе индивидуумов для достижения оптимального терапевтического ответа требуется назначение дозы ниже средней; 3) лица с генотипом медленного метаболизма («медленные метаболизаторы»; генотип не содержит активных форм гена, что приводит к «дефициту» лекарственного метаболизма); у индивидуумов с данным типом метаболизма повышен риск развития индуцированных лекарственным веществом побочных эффектов или отсутствия терапевтического эффекта из-за невозможности генерировать активную форму препарата; 4) лица с генотипом быстрого или ультрабыстрого метаболизма («быстрые или ультрабыстрые метаболизаторы»; генотип включает 3 активных гена и более, следствием чего является увеличение метаболического потенциала); лица, относящиеся к данной категории, нуждаются в назначении более высокой дозы препарата для достижения терапевтического ответа.

Как известно, метаболизм многих ИПН осуществляется с помощью изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P-450 и наличие генетически детерминированного полиморфизма этих изоферментов определяет способность метаболизировать ИПН быстро или медленно (выраженность эффекта от приема антисекреторных препаратов «быстрых метаболизаторов» оказывается в среднем в 5 раз ниже, чем у «медленных метаболизаторов»). Однако следует учитывать, что фармакокинетические свойства различных ИПН (AUC , C_{max} , период полувыведения) неодинаковы у лиц с генотипами медленного и быстрого метаболизма. Так, биодоступность (которую отражает AUC) заметно изменяется у лиц, которые являются гомозиготными носителями мутантного гена CYP2C19 («медленные метаболизаторы») по сравнению с теми, кто представляет собой гетерозиготных носителей мутантного гена и гомозиготных носителей дикого гена CYP2C19 с высокой активностью («быстрые метаболизаторы») [10]. Соотношение AUC у «быстрых» и «медленных метаболизаторов» составляет от 1,0 до 6,3 для омепразола, от 1,0 до 4,7 для лансопразола, от 1,0 до 6,0 для пантопразола, от 1,0 до 1,8 для париета (оригинального рабепразола) [24]. Эти данные свидетельствуют о наименьшем

влиянии полиморфизма гена *CYP2C19* на метаболизм париета, что важно при невозможности генетического тестирования всех пациентов перед началом терапии ИПН, особенно учитывая, что в европейской популяции более 50% населения — «быстрые метаболизаторы» [25]. Такое свойство париета обеспечивает ему и лучшую клиническую эффективность у «быстрых метаболизаторов», что показано в нескольких исследованиях. Так, в полугодовом исследовании по поддержанию ремиссии ГЭРБ париет в дозе 10 мг оказался в 5 раз эффективнее омепразола (20 мг) и в 6 раз лансопразола (15 мг) в предотвращении рецидива заболевания [26]. В 8-недельном исследовании по заживлению эрозивного эзофагита париет в дозе 20 мг продемонстрировал отсутствие различий в заживлении эрозий у «быстрых» и «медленных метаболизаторов», тогда как заживление эрозий в аналогичном исследовании с помощью лансопразола у «медленных метаболизаторов» наблюдалось почти в 2 раза чаще, чем у «быстрых» [24, 27].

Как известно, ИПН являются одним из обязательных компонентов эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* [28]. Именно поэтому способность метаболизировать препарат может сказаться на успешности эрадикации и, соответственно, заживлении язв и эрозий желудка и ДПК. В исследовании С. Куо и соавт. [29], посвященном данной проблеме, показано, что схема с оригинальным рабепразолом (париетом) оказалась эффективнее схемы с эзомепразолом (85,1% против 75,3%), а быстрый тип метаболизма и применение комбинации с эзомепразолом названы предикторами неэффективности терапии. В метаанализе, включавшем 20 рандомизированных клинических исследований с общим числом участников 3418 отношение шансов достижения успешного ответа на трехкомпонентную терапию (амоксциллин + кларитромицин + ИПН или амоксициллин + метронидазол + ИПН) у «медленных метаболизаторов» по сравнению с «быстрыми» составило 1,35 на фоне применения рабепразола, 3,06 при использовании лансопразола и 4,28 — на фоне омепразола [30]. Такие результаты еще раз подчеркивают минимальное различие по частоте успешной эрадикации у «быстрых» и «медленных метаболизаторов» на фоне применения рабепразола.

Следует отметить, что проблема «ультрабыстрых метаболизаторов» не менее актуальна, чем «быстрых», ведь, по данным недавно опубликованных генетических исследований, на их долю приходится около 20% европейской популяции [31, 32]. В связи с этим Нидерландская рабочая группа по фармакогенетике разработала стратегии по коррекции дозы ИПН для таких индивидуумов. Согласно им доза омепразола может быть увеличена максимум на 100–200% от стандартной, доза эзомепразола — на 50–100%, лансопразола — на 200%, пантопразола — на 400%, и только при использовании рабепразола коррекции дозы не проводится, что еще раз подчеркивает преимущество данного препарата по сравнению с его аналогами [33].

Сравнительно недавно с внедрением в клиническую практику 24-часовой рН-импедансометрии стало ясно, что характер патологического рефлюктата у пациентов с симптомами ГЭРБ может быть не только кислым, но также желчным и смешанным; это может объяснить неэффективность лечения с использованием только ИПН. Одним из доказательств этого служит исследование S. Kunsch и соавт. [34]. Авторы показали, что, несмотря на применение высоких доз ИПН (80 мг пантопразола в день в течение 8 нед), у пациентов с сохраняющимися после лечения жалобами по сравнению с ответившими на терапию отмечается статистически незначимое уменьшение дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР). Это может свидетельствовать о том, что у пациентов с ДГЭР терапия только ИПН (даже высокими дозами) не приводит к уменьшению симптомов заболевания и, по-видимому, такие больные нуждаются в комбинированной терапии, направленной на улучшение моторики и связывания желчных кислот [34].

У пациентов с ГЭРБ, рефрактерной к лечению ИПН, по результатам исследования M. Ribolsi и соавт. [35], значительно больше число слабокислых рефлюксов по сравнению с ответившими на терапию (53% против 37%) по данным 24-часовой рН-импедансометрии пищевода. В другом проспективном исследовании, включавшем 200 пациентов с ГЭРБ, рефрактерной к лечению ИПН, только у 50% пациентов обнаружено патологическое

количество кислых рефлюксов, тогда как у других 50% обследованных выявлено повышенное число слабокислых и слабощелочных рефлюксов [36].

Такие результаты еще раз подчеркивают постулат, согласно которому, несмотря на то что «золотым стандартом» диагностики рефлюксов у пациентов, рефрактерных к лечению ИПН, длительно являлась 24-часовая рН-метрия, данные последних исследований опровергают этот факт. Основанием служит то, что практически у 50% таких больных данные рН-метрии находятся в пределах нормы, и это объясняется тем, что в анализе учитываются только кислые рефлюксы, поэтому больным, у которых наблюдается недостаточный ответ на терапию ИПН, показано проведение 24-часовой рН-импедансометрии [37–39].

Некислые рефлюксы вносят большой вклад в развитие симптомов ГЭРБ — это наглядно демонстрируют несколько исследований. В одном из них установлено, что у 39% пациентов с ГЭРБ, принимающих ИПН в стандартной дозе 2 раза в день, имеется положительный индекс симптома с некислыми рефлюксами [36]. В другом крупном многоцентровом исследовании с участием 168 пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ оказалось, что у 16 (11%) из 144 имевших симптомы во время исследования положительный индекс симптома ассоциирован с кислыми рефлюксами, тогда как у 53 (37%) — с некислыми [40].

Очень важна роль 24-часовой рН-импедансометрии в диагностике гиперсенситивного пищевода, который характеризуется нормальной эндоскопической картиной и положительной ассоциацией симптомов с кислыми и некислыми рефлюксами в условиях нормальной экспозиции кислоты, и является еще одной причиной недостаточного ответа на лечение ИПН. Это положение наглядно подтверждает исследование, включавшее 252 пациента с сохраняющимися, несмотря на двойную дозу ИПН, симптомами ГЭРБ. Анализ его результатов показал, что у 75 больных имелся гиперсенситивный пищевод, из них у 58 (77,33%) найдена положительная ассоциация между симптомами и некислыми рефлюксами [41]. Таким больным после подтверждения диагноза рекомендовано назначение ингибиторов обратного захвата серотонина [42].

Еще одним фактором, определяющим недостаточный ответ пациентов с ГЭРБ на терапию ИПН, служит ожирение. Доказано, что это состояние ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени и повышенным риском госпитализаций и смерти. Однако в последнее время все чаще стали подчеркивать взаимосвязь ожирения и ГЭРБ. Факторами патогенеза рефлюксной болезни при ожирении являются нарушение моторики, снижение тонуса НПС, увеличения числа преходящих расслаблений НПС (ПРНПС), наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и повышение внутрижелудочного давления [43].

В исследовании G. Kouklakis и соавт. [44] показано, что давление НПС снижается пропорционально повышению индекса массы тела (ИМТ): при ИМТ <25 кг/м² давление НПС составляет 16,04 мм рт.ст., при ИМТ 25–30 кг/м² — 14,08 мм рт.ст., при ИМТ >30 кг/м² — 10,94 мм рт.ст. (норма 10–35 мм рт.ст.). В этой же работе проанализирован и индекс DeMeester, который используется для оценки суточной рН-метрии, так как он учитывает экспозицию кислоты в пищеводе в течение всего времени исследования. Результаты анализа продемонстрировали, что индекс DeMeester (норма <14,72) повышается соответственно увеличению ИМТ: 27,8 — при ИМТ <25 кг/м², 39,1 — при ИМТ 25–30 кг/м² и 62,5 — при ИМТ >30 кг/м² [44].

Снижение давления НПС и нарушение моторики желудка и пищевода у больных с ГЭРБ и избыточной массой тела и ожирением коррелируют с увеличением числа эпизодов кислых рефлюксов по данным анализа 24-часовой рН-метрии пищевода. Так, H. El-Serag и соавт. [45] наглядно показали, что у пациентов с избыточной массой тела их число в среднем составило 115, а при ожирении — 145,2 при норме 98,7.

У большинства пациентов ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно во время ПРНПС. В это время антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает обычно на 10–15-й секунде. ПРНПС возникают вне связи с актом глотания и у пациентов с ГЭРБ, а также с умеренно выраженным эро-

зивным эзофагитом, которые вкупе составляют большинство больных ГЭРБ, могут быть причиной эпизодов рефлюкса почти в 85% случаев [46]. У лиц с ИМТ >25 кг/м², по данным исследования J. Wu и соавт., достоверно повышено число ПРНПС через 2 ч после еды по сравнению с контрольной группой (7,3 для пациентов с ожирением, 3,8 — с избыточной массой тела и 2,1 у лиц с нормальной массой тела). Следует также отметить, что доля ПРНПС с кислотными рефлюксами составляла 63,5, 51,8 и 17,6% соответственно [47]. Это еще раз свидетельствует в пользу повышения числа агрессивных кислотных рефлюксов у больных с ожирением и ГЭРБ.

Еще одним важным фактором развития и рефрактерного течения ГЭРБ является наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Согласно результатам одного из крупных исследований при увеличении ИМТ с 20—25 до 25—30 кг/м² возрастает частота выявления ГПОД с 38 до 67%, тогда как при ИМТ 30—35 кг/м² ГПОД обнаруживается у 80% больных, а при ИМТ >35 кг/м² — у 100% [48].

Подводя итог изложенному, необходимо отметить, что снижение массы тела рекомендовано АГА лицам с избыточной массой тела как одна из эффективных мер у пациентов с ГЭРБ [10]. Особенно важно это учитывать в связи с тем, что результаты мета-анализов доказывают, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с повышением риска развития эрозивного эзофagита и аденокарциномы пищевода [49].

Ожирение оказывает влияние и на фармакокинетику ИПН, которое выражается в изменении распределения препаратов в организме. ИПН, являясь липофильными веществами, перераспределяются в жировой клетчатке, что приводит к более длительному периоду до инактивации и выведения препарата. Следовательно, тот ИПН, который обладает наибольшей липофильностью, имеет более продолжительный период действия [50]. Этим свойством обладает рабепразол, на фоне применения которого, как показано в исследовании B. Jacobson и соавт. [51], сокраща-

ется время с момента начала приема препарата до купирования изжоги по сравнению с таковым при приеме омепразола (2,6 дня против 3,8 дня при ИМТ >25 кг/м²).

Яркой иллюстрацией необходимости тщательного выбора ИПН у пациентов с избыточной массой тела и ожирением служат результаты исследования Bor-Shyang Sheu и соавт. [52], которые показали, что назначение эзомепразола в дозе 40 мг пациентам с эрозивным эзофагитом высокой степени тяжести (C и D) ассоциировано со снижением частоты заживления эрозий в 2,32 раза у лиц с ИМТ ≥25 кг/м² по сравнению с теми, у кого имелась нормальная масса тела.

Несмотря на растущее число населения, страдающего ожирением, проблему для клиницистов представляют также пациенты с ГЭРБ и сниженной массой тела, у которых тяжесть симптомов может быть выше, а качество жизни ниже, чем у лиц с нормальным или повышенным ИМТ [53]. В этой связи большую актуальность представляет анализ результатов многоцентрового когортного исследования, проведенного M. Hongo и соавт. [54], которые продемонстрировали, что терапевтический ответ на рабепразол, принимаемый в течение 8 нед в дозе 10 или 20 мг, среди пациентов с эрозивным и неэрозивным эзофагитами со сниженной, нормальной и повышенной массой тела, сопоставим.

Заключение

За последнее десятилетие значительно увеличилось число пациентов с ГЭРБ и язвенной болезнью желудка и ДПК, у которых наблюдается недостаточный ответ на терапию ИПН. В настоящее время большинство из причин, снижающих ответ на лечение, выяснены. К сожалению, их не всегда можно устранить при помощи лекарственной терапии, тем не менее в некоторых случаях применение оригинального рабепразола (париета) имеет ряд преимуществ по сравнению с другими ИПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2008; 41.
2. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рос мед журн 2002; 3: 43—46.
3. Kahrilas P.J., Boeckxstaens G., Smout A.J.P.M. Management of the Patient with Incomplete Response to PPI Therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; 27 (3): 401—414.
4. Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease. Digestion 1992; 51 (suppl. 1): 59—67.
5. Шентулин А.А. Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГГК 2010; 6: 81—85.
6. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2013; 19 (39): 6529—6535.
7. Hershcovici T., Fass R. An algorithm for diagnosis and treatment of refractory GERD. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 923—936.
8. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Трухманов А.С. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей. М 2010.
9. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Трухманов А.С. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Пособие для врачей М 2005.
10. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 308—328.
11. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1473—1477.
12. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2013; 19 (39): 6529—6535.
13. Chey W.D., Inadomi J.M., Boorer A.M. et al. Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1237—1242.
14. Barnett J.L., Robinson M. Optimizing acid-suppression therapy. Manag Care 2001; 10 (1 Suppl): 17—21.
15. McQuab K.R., Laine L. Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 553—563.
16. Tutuian R., Katz P.O., Castell D.O. Nocturnal acid breakthrough, drugs and bugs. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 441—463.
17. Hunt R.H., Yuan Y., Yaghoobi M. GERD: new strategies and new failures. J Clin Gastroenterol 2007; 41 (suppl. 2): 72—77.
18. Aguilar D.B.B., Johnson D., McGuigan L.F. et al. Night-time and daytime atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: frequency, severity and impact on health-related quality of life. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 327—337.
19. Fornari F., Blondeau K., Mertens V. et al. Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring. J Neurogastroenterol Motil 2011; 17: 148—159.
20. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л. Нарушения пищевого клиренса при гастроэзофагеальной рефлюкс-

- ной болезни и возможности их коррекции. РЖГГК 2012; 2: 14–21.
21. Lagergren J., Bergström R., Lindgren A. et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825–831.
 22. Miner P., Delemos B., Xiang J. et al. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastro-oesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (9): 991–1000.
 23. Warrington S., Baisley K., Boyce M. et al. Effects of rabeprazole, 20 mg, or esomeprazole, 20 mg, on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (7): 1301–1307.
 24. Ariizumi K., Ohara S., Koike T. et al. Therapeutic effects of 10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1428–1434.
 25. Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors — emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl 3): 27–36.
 26. Saitoh T., Otsuka H., Kawasaki T. et al. Influences of CYP2C19 Polymorphism on Recurrence of Reflux Esophagitis during Proton Pump Inhibitor Maintenance Therapy. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 703–706.
 27. Furuta T., Shirai N., Watanabe F. et al. Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72 (4): 453–460.
 28. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. М: Литтерра 2006.
 29. Kuo C.H., Wang S.S., Hsu W.H. et al. Rabeprazole Can Overcome the Impact of CYP2C19 Polymorphism on Quadruple Therapy. *Helicobacter* 2010; 15 (4): 265–272.
 30. Zhao F., Wang J., Yang Y. et al. Effect of CYP2C19 Genetic Polymorphisms on the Efficacy of Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 532–541.
 31. Samer C.F., Ing L.K., Rollason V. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther* 2013; 17: 165–184.
 32. Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L. et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 103–113.
 33. Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, 2014.
 34. Kunsch S., Neesse A., Linhart T. et al. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Digestion* 2012; 86 (4): 315–322.
 35. Ribolsi M., Savarino E., De Bortoli N. et al. Reflux pattern and role of impedance-pH variables in predicting IPP response in patients with suspected GERD-related chronic cough. Abstracts of the 20th National Congress of Digestive Diseases / Digestive and Liver Disease 46S (2014) S1–S144. OC.02.2.
 36. Sharma N., Agrawal A., Freeman J. et al. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 521–524.
 37. Karamanolis G., Vanuytsel T., Sifrim D. et al. Yield of 24-hour esophageal pH and Bilitec monitoring in patients with persistent symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2387–2393.
 38. Charbel S., Khandwala F., Vaezi M.F. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 283–289.
 39. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности внутрипищеводной pH-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. РЖГГК 2013; 2: 4–16.
 40. Mainie I., Tutuian R., Shay S. et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55 (10): 1398–1402.
 41. Karamanolis G.P., Sifrim D. Patients with refractory gastroesophageal reflux disease: diagnostic tools. *Ann Gastroenterol* 2013; 26 (1): 6–10.
 42. Viazis N., Keyoglou A., Kanellopoulos A.K. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: A placebo controlled study using esophageal pH-impedance monitoring. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1662–1667.
 43. Paul C., Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin* 2014; 43: 161–173.
 44. Kouklakis G., Moschos J., Kountouras J. Relationship between obesity and gastroesophageal reflux disease as recorded by 3-hour esophageal pH monitoring. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14 (2): 117–121.
 45. El-Serag H.B., Ergun G.A., Pandolfino J. et al. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007; 56: 749–755.
 46. Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Гастроэнтерол гепатол* 2013; 1 1–9.
 47. Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M. et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007; 132 (3): 883–889.
 48. Durk R. de Vries, Margot A. van Herwaarden, Andre J.P.M. Smout, Melvin Samsom. Gastroesophageal Pressure Gradients in Gastroesophageal Reflux Disease: Relations With Hiatal Hernia, Body Mass Index, and Esophageal Acid Exposure. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1349–1354.
 49. Hampel H., Abracham N., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk of GERD and its complications. *Ann Int Med* 2005; 143 (3): 199–211.
 50. Kromer W., Krüger U., Huber R. et al. Differences in pH-Dependent Activation Rates of Substituted Benzimidazoles and Biological in vitro Correlates. *Pharmacology* 1998; 56: 57–70.
 51. Jacobson B.C., DeLemos B., Sun Y. PPI Efficacy in overweight/obese patients with erosive GERD: rabeprazole (RAB) 20 mg vs. omeprazole (OME) 20 mg. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (Suppl 2): S150.
 52. Bor-Shyang Sheu, Wei-Lun Chang, Hsui-Chi Cheng et al. Body Mass Index Can Determine the Healing of Reflux Esophagitis With Los Angeles Grades C and D by Esomeprazole. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2209–2214.
 53. Hongo M., Miwa H., Kusano M.; J-FAST group. Effect of rabeprazole treatment on health-related quality of life and symptoms in patients with reflux esophagitis: a prospective multicenter observational study in Japan. *J Gastroenterol* 2011; 46: 297–304.
 54. Hongo M., Miwa H., Kusano M.; J-FAST group. Symptoms and quality of life in underweight gastroesophageal reflux disease patients and therapeutic responses to proton pump inhibitors. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (5): 913–918.

Поступила 11.09.2014