

ФАРМАКОКИНЕТИКА ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И ПСИХИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНОГО КАК ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ ПАНТОПРАЗОЛОМ

Бордин Д. С., Машарова А. А., Сильвестрова С. Ю., Фирсова Л. Д., Сафонова О. В., Петраков А. В., Кожурина Т. С., Валитова Э. Р., Янова О. Б.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, г. Москвы

*Бордин Дмитрий Станиславович
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: (495) 304 9551
E-mail: dbordin@mail.ru*

РЕЗЮМЕ

Проведено исследование эффективности пантопразола (санпраз, «СанФарма», Индия) при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). 53 больных ГЭРБ, в том числе 20 — с рефлюкс-эзофагитом, получали пантопразол в суточной дозе 40 мг продолжительностью 28 дней. К седьмому дню лечения изжога была купирована у 63,3%, регургитация — у 65% больных, исходно испытывавших эти симптомы. К 14-му дню лечения изжога была купирована у 83,7%, регургитация — у 90%. Эндоскопическая ремиссия к 28-му дню лечения получена у 85% больных с рефлюкс-эзофагитом. Купирование симптомов сопровождалось значимым улучшением самочувствия и качества жизни больных. Лечение стандартной дозой пантопразола было неэффективно у 16,3% больных. Причинами сохранения изжоги в 4,1% случаев являются индивидуальные особенности фармакокинетики препарата, в 12,2% — нерефлюксные механизмы формирования симптомов на фоне нарушений психического статуса.

Ключевые слова: ГЭРБ; пантопразол; клинико-эндоскопическая эффективность; качество жизни; психический статус; фармакокинетика пантопразола.

SUMMARY

Was made an investigation of the effectiveness of pantoprazole (sanpraz, «SanFarma», India) at gastroesophageal reflux disease (GERD). 53 patients with GERD, including 20 — with reflux esophagitis, received a daily dose of pantoprazole 40 mg to 28 days. To the 7 day of treatment heartburn was broke in 63.3%, regurgitation — in 65% of patients initially experiencing these symptoms. The 14-th day of treatment heartburn was broke in 83.7%, regurgitation — in 90%. Endoscopic remission in 28-th day of treatment was obtained in 85% of patients with reflux esophagitis. Broking of symptoms was accompanied by significant improvement in well-being and quality of life of patients. Treatment of a standard dose of pantoprazole was ineffective in 16.3% of patients. The reasons for the conservation of heartburn in 4.1% of the cases was an individual characteristics of the pharmacokinetics drug, in 12.2% — non-reflux mechanisms of symptoms in the face of mental status.

Keywords: GERD; pantoprazole; clinical and endoscopic efficacy; quality of life; mental status; the pharmacokinetics of pantoprazole.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросами (рефлюксом) в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, возникающими вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны, которые проявляются симптомами, беспокоящими больного, и /или развитием осложнений [1].

Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее распространенным осложнением — рефлюкс-эзофагит.

Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (ИПП) [2; 3]. При назначении стандартной дозы ИПП больным как с эрозивной, так и неэрозивной формой заболевания купировать симптомы

удается в 80% случаев [4]. При этом у 10–30% пациентов симптомы ГЭРБ могут частично или полностью сохраняться [5].

Пантопризол выделяется в ряду ИПП благодаря особенностям метаболизма в системе цитохромов P450, которые обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий [6], что делает его наиболее безопасным при лечении ГЭРБ у больных с сопутствующей патологией, требующей лечения [1].

Целью исследования была оценка клинико-эндоскопической эффективности пантопризола при лечении ГЭРБ, определение частоты и возможных причин неэффективности терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены взрослые (18 лет и старше) больные ГЭРБ, которые в течение 14 дней не принимали ИПП или H_2 -блокаторы рецепторов гистамина и в течение 3 суток — антациды. Критериями исключения были: язвенная болезнь желудка и /или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения либо ремиссия менее 6 месяцев, терминальная стадия любого заболевания, повышенная чувствительность к пантопризолу или неэффективность терапии пантопризолом в анамнезе, беременность и кормление грудью.

Исследование продолжалось 28 дней. Перед включением в исследование проведено комплексное клиническое обследование 53 больных, включавшее детальную оценку симптомов ГЭРБ, исследование психического статуса (опросник СМОЛ [7]) и типа отношения к болезни (опросник ЛОБИ [8]). Исходно и через 14 дней лечения оценивалось самочувствие (визуально-аналоговая шкала (ВАШ), 0 мм — плохое самочувствие, 100 мм — отличное самочувствие) и качество жизни больных (опросник SF-36 [9]).

Тест СМОЛ был недостоверным у 6 больных, поскольку наблюдалось превышение по оценочным шкалам (L, F, K) уровня 70 T-баллов. Данные теста СМОЛ, а также опросников ЛОБИ, SF-36 и ВАШ этих больных были исключены из дальнейшей оценки. Таким образом, оценка показателей самочувствия, качества жизни и психического статуса проведена у 47 больных.

Больные вели дневник, в котором каждое утро оценивали выраженность основных симптомов заболевания за минувшие сутки по 5-балльной шкале Likert: 1 — симптом отсутствует; 2 — слабая выраженность симптома (можно не замечать, если не думать об этом); 3 — умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 4 — сильная (нарушает дневную активность или сон); 5 — очень сильная (значительно нарушает/временно делает невозможной дневную активность или сон, требуется отдых).

Эзофагогастродуоденоскопию проводили до начала лечения всем больным, контрольное исследование на 28-й день терапии — больным с рефлюкс-эзофагитом.

У 32 больных был проведен рН-мониторинг (прибор «Гастроскан-24», ГНПП «Исток-Система», г. Фрязино) до назначения лечения. Проксимальный рН-электрод трехэлектродного трансназально введенного зонда располагали на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера, уровень которого предварительно идентифицировали манометрически (прибор «Гастроскан-Д», ГНПП «Исток-Система», г. Фрязино). Проводилась оценка кислотопродукции желудка (% времени с $pH > 4$ в теле желудка) и кислого гастроэзофагеального рефлюкса. В качестве критерия рефлюкса использовали индекс DeMeester (в норме меньше 14,72). Кроме того, рН-мониторинг был проведен на 7-й день лечения у 13 больных в процессе фармакокинетического исследования. Пробы венозной крови брали до приема препарата, каждые 30 минут в течение первых 4 часов после приема санпраза, через 5, 6 и 12 часов. Исследовалась концентрация препарата в плазме, рассчитывались параметры фармакокинетики: AUC, MRT, k_{ep} , T_{max} , $T_{1/2}$, C_{max} , Cl.

Для описания данных использованы следующие статистические показатели: количество больных (n); доля (в процентах от общего количества); среднее значение показателя в исследуемой группе; стандартное отклонение. Для сравнения использовали параметрический метод — t -критерий Стьюдента (в случае нормального распределения признака) и непараметрический — критерий Вилкоксона — в случае, когда анализируемый признак являлся количественным, но хотя бы в одной из выборок его распределение не является нормальным. Различия считались значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование и лечение 53 больных ГЭРБ (38 мужчин, 15 женщин, средний возраст $37,8 \pm 15,8$ года, ИМТ $25,1 \pm 3,8$ кг/м²). До лечения эндоскопически негативная форма заболевания была выявлена у 33 больных, эрозивный рефлюкс-эзофагит LA A — у 8, LA B — у 7, LA C — у 5. Больные получали санпраз (пантопризол, «СанФарма», Индия) в дозе 40 мг за 30 минут до завтрака.

До лечения 49 (92,5%) больных беспокоила изжога, 20 (37,7%) — регургитация, 44 (83%) — отрыжка воздухом, 6 (11,3%) — дисфагия и 5 (9,4%) — одинофагия. Выраженность изжоги, регургитации и отрыжки воздухом снизилась уже в первый день лечения санпразом (табл. 1). К 7-му и 14-му дням лечения санпразом изжога была купирована соответственно у 63,3 и 83,7%, регургитация — у 65 и 90% больных, исходно испытывавших эти симптомы.

Таблица 1

ДИНАМИКА СИМПТОМОВ ГЭРБ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ САНПРАЗОМ ($M \pm SD$)					
Симптомы	Выраженность симптомов, баллов по шкале Likert				Сроки купирования симптомов, дней
	до лечения	1-й день	7-й день	14-й день	
Изжога	2,8 ± 1,0	2,4 ± 0,9*	1,4 ± 0,6**	1,2 ± 0,4***	5,7 ± 3,1
Регургитация	1,6 ± 0,9	1,5 ± 0,8*	1,2 ± 0,4**	1,0 ± 0,2***	6,7 ± 2,4
Отрыжка воздухом	2,6 ± 1,0	2,3 ± 0,9*	1,9 ± 1,0**	1,6 ± 0,9***	6,2 ± 2,1
Дисфагия	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,3***	7,4 ± 1,3
Одинофагия	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,7	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,1	7,0 ± 0,8

Примечание: * — $p_{1-2} < 0,01$.

** — $p_{2-3} < 0,01$.

*** — $p_{3-4} < 0,01$.

Средний срок купирования изжоги составил 5,7 дня, регургитации — 6,7 дня.

Уменьшение выраженности и купирование симптомов заболевания сопровождалось значимым улучшением самочувствия и качества жизни больных. К 14-му дню лечения оценка самочувствия по ВАШ увеличилась с $54,3 \pm 16,5$ до $69,1 \pm 18,0$ мм ($p < 0,0001$). Усредненный профиль шкал качества жизни (SF-36) к 14-му дню стал достоверно выше по всем шкалам, за исключением PF (физическое функционирование) и SF (социальное функционирование) (рис. 1).

К 28-му дню терапии санпразом у 17 (85%) из 20 больных с эрозивной формой заболевания наблюдалась эпителизация эрозий слизистой оболочки пищевода. У 3 больных с рефлюкс-эзофагитом LA C была отмечена выраженная положительная эндоскопическая динамика: уменьшение степени эзофагита до LA A.

У 8 (16,3%) из 49 больных изжога не была купирована к 14-му дню лечения, у 2 из них сохранялась и регургитация. У всех этих больных была эндоскопически негативная форма ГЭРБ. С целью выявления возможных причин неэффективности терапии было проведено сопоставление этих больных (группа 1) с больными, лечение которых было успешным (группа 2). Группы были сопоставимы по возрасту ($37,8 \pm 15,1$ против $37,9 \pm 20,6$ года, $p = 0,46$) и полу.

Показатели самочувствия по ВАШ в группе 1 как до лечения, так и к 14-му дню терапии были значимо ниже, чем в группе 2 (рис. 2). Показатели качества жизни до лечения в этой группе также были ниже по всем шкалам (рис. 3). При этом наибольшее отличие наблюдалось по шкале МН, характеризующей самооценку психического здоровья, настроение и отражающей наличие депрессии, тревоги. Следовательно, психический статус больных отличался исходно. Об этом свидетельствует и усредненный профиль СМОЛ до назначения ИПП, который у больных с некупированной изжогой располагался

выше по большинству шкал (рис. 4). Такая картина свидетельствует о большей частоте психической дезадаптации в 1-й группе больных, что может быть одной из причин неэффективности лечения.

При ретроспективном анализе результатов рН-мониторинга до назначения лечения было установлено, что в 1-й группе у 3 (37,5%) больных индекс DeMeester исходно не превышал норму, у 5 (62,5%) был патологическим. К 7-му дню лечения он оставался патологическим у 1 больного (уменьшился с $54,99$ до $23,28$), при этом время с $pH > 4$ в теле желудка увеличилось лишь с 4 до 29%. Этот показатель не увеличился еще у одного больного (10% против 14%) с исходно нормальным индексом DeMeester (8,88). Таким образом, у 2 больных показатель «время с $pH > 4$ в теле желудка», характеризующий антисекреторный эффект ИПП, не превышал 30%, что свидетельствует о неэффективности контроля кислотопродукции. У 6 больных было отмечено увеличение этого показателя до 40% и более, в среднем до $66,3 \pm 12,3\%$.

При сопоставлении данных фармакокинетики ИПП у больных с эффективным и неэффективным лечением, представленных в табл. 2, также наблюдалась неоднородность группы больных, у которых сохранялась изжога. У 2 больных (подгруппа 1.1), у которых рН-мониторинг не выявил антисекреторного эффекта к 7-му дню лечения, наблюдались низкая максимальная концентрация препарата в крови (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC). Кроме того, у этих больных отмечалось укорочение времени полувыведения ($T_{1/2}$) и увеличение клиренса (Cl), что свидетельствует об ускоренном метаболизме ИПП. Следовательно, у этих больных причиной неэффективности ИПП являются индивидуальные особенности их фармакокинетики.

У 6 больных (подгруппа 1.2), у которых изжога сохранялась, но по данным рН-мониторинга антисекреторный эффект наблюдался, показатели фармакокинетики ИПП не отличались от таковых

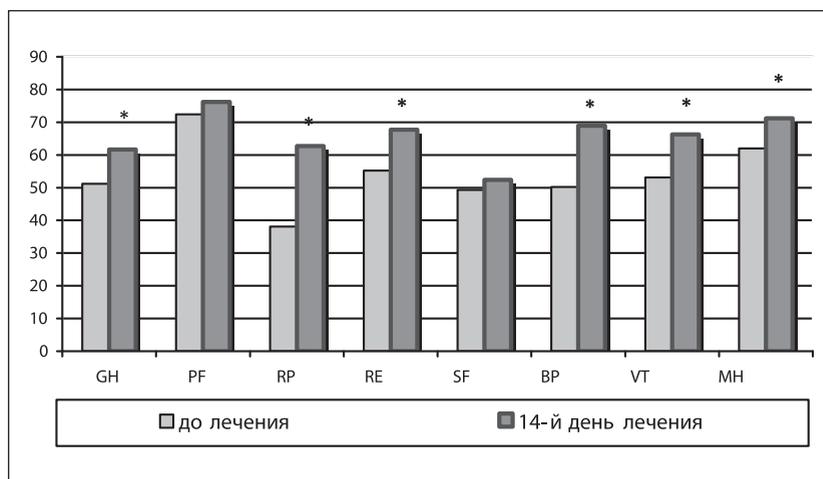


Рис. 1. Показатели качества жизни (SF-36) больных до назначения и на 14-й день лечения санипразом. Здесь и на рис. 3: GH — общее состояние здоровья; PF — физическое функционирование; RP — влияние физического состояния на ролевое функционирование; RE — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; SF — социальное функционирование; BP — интенсивность боли; VT — жизнеспособность; MH — самооценка психического здоровья (настроения)
Примечание: * — $p < 0,05$.

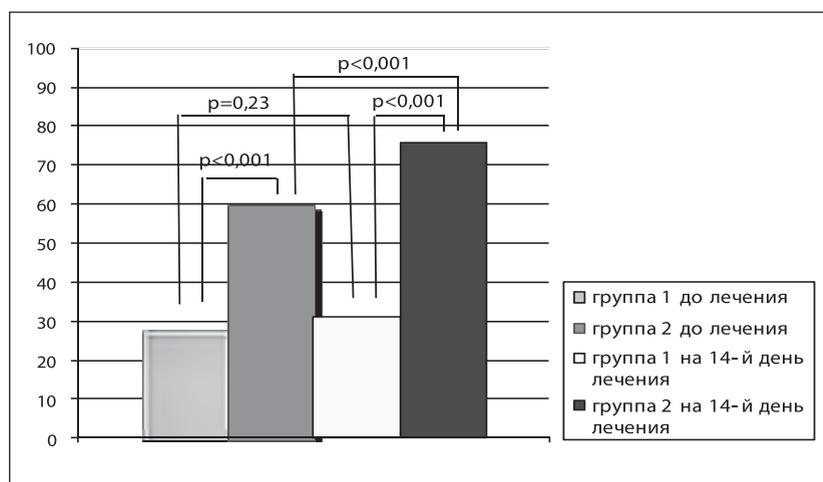


Рис. 2. Динамика самочувствия по визуально-аналоговой шкале (мм) в группах больных с неэффективным (группа 1) и эффективным (группа 2) лечением до его назначения и на 14-й день терапии

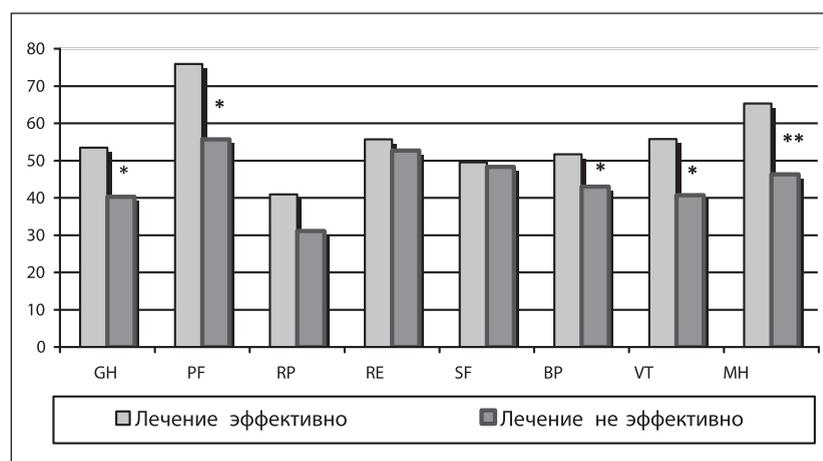


Рис. 3. Показатели качества жизни (SF-36) в группах больных с эффективным и неэффективным лечением до его назначения
Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

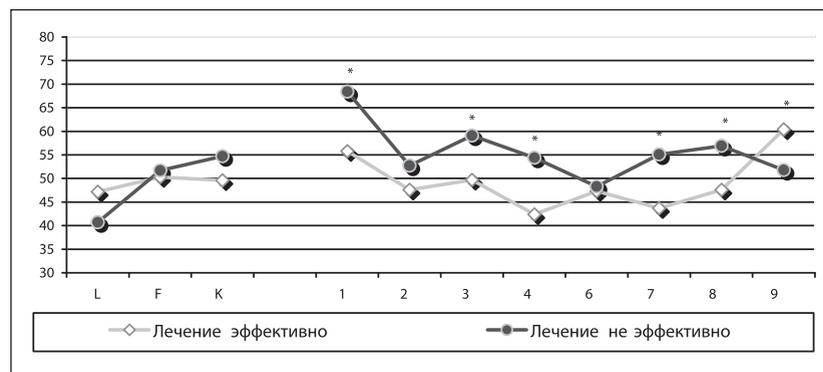


Рис. 4. Усредненные профили СМОЛ больных с эффективным и неэффективным лечением ИППД до его назначения
 Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ САНПАЗА У БОЛЬНЫХ С ЭФФЕКТИВНЫМ И НЕЭФФЕКТИВНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ ($M \pm SD$)			
	Лечение неэффективно, время с pH > 4 в теле желудка на 7-й день лечения		Лечение эффективно (группа 2)
	меньше 30% (подгруппа 1.1)	больше 30% (подгруппа 1.2)	
AUC, (ng/ml) × h	1979,9 ± 218,2	7654,3 ± 2288,1*	7091,1 ± 611,8*
MRT, h	3,1 ± 1,1	4,6 ± 0,6*	5,8 ± 0,6*
k_{ef} , h ⁻¹	0,4 ± 0,0	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
$T_{1/2}$, h	2,0 ± 0,1	2,8 ± 0,6	2,4 ± 0,6
Cl, ml/(kg × h)	20,3 ± 2,2	5,2 ± 1,1*	5,2 ± 1,0*
C_{max} , ng/ml	982,0 ± 96,7	2017,3 ± 418,8*	1767,1 ± 268,1*
T_{max} , h	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,8	2,3 ± 0,3

Примечание: * Отличие достоверно с подгруппой 1.1 ($p < 0,05$).

в группе больных с купированными симптомами. При психодиагностическом тестировании у всех этих больных были выявлены признаки нарушения психической адаптации. При детальной оценке профилей СМОЛ были отмечены следующие особенности: повышение по 1-й шкале, отражающее ипохондрическое развитие личности с трансформацией тревоги в многочисленные соматические жалобы; изолированный подъем по 7-й шкале, выявляющий фиксацию тревоги как ведущую психологическую защиту; снижение уровня графика по 9-й шкале по сравнению со значением 2-й шкалы, свидетельствующее о депрессивных тенденциях. Данные опросника ЛОБИ показали, что в этой группе больных доминируют гипернозогнозические реакции на болезнь, главным образом диффузного и смешанного типа. В их спектре были представлены ипохондричность (сосредоточенность на субъективных болезненных и иных неприятных ощущениях), чувствительность (чрезмерная озабоченность о возможном неблагоприятном впечатлении, которое больные и их болезнь могут произвести на окружающих), тревожность (непрерывное беспокойство

и мнительность), эгоцентричность («уход в болезнь») и неврастеничность (поведение по типу раздражительной слабости). Поэтому можно предположить, что механизмом формирования ощущения изжоги у этих больных был не столько гастроэзофагеальный рефлюкс, сколько гиперсенситивность пищевода на фоне выраженной психической дезадаптации. Это объясняет неэффективность ИППД, которые не оказывают влияния на нерефлюксные механизмы изжоги.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, частота выявления которого возрастает. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что распространенность ГЭРБ в Москве составляет 23,6%, в России (исследование «МЭГРЕ») — 13,3% [10]. С ГЭРБ связано ухудшение самочувствия и снижение качества жизни больных, примерно в трети случаев выявляется

рефлюкс-эзофагит, с которым связывают риск развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [11].

Основными целями лечения ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов заболевания, что обеспечивает улучшение самочувствия и качества жизни больных; лечение и предотвращение осложнений, прежде всего рефлюкс-эзофагита. Наиболее эффективными для контроля симптомов, лечения осложнений и поддержания эндоскопической ремиссии ГЭРБ признаны ингибиторы протонной помпы. Несмотря на определенные отличия в скорости купирования симптомов в первые дни лечения, эффективность сопоставимых доз различных ИПП в курсовом лечении ГЭРБ как для контроля симптомов, так и для заживления рефлюкс-эзофагита примерно одинакова [12]. Лечение больных, если им показано назначение ИПП, как правило, длительное. Определенно можно сказать только, что инициальный курс терапии должен длиться не менее 6–8 недель, после чего у больных с эндоскопически негативной формой ГЭРБ возможна терапия «по требованию», однако при эрозивной форме заболевания эффективен только постоянный прием ИПП [13]. С этой точки зрения при выборе ИПП важна не столько скорость наступления эффекта, сколько безопасность лечения. Наибольшая рН-селективность и наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопразола обеспечивают его безопасность при длительном приеме, особенно в условиях необходимости лечения сопутствующей патологии (полифармации) [14].

Полученные нами данные демонстрируют высокую эффективность пантопразола (санпраза) при курсовом лечении ГЭРБ как для купирования симптомов, так и для заживления эрозий пищевода. К 7-му дню лечения изжога была купирована у 63,3%, регургитация — у 65% больных, исходно испытывавших эти симптомы. Дальнейший прием препарата к 14-му дню лечения увеличил долю больных с купированной изжогой до 83,7%, регургитацией — до 90%. Эндоскопическая ремиссия к 28-му дню терапии санпразом была достигнута у 85% больных с рефлюкс-эзофагитом. Купирование симптомов сопровождалось значимым улучшением самочувствия и качества жизни больных.

К 14-му дню лечения санпразом изжога сохранялась у 16,3%. Больной с «гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, несмотря на лечение» или «рефрактерной ГЭРБ» становится все более распространенной проблемой в клинической практике. По данным R. Fass, у 10–40% больных ГЭРБ не удается полностью купировать или уменьшить выраженность симптомов при назначении стандартной дозы ИПП. Проблема неэффективности лечения более заметна у больных с неэрозивной формой заболевания. У них наблюдается прямая зависимость ответа на лечение ИПП от выраженности кислотного гастроэзофагеального рефлюкса.

Чем интенсивнее рефлюкс, тем больше доля больных с купированными симптомами [15].

В качестве причин сохранения симптомов ГЭРБ при лечении стандартными дозами ИПП рассматриваются проблемы комплаенса (несоблюдение больным рекомендаций врача по дозе и времени приема ИПП), роль слабокислого рефлюкса, дуоденогастрального/желчного рефлюкса, висцеральной гиперчувствительности, психологических факторов, задержки опорожнения желудка, эозинофильного эзофагита, а также сниженной биодоступности и ускоренного метаболизма ИПП [16].

Уровень комплаенса во многом зависит от врача, поэтому с каждым больным была проведена беседа, в ходе которой объяснялись цель лечения, его продолжительность, принципы действия назначенного лекарства. Больных предупреждали, что эффект ИПП не всегда наступает сразу и может пройти несколько дней, прежде чем уменьшится выраженность и будут купированы симптомы. Без этой информации больной может расценить назначенное лечение как неэффективное и отказаться от него. Возможна и обратная ситуация, когда, испытав облегчение симптомов, больной преждевременно прекращает прием лекарства. Так, к концу 1 и 6 месяцев после назначения ИПП лишь 55% и 30% больных ГЭРБ продолжали принимать назначенный врачом препарат [16]. Оптимальным считается прием ИПП за 30 минут до завтрака, что позволяет обеспечить их максимальную концентрацию препарата в крови в период максимальной стимуляции кислотопродукции принятой пищей. Такой режим приема соблюдает лишь 46% больных, значительная часть больных принимает лекарство более чем за час до еды (39%), после еды (30%), перед сном (28%) или по необходимости (3%), что снижает эффективность лечения [17]. Итак, нами были предприняты все усилия для преодоления возможного несоблюдения рекомендаций врача по приему пантопразола в качестве возможной причины неэффективности лечения.

Среди больных с сохраняющейся изжогой наблюдались те, у кого исходно симптом, по данным суточного рН-мониторинга, был связан с кислотным гастроэзофагеальным рефлюксом (62,5%), и те, у кого такая связь не была установлена (37,5%). На фоне лечения патологический кислотный рефлюкс был выявлен лишь у 1 (12,5%) больного. Это соответствует данным литературы, согласно которым у больных с сохраняющимися, «несмотря на прием ИПП», симптомами в большинстве случаев (от 63,8% [18] до 93% [19]) результаты суточного рН-мониторинга находятся в пределах нормальных значений. Это объясняют полученные при комбинированном суточном импеданс-рН-мониторинге

данные, что симптомы при лечении ИПП могут быть связаны с некислотным рефлюксом [20; 21]. Поэтому факт обнаружения патологического кислотного рефлюкса у больных с симптомами к 7-му дню лечения ИПП свидетельствует о неэффективности ИПП. Напротив, отсутствие выявления патологического рефлюкса не исключает таковую. Более значимым показателем, выявляющим низкий антисекреторный эффект ИПП, является «время с pH > 4 в теле желудка». Этот показатель не превышал 30% у 2 из 8 больных с сохраняющейся на фоне лечения изжогой. Данные фармакокинетического исследования позволили подтвердить, что причиной неэффективности лечения у них является ускоренный метаболизм пантопризола. Очевидно, что если причиной сохранения симптомов является недостаточное подавление кислотопродукции и сохранение кислотного рефлюкса, для преодоления неэффективности следует увеличить дозу или заменить ИПП.

У 6 из 8 больных с неэффективностью терапии ее причиной явились нерефлюксные механизмы формирования ощущения изжоги. Об этом свидетельствует фармакокинетическое исследование, не выявившее отличий показателей метаболизма санпраза у них от больных, лечение у которых было

успешным. Особенностью этих больных были выявленные при психодиагностическом тестировании признаки выраженной психической дезадаптации (ипохондрия, тревожные и депрессивные тенденции). Популяционные данные демонстрируют сильную связь тревоги и депрессии с рефлюксными симптомами [22]. Ощущение изжоги при этом может возникать на фоне висцеральной гиперчувствительности, когда минимальное воздействие может восприниматься как выраженное [23; 24]. В такой ситуации сам по себе рефлюкс не играет ведущую роль и воздействие только на него не всегда способно устранить изжогу. Это объясняет неэффективность ИПП у таких больных.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность пантопризола (санпраза) в дозе 40 мг в сутки у больных ГЭРБ для купирования симптомов и эпителизации рефлюкс-эзофагита. Стандартная доза пантопризола не купировала изжогу лишь у 16,3% больных. Причиной неэффективности терапии являются индивидуальные особенности фармакокинетики препарата и нерефлюксные механизмы формирования симптомов на фоне нарушений психического статуса, требующих выявления и коррекции

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 5. — С. 113–118.
2. Van Pinxteren B., Numan M. E., Bonis P. A. et al. Shortterm treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — Vol. 4. — CD002095.
3. Holtmann G., Adam B., Liebrechts T. Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease—lifestyle advice and medication // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20, Suppl. 8. — P. 24–27.
4. Rubenstein J. H., Nojkov B., Korsnes S. et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26. — P. 443–452.
5. Пасечников В. Д., Пасечников Д. В. Как добиться максимальной эффективности медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. — 2008. — № 13. — С. 68–72.
6. Blume H., Donath F., Warnke A. et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Saf. — 2006. — Vol. 29, № 9. — P. 769–84.
7. Зайцев В. П. Вариант психологического теста Mini-Mult // Психологич. журн. — 1981. — № 3. — С. 118–123.
8. Личко А. Е. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. — Л., 1983.
9. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: ОЛМА-пресс Звездный мир, 2002.
10. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 6. — С. 4–12.
11. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
12. Thomson A. B. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2000. — Vol. 2, № 6. — P. 482–493.
13. Pace F., Tonini M., Pallotta S. et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand' // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26. — P. 195–204.
14. Бордин Д. С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — Vol. 2. — С. 53–58.
15. Fass R., Shapiro M., Dekel R. et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease — where next? // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22. — P. 79–94.
16. Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 6. — P. 393–400.
17. Gunaratnam N. T., Jessup T. P., Inadomi J. M. et al. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 1473–1477.
18. Bautista J. M., Wong W. M., Pulliam G. et al. The value of ambulatory 24 hr esophageal pH monitoring in clinical practice in patients who were referred with persistent gastroesophageal reflux disease (GERD) — related symptoms while on standard dose anti-reflux medications // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50. — P. 1909–1915.
19. Charbel S., Khandwala F., Vaezi M. F. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 283–289.
20. 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. — Vol. 55. — P. 1398–1402.
21. Zerbib F., Roman S., Ropert A. et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1956–1963.
22. Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M.-A. et al. Severe gastro-oesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26. — P. 683–691.
23. Лазебник Л. Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения // Тер. арх. — 2008. — № 2. — С. 5–11.
24. Rohof W. O., Hirsch D. P., Boeckxstaens G. E. Pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease // Minerva Gastroenterol. Dietol. — 2009. — Vol. 55, № 3. — P. 289–300.