

УДК: 616,33:616,8-009,836:616-08:615

Тактика лечения инсомнии при рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И.Л. Кляритская, А.П. Балабанцева, А.И. Колесниченко

*ГУ Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»***Ключевые слова:** Рефрактерная ГЭРБ, ингибиторы протонной помпы

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - одно из наиболее распространенных хронических заболеваний ЖКТ, характеризующееся высоким уровнем рецидивирования и в 25-50% случаев требующее применения кислотоснижающих препаратов в течение всей жизни. Она характеризуется высокой распространенностью, четкой тенденцией к увеличению заболеваемости во всех странах мира, трудностями диагностики, сложностью лечения, существенным негативным влиянием на качество жизни пациентов [6].

В последние годы принципы и тактика ведения больных с ГЭРБ несколько изменились. Согласно международным соглашениям, в частности, Монреальскому консенсусу (2005 г.), рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации (2006, 2008 гг.), при наличии типичного рефлюксного синдрома в молодом и среднем (до 50 лет) возрасте, относительно коротком (до 5 лет) анамнезе и отсутствии тревожных симптомов, верхняя эндоскопия обычно не проводится и больному назначается тест с ингибиторами протонной помпы (ИПП-тест) [4,13]. Если прием стандартных доз современного ИПП по утрам в течение 7 дней сопровождается клиническим эффектом, лечение целесообразно продолжить в течение 1-2 месяцев, а затем переходить на один из вариантов поддерживающей терапии [11,16]. Как правило, на фоне адекватной по длительности и дозировке терапии современными ИПП у большинства больных наступает клиническая ремиссия ГЭРБ и отмечается заживление поражений пищевода [3,5,16].

К сожалению, первичное инициальное лечение стандартными дозами ИПП в 25-42% случаев ока-

зывается недостаточно эффективным. Для того, чтобы быть уверенным, что эти случаи можно в последующем классифицировать как рефрактерную ГЭРБ, надо быть уверенным в том, что пациент соблюдает назначенную программу лечения и действительно принимает ИПП за 30-60 минут до еды. Одно из недавно проведенных исследований показало, что около 70% семейных врачей и около 20% гастроэнтерологов назначают ИПП на ночь или считают, что их прием строго в зависимости от приема пищи не является важным, что является ошибочным мнением [18].

При недостаточном эффекте дозу ИПП рекомендуется увеличивать в 2 раза (перед завтраком и перед обедом), на что отвечают около 25% пациентов. Больных, которые при таком режиме приема ИПП не отмечают улучшения, можно включать в категорию «рефрактерная ГЭРБ», которая является предметом сегодняшнего обсуждения [9,19].

В качестве примера может служить приведенный ниже клинический случай из практики.

Больная М., 55 лет, обратилась к гастроэнтерологу в связи с постоянной ежедневной изжогой, которая беспокоит ее в течение последних 5-6 лет. Пациентка описывает изжогу, как возникновение жжения за грудиной с иррадиацией в шею. Изжога возникает, в основном, во второй половине дня, в течение последнего года почти ежедневно будит ее во время сна в течение ночи. У пациентки нет дисфагии, одинофагии, боли за грудиной, чувства раннего насыщения, боли или дискомфорта в эпигастрии, вздутия, тошноты или рвоты, потери массы тела.

Пациентка занимается серьезным бизнесом, яв-

ляясь руководителем большой агрофирмы. В связи с особенностями работы, у нее часто возникают стрессовые ситуации. Замужем, имеет 1 ребенка. Курение и прием алкоголя отрицает. При осмотре и объективном обследовании патологии не обнаружено, за исключением наличия у пациентки избыточной массы тела.

В течение последних нескольких лет неоднократно обследовалась у разных гастроэнтерологов, которые диагностировали у нее гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ). Несколько раз пациентке проводились ЭГДС, при которых почти всегда выявлялся рефлюкс-эзофагит (степень А). Рентгенологически у нее также подтверждалось наличие небольшой диафрагмальной грыжи. При общеклинических и биохимических анализах какой-либо патологии не обнаружено.

В течение последних 4 лет, со слов пациентки, постоянно принимает кислотоснижающие препараты, включая различные антациды (маалокс, фосфалюгель), H₂-гистаминоблокаторы (ранитидин) и ИПП (омепразол, лансопризол). Несмотря на это, со слов больной, эффект от них лишь частичный, а в последний год он практически отсутствует.

Пациентке был рекомендован прием двойных доз ИПП (лансопризол 30 мг 2 раза в день перед завтраком и перед обедом), однако такое лечение в течение 1 мес принесло лишь незначительный эффект в виде уменьшения интенсивности изжоги, в то время как ночные симптомы сохранились. При проведении ЭГДС с биопсией после окончания

1-месячного курса лечения, несмотря на сохранение жалоб, эрозивных изменений в пищеводе выявлено не было, определялся лишь дуодено-гастральный рефлюкс. При гистологическом исследовании наличие эзофагита также не подтверждено. Пациентка обеспокоена своим состоянием, отмечает снижение работоспособности и сна, повышенную раздражи-

тельность, снижение настроения. Ее все чаще посещают мысли о возможном оперативном лечении. Данный клинический случай поднимает несколько важных в клиническом отношении вопросов. В частности, каковы возможные причины неэффективности терапии ИПП? Почему назначенное лечение (двойные дозы ИПП) у данной пациентки не приносит эффекта? Какие дополнительные исследования следует провести? Какова стратегия ведения данной пациентки и следует ли рекомендовать ей фундопликацию?

Для начала следует рассмотреть возможные причины рефрактерности ГЭРБ у представленной пациентки, когда прием стандартных или даже двойных доз ИПП существенного эффекта не приносит. Они перечислены в таблице 1.

Считается, что частыми причинами неэффективности ИПП могут быть слабокислый рефлюкс и висцеральная гиперчувствительность. В настоящее время распространено мнение, что эти 2 механизма неэффективности лечения ИПП могут быть тесно взаимосвязаны между собой.

Слабо кислый гастроэзофагеальный рефлюкс – это заброс желудочного содержимого в пищевод с разницей pH от 4 до 7. Наилучшим методом его диагностики является многоканальный интралюминальный импеданс с pH-сенсором (импеданс-pH-мониторинг), который позволяет определять рефлюкс желудочного содержимого в пищевод, не сопровождающийся снижением pH ниже 4. Эта регистрация данных позволяет также определить характеристики желудочного рефлюктата (газ, жидкое содержимое, смесь газа и жидкого содержимого) [12,14,20,22].

Роль висцеральной гиперчувствительности у пациентов, у которых лечение ИПП не было эффективным, специально не исследовалось. Тем не менее, большинство пациентов, у которых ответа на терапию ИПП не было, имели неэрозивную ГЭРБ (НЭРБ). Многие такие пациенты входят в подгруппу больных с функциональной изжогой, которая среди пациентов с НЭРБ составляет более 50%. При использовании баллонного растяжения или электрической стимуляции показано, что у пациентов с функциональной изжогой порог чувствительности к боли ниже, чем у пациентов с другими признаками ГЭРБ [23].

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР) – это рефлюкс из двенадцатиперстной кишки через желудок в пищевод. Установлено, что у пациентов с неэффективностью ИПП ДГЭР возникает значительно более часто (64%), чем кислый рефлюкс (37%), причем у пациентов с рефлюкс-эзофагитом он длится больше времени, чем у пациентов с НЭРБ. Диагностируется при помощи импеданс-pH-мониторинга или системы «Билитек-2000», которых в Украине пока нет [17,20].

Задержка опорожнения желудка, которая часто встречается у больных сахарным диабетом и наркоманов, также имеет значение для неэффективности

Табл. 1.

Предполагаемые причины рефрактерной ГЭРБ [9]

| |
|---|
| Слабокислый рефлюкс и повышенная висцеральная гиперчувствительность |
| Дуоденогастроэзофагеальный (щелочной) рефлюкс |
| Задержка опорожнения желудка |
| Сопутствующие психопатологические состояния |
| Сопутствующие функциональные расстройства кишечника |
| Эозинофильный эзофагит |
| Ночной кислотный прорыв |
| Сниженная биодоступность ИПП |
| Быстрый метаболизм ИПП |
| Резистентность к ИПП |
| Инфицирование <i>Helicobacter pylori</i> |
| Другие (не связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом) |
| Недостаточная приверженность лечению |

1-месячного курса лечения, несмотря на сохранение жалоб, эрозивных изменений в пищеводе выявлено не было, определялся лишь дуодено-гастральный рефлюкс. При гистологическом исследовании наличие эзофагита также не подтверждено. Пациентка обеспокоена своим состоянием, отмечает снижение работоспособности и сна, повышенную раздражи-

терапии ИПП у пациентов с ГЭРБ, хотя исследований по этому вопросу пока мало. Наиболее удобным для практической медицины методом определения скорости опорожнения желудка сейчас считается 13С-дыхательный октановый тест [9].

У части пациентов с неэффективностью двойных доз ИПП имеются сопутствующие психопатологические состояния, в частности, высокая степень тревоги и истерии. Кроме того, показана взаимосвязь тревоги и депрессии с рефлюкс-симптомами. Считается, что пациенты, у которых неэффективна терапия ИПП, более склонны к психосоциальным сопутствующим состояниям, чем те, которые успешно лечились ИПП. Недавнее исследование показало, что пациенты, которые хуже поддавались лечению ИПП, были подвержены психосоциальному стрессу [9].

Функциональные заболевания кишечника также способствуют снижению ответу на терапию ИПП у пациентов с ГЭРБ. У пациентов с ГЭРБ, которые также имели синдром раздраженной кишки (СРК), эти симптомы проявляются более тяжело и ассоциируются с отсутствием тенденции к улучшению симптомов ГЭРБ при лечении ИПП, по сравнению с пациентами без СРК [9,19].

Роль эозинофильного эзофагита в неэффективности ИПП точно неизвестна. В большинстве случаев такие пациенты также имеют дисфагию или задержку остатков пищи в анамнезе. Оба эти симптома следует рассматривать как тревожные и следует немедленно провести верхнюю гастроинтестинальную эндоскопию. Однако, взаимосвязь ГЭРБ и эозинофильного эзофагита изучена не полностью. Возможно, что эти 2 не связанных диагноза могут быть у одного и того же пациента [10].

Ночной кислотный прорыв (НКП) определяется как наличие $\text{pH} < 4$ в желудке в течение не менее чем 1 часа на протяжении ночи, у пациентов, получающих лечение ИПП, и наблюдается в 75% случаев (как у пациентов с ГЭРБ, так и у здоровых людей), при приеме ИПП 2 раза в день. Существует предположение, что НКП является скрытым патофизиологическим механизмом, отвечающим за рефрактерность ГЭРБ. Для выявления НКП следует проводить суточный рН-мониторинг [7,15,18].

Другие предположительные механизмы, такие как снижение биодоступности ИПП, скорость метаболизма ИПП и специфическая мутация изоформы 2С19 цитохрома р450, резистентность к ИПП, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, имеют весьма ограниченное значение в неэффективности ИПП. Эзофагит, вызванный таблетированными лекарственными препаратами, заболевания кожных покровов с эзофагеальными проявлениями, синдром Золлингера-Эллисона и ахалазия являются редкими причинами неэффективности ИПП и очень редко диагностируются как просто ГЭРБ [1,2,19,21].

Недостаточная приверженность к лечению является одной из наиболее частых причин неэффективности ИПП, в связи с чем, ее всегда следует прове-

рять в первую очередь [9,19].

Кроме того, следует подчеркнуть, что нередко у одного и того же больного могут иметь место несколько сочетающихся друг с другом механизмов. Какие же из перечисленных выше причин могут обуславливать недостаточный терапевтический эффект на двойные дозы ИПП у данной больной?

С целью получения ответа на этот вопрос, больной проведено дообследование. Поскольку ЭГДС с биопсией и морфологическим исследованием позволило отвергнуть возможный диагноз эзофагита (эозинофильного, лекарственного, инфекционного), а импеданс-рН-мониторинг в Украине пока недоступен, больной проведен 13С-дыхательный октановый тест, не показавший снижения скорости опорожнения желудка, и через 7 дней после отмены ИПП -суточный интраэзофагеальный рН-мониторинг, при котором кислотная экспозиция в пищевода была выше нормы (время с $\text{pH} < 4$: горизонтальная позиция - 7.2%, вертикальная - 4,9%, общая - 8.3%). Во время рН-мониторинга зафиксировано 2 ночных эпизода изжоги, которые по времени ассоциировались с началом рефлюкса, то есть имел место так называемый «ночной кислотный прорыв». А также пациентка была проконсультирована психотерапевтом, выставлен диагноз: Депрессия. Рекомендовано назначение ИОЗС. Больной был поставлен диагноз «Неэрозивная рефлюксная болезнь с ночными кислотными прорывами», а тактика лечения была пересмотрена.

Перед тем, как представить измененную тактику лечения больной, следует рассмотреть, какие же терапевтические подходы вообще следует рассматривать в подобных случаях.

Приверженность лечению (комплаенс). В первую очередь перед любой дальнейшей оценкой, у всех пациентов, у которых предполагается наличие неэффективной ИПП-терапии, следует оценивать комплаенс. При назначении длительного лечения в комплаенсе пациентов могут иметь значение многие факторы. В частности, информация о лечении, наличие или отсутствие, а также тяжесть выраженности симптомов, побочные эффекты, количество таблеток или дополнительные медикаменты, возраст пациентов, личность пациентов и личные предпочтения. Кроме того, ГЭРБ является изначально симптом-управляемым заболеванием, при котором большинство пациентов продолжают принимать препараты до тех пор, пока у них присутствуют симптомы. Когда симптомы исчезают, многие пациенты перестают принимать ИПП, что приводит к прерыванию лечения.

Даже если пациенты принимают ИПП 1 раз в день, многие могут принимать его неправильно. Особенно важны время и частота приема ИПП, требуемые для максимальной эффективности. ИПП следует принимать примерно за полчаса до еды. К сожалению, многие пациенты не осведомлены о необходимости принимать ИПП до еды, нередко по вине врача, который должен был об этом рассказать. Не-

которые пациенты принимают ИПП перед сном, что опять-таки снижает эффективность препарата [19].

Изменение образа жизни

Хотя значение изменения образа жизни (снижение массы тела, прекращение курения, избегание употребления большого количества высококалорийной пищи и др.) у пациентов с неэффективностью применения ИПП до конца не изучено, однако, большинство врачей рекомендуют пациентам соответствующие мероприятия [9].

Антагонисты H2-рецепторов (АН2Р)

Прием АН2Р перед сном рекомендуется для улучшения контроля над НКП у пациентов, у которых применение ИПП 2 раза в день не эффективно. Поэтому добавление АН2Р перед сном становится обычным при лечении пациентов с ГЭРБ, у которых применение ИПП (1 или 2 раза в день) не дает эффекта [7,18].

Ингибиторы протонной помпы. Возможно два терапевтических подхода в применении ИПП у пациентов, у которых сохраняются симптомы при применении ИПП в стандартной дозе. Эти подходы включают в себя переход на другой ИПП или назначение ИПП в двойной дозе. Более общепринятым подходом, который становится стандартным в клинической практике, является применение двойной дозы ИПП. При применении ИПП в двойной дозе, первую дозу следует давать за полчаса до завтрака, а вторую – за полчаса до обеда. Известно, что большинство пациентов с ГЭРБ, у которых сохраняются симптомы при приеме ИПП 2 раза в день, имеют нормальные показатели кислотности в пищеводе, и маловероятно, что повышение дозы ИПП до 3 раз в сутки или даже больше будет улучшать эффект у пациентов [9,13,19,23].

Баклофен

Рекомендуется для применения у пациентов со слабокислым рефлюксом, так же как и с такими симптомами, как регургитация, ощущение кисло-го или горького привкуса во рту, и в дополнение, кратковременно снижена релаксация пищеводного сфинктера. Баклофен – агонист В-рецепторов гамма-аминобутировой кислоты, снижающий частоту спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера и уменьшающий слабокислый рефлюкс и ДГЭР, а также симптомы, связанные с ДГЭР, по сравнению с контролем. Однако, при применении баклофена могут возникать различные побочные эффекты, такие как, беспокойство, головокружение, сонливость, слабость и тремор [9].

Эндоскопическое лечение

По данным литературы, различные методы эндоскопической терапии, в частности, эндолюминальная гастропликация, могут быть эффективными у пациентов с ГЭРБ, у которых не было эффекта при терапии ИПП. В Украине эти методы лечения практически не применяются [9,19].

Антирефлюксная хирургия

Антирефлюксная хирургия рекомендуется у избранных пациентов, у которых не было эффективным применение ИПП 2 раза в день и имеется четкая взаимосвязь симптомов со слабокислым рефлюксом, подтвержденная при импеданс-рН-мониторинге. За рубежом все большее количество пациентов с ГЭРБ, рефрактерных к терапии ИПП, направляется на лечение с помощью антирефлюксной хирургии. По последним данным, основной причиной (88%) проведения антирефлюксной хирургии была именно рефрактерная ГЭРБ. Все исследования показывают отличный хирургический результат, но, к сожалению, постхирургический ответ сравнительно короткий (как правило, до 1 года) [9,19].

Прокинетики

Значение добавления этих препаратов у пациентов, у которых не было эффекта от применения двойных доз ИПП, неизвестно. Однако, у пациентов с отсутствием эффекта при лечении ИПП, у которых имеется замедление опорожнения желудка, дополнительное назначение прокинетиков довольно привлекательно [13].

Модуляторы боли. Другой привлекательной тактикой является добавление модуляторов боли пациентам с неэффективным лечением ИПП, так как существует мнение, что многие пациенты, у которых терапия ИПП не была эффективной, имеют функциональную изжогу. Модуляторы боли, такие как трициклические антидепрессанты, тразодон и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), оказались высокоэффективными у пациентов с загрудинной болью некардиального генеза, предположительно эзофагеальной природы. Эти висцеральные анальгетики используются как непсихотропные препараты в низких дозах для снятия эзофагеальной боли. Назначение модуляторов боли вместе с ИПП пациентам, которые частично реагируют на прием ИПП, может применяться у пациентов с неэффективным лечением ИПП [9,13,19].

Препараты, связывающие желчные кислоты и сукральфат

Значение дополнительного назначения препаратов, связывающих желчные кислоты, такие как урсодезоксихолевая кислота (УДХК) или холестирамин, у пациентов с неэффективным лечением ИПП все еще исследуется. Также до сих пор непонятно

значение дополнительного применения сукральфата вместе с ИПП. Вопрос о том, следует ли их применять у пациентов с ГЭРБ, все еще обсуждается [19].

Альтернативная медицина

Более ранние данные показывают, что дополнительное назначение акупунктуры у пациентов с безуспешным лечением стандартными дозами ИПП, является более эффективным в избавлении от симптомов, связанных с ГЭРБ, чем применение двойной дозы ИПП. Для определения значения акупунктуры в клинике необходимы дополнительные исследования.

Возвращаясь к представленному клиническому случаю, была избрана следующая тактика лечения. Больной было рекомендовано модифицировать образ жизни и питания, отказаться от жирной и высококалорийной пищи, приема пищи перед сном, снизить массу тела. Учитывая неэффективность двойных доз лансопризола, было решено заменить его на более современный ИПП – пантопризол (Контролок) в дозе 40 мг 2 раза в день. В отличие от других ИПП, которые обратимо связывают в протонной помпе или цистеин 813, или цистеин 321, пантопризол (Контролок) связывается сразу с двумя цистеинами – 813 и 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи и длительность ингибции протонной помпы и кислотной продукции. Поэтому, если после прекращения приема других ИПП кислотность возвращается за счет прерывания химической связи с протонной помпой, то в случае с пантопризолом – за счет синтеза новых протонных помп, на который необходимо время. Поэтому и время для восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопризола около 15 часов, для омепризола и рабепризола – около 30 часов, в то время как для пантопризола – примерно 46 часов. То есть, пантопризол (Контролок) обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект и является одним из наиболее эффективных и безопасных ИПП [2,21]. Учитывая наличие подтвержденного при рН-мониторинге НКП больной дополнительно на ночь назначен H₂-гистаминоблокатор (Квамател 40 мг перед сном). С целью уменьшения влияния на клинические проявления возможного ДГЭР больной назначен также препарат УДХК (Урсофальк – 3 таблетки после ужина). Кроме того, учитывая наличие у пациентки сопутствующего астено-депрессивного синдрома, ей также назначен антидепрессант – СИОЗС (циталопрам 20 мг утром).

Через 1 месяц указанной терапии состояние больной значительно улучшилось. Изжоги, как дневные, так и ночные, практически исчезли. Через 2 мес больная чувствует себя хорошо. Она принимает стандартную дозу Контролока (40 мг) 1 раз в день утром и Квамател (40 мг) на ночь, похудела на 5 кг, отмечает улучшение общего состояния, сна и настроения, вопрос об оперативном лечении ГЭРБ

не поднимает.

Таким образом, тщательный анализ возможных причин рефрактерного рефлюксного синдрома позволил выявить наиболее вероятные из них, подтвердить их с помощью дополнительных методов исследования и изменить тактику лечения у конкретной пациентки, что позволило добиться терапевтического успеха.

Литература

1. Abid S., Mumtar K., Jafri W. et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy*, 2005, 37: 470-4
2. Adachi K., Katsube T., Kawamura A. et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000, 14 (10), 1259-1266.
3. Dean BB, Gano Jr AD, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-64.
4. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – General Workshop Report 1999: 44. *Suppl.2*, 1-16
5. Donnellan C, Sharma N, Preston C, et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD003245.
6. El-Serag H. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:17-26.
7. Fuchler W., Ouss T., Valzj M., Richter J. Long-term effect of H₂-RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*, 2002, 122: 625-32
8. Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:393-400.
9. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009 58: 295-309
10. Fox V., Nurko S., Furuta G. Eosinophilic esophagitis: it's not just kids stuff. *GJ Endoscopy*, 2002, 56: 260-70.
11. Johansson F, Weynadt L, Solhaug JH, et al. One week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:15-20.
12. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2446-2453.
13. Kabrilas PJ, Shabeen NJ, Vaezji MF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1383-1391.
14. Mainie I, Tutunian 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;55:1398-402.
15. Orr WC, Harnish MJ. The efficacy of omeprazole twice daily with supplemental H₂ blockade at bedtime in the suppression of nocturnal oesophageal and gastric acidity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1553-8.
16. 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;26:195-204.
17. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, et al. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1031-9.
18. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, et al. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998;93:763-7.
19. Richter J. The refractory GERD patient. *World Gastroenterol News*, 2007: Vol.12: 11-13
20. Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastro-oesophageal reflux: differences, prevalence and clinical relevance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:823-30.
21. Stedman CAM., Barclay ML. Review article: comparison of pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963-978.
22. Vela M., Camacho L., Srinivasan H. et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001, 120: 1599-1606
23. Zerbib F, Duriez A, Roman S, et al. Determinants of gastroesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008;57:156-60.

Тактика лікування інсомнії при рефрактерній
гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі

Випадок з практики (клінічне спостереження)

І.Л. Кляритська, Г.П. Балабанцева, О.І. Колесниченко

У статті запропоновано клінічний випадок пацієнтки з рефрактерною ГЕРХ,
алгоритм ведення таких пацієнтів, передбачувані причини рефрактерної ГЕРХ.

Treatment of insomnia refractory gastroesophageal reflux disease

A case from practice (clinical observations)

I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva, A.I. Kolesnichenko

The authors propose a clinical case of a patient with refractory GERD, the algorithm of
such patients, the alleged causes of refractory GERD.