

Патогенетические основы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диагностика и лечение

Д.С. Бордин¹, д.м.н.; С.В. Колбасников², д.м.н., проф.

¹ ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

² ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросами (рефлюксом) в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, возникающими вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастроудуоденальной зоны [1]. Проявляется ГЭРБ широким спектром пищеводных (изжога, регургитация, загрудинная боль) и внепищеводных симптомов (ассоциированные с рефлюксом бронхиальная астма, кашель, ларингит и др.). У трети больных заболевание осложняется рефлюкс-эзофагитом, длительное существование которого ведет к развитию стриктуры, пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода (табл.). Согласно Монреальскому консенсусу (2006), ГЭРБ – это состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений [2]. Распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки составляет 10–20% [3], в Москве достигает 23,6%, в городах России (исследование «МЭГРЕ» – Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России») – 13,3% [4]. Наблюдается увеличение распространенности ГЭРБ, с которой ассоциирован рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, поэтому своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭРБ рассматриваются как мероприятия канцеропревенции.

Патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В основе патогенеза ГЭРБ лежит гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) – заброс в пищевод содержимого желудка, чаще всего кислого. Гастроэзофагеальному рефлюксу способствует градиент давления, направленный из желудка в пищевод, обусловленный превышением внутрибрюшного давления над внутригрудным. Противостоит ему антирефлюксный барьер, поддерживающий зону высокого давления между желудком и пищеводом. Он представлен двумя компонентами: внутренним, определяемым тонусом нижнего пищевода сфинктера (НПС), и наружным, включающим дополнительные анатомические образования: ножки диафрагмы, острый угол Гиса (угол между стенками пищевода и желудка), расположение НПС в брюшной полости [5]. При неэффективности этого запирающего механизма возникает ГЭР. Несостоятельность антирефлюксного барьера вызывают со снижением давления покоя НПС, увеличением частоты и продолжительности эпизодов его транзиторных расслаблений (ТР НПС), образованием грыжи пищевода отверстия диафрагмы (ГПОД). Тонус НПС может резко снижаться под действием ряда стимулов, таких как курение, употребление жиров, алкоголя, прием ряда лекарственных препаратов (нитраты, антагонисты кальция, спазмолитики, бензодиазепины, эстрогены и др.). Снижение тонуса НПС прогрессирует с возрастом, при развитии мышечной атрофии.

Таблица. Классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) согласно Монреальскому консенсусу*

Проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни			
Пищеводные синдромы		Внепищеводные синдромы	
Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами	Синдромы с повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена	Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается
- Классический рефлюксный синдром - Синдром боли в грудной клетке	- Рефлюкс-эзофагит - Стриктуры пищевода - Пищевод Барретта - Аденокарцинома	- Кашель рефлюксной природы - Ларингит рефлюксной природы - Бронхиальная астма рефлюксной природы - Эрозии зубной эмали рефлюксной природы	- Фарингит - Синуситы - Идиопатический фиброз легких - Рецидивирующий средний отит

* Адаптировано по [2].

Транзиторные расслабления НПС необходимы для выпуска проглоченного с пищей воздуха. Они возникают при растяжении верхней части желудка воздухом или пищей. У больных ГЭРБ наблюдается больше эпизодов ТР НПС, чем у здоровых, и увеличивается доля, ассоциированная с ГЭР [6].

При формировании ГПОД НПС перемещается из зоны высокого внутрибрюшного в зону низкого внутригрудного давления, происходит разобщение внутреннего и наружного компонентов антирефлюксного барьера, что нарушает его нормальное функционирование. Кроме того, при ГПОД страдает пищеводный клиренс и увеличивается частота ТР НПС [7].

Существенным фактором патогенеза ГЭРБ является повышение внутрибрюшного или внутрижелудочного давления: абдоминальное ожирение, беременность, запор, метеоризм, нарушение опорожнения желудка (желудочный или дуоденальный стаз функциональной или органической природы). Большинство из этих факторов можно устранить, их выявление и коррекция повышают эффективность лечения. Избыточный вес рассматривается как фактор, который увеличивает риск возникновения или учащения ГЭР не только за счет повышения внутрибрюшного давления, но также и вследствие увеличения риска возникновения ГПОД. Провоцируют ГЭР наклоны туловища вперед в течение длительного времени и горизонтальное положение тела.

Наиболее часто ГЭР и сопутствующие ему симптомы наблюдаются после приема пищи, что объясняется стимуляцией кислотообразования в желудке. Вместе с тем пища обладает буферным эффектом и повышает pH внутри желудка. При детальной оценке уровня pH в различных отделах желудка у здоровых добровольцев доказано, что после приема пищи на поверхности содержимого желудка в зоне гастроэзофагеального соединения образуется слой небуферизованной кислоты, так называемый «кислотный карман» [8]. Он и является источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода.

Результат воздействия ГЭР на слизистую оболочку пищевода определяется составом, длительностью воздействия (определяемого адекватностью пище-

водного клиренса) и собственной резистентностью слизистой оболочки пищевода.

Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Согласно рекомендациям Монреальского консенсуса (2006), диагноз ГЭРБ может быть поставлен при наличии как минимум одного из трех критериев:

- на основании характерных симптомов, вызывающих беспокойство больного (при условии правильного и одинакового понимания этих симптомов врачом и больным);
- при выявлении изменения со стороны слизистой оболочки пищевода;
- на основании инструментальных методов, подтверждающих рефлюкс содержимого желудка при наличии типичных/атипичных симптомов или осложнений [2].

Диагноз ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом не труден и базируется на выявлении характерных повреждений слизистой оболочки дистального отдела пищевода при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Однако у большей части больных с жалобами на изжогу и иные ассоциированные с рефлюксом симптомы при проведении ЭГДС слизистая пищевода макроскопически не изменена. Следовательно, наличие эндоскопических изменений при осмотре пищевода позволяет диагностировать ГЭРБ, однако их отсутствие не исключает этого заболевания.

При диагностике эндоскопически негативной формы заболевания возникают сложности. На практике этот диагноз базируется на выявлении симптомов (чаще всего изжоги и регургитации), беспокоящих больного. При таком подходе крайне важна одинаковая трактовка и понимание симптомов врачом и больным. Недостаточно в беседе с больным использовать термин «изжога». Его диагностическое значение возрастает при описании этого симптома как чувства жжения за грудиной и/или «под ложечкой», распространяющегося снизу вверх. Регургитация представляет собой попадание в пищевод, глотку или ротовую полость содержимого желудка. Следовательно, следует уточнять наличие у больного отрыжки кислым, горьким или съеденной пищей.

Диагностика эндоскопически негативной формы ГЭРБ только на основании характерных симптомов удобна, поскольку ЭГДС дополнительной информации не дает, а назначенное лечение в большинстве случаев облегчает симптомы, улучшает самочувствие и качество жизни, что и является целью проводимых лечебных мероприятий. Вместе с тем у 10–30% больных не удается контролировать симптомы и возникает проблема неэффективности лечения [9].

Несмотря на то что в большинстве случаев причиной изжоги является ГЭР, она может быть связана и с нарушениями моторики пищевода, и с повышенной чувствительностью его слизистой на фоне расстройства центральной и периферической иннервации. Гиперчувствительность пищевода может быть следствием изменений психического статуса (беспокойство, напряжение, депрессия и т.д.), на фоне которых слабые воздействия воспринимаются болезненно [10]. Если изжога не связана с ГЭР, она не может служить критерием диагноза ГЭРБ.

Таким образом, обоснованием диагноза ГЭРБ, пищеводных и внепищеводных проявлений данного заболевания является доказательство причинно-следственной связи его симптомов и ГЭР.

Для подтверждения этой связи используют следующие варианты 24-часового рефлюкс-мониторинга пищевода:

- внутрипищеводный pH-мониторинг;
- комбинированный интратранслюминальный многоканальный импеданс-pH-мониторинг [11].

Наиболее доступным инструментальным методом, решающим эту задачу, является суточный pH-мониторинг. Он позволяет выявить патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4,0$) и доказать его связь с симптомами ГЭРБ. Критериями патологического ГЭР являются: процент времени с $\text{pH} < 4,0$ в пищеводе (в норме не превышает 4,2%) и индекс DeMeester (в норме меньше 14,72). Однако нередко встречаются больные с изжогой и даже рефлюкс-эзофагитом, у которых показатели pH-мониторинга находятся в пределах нормальных значений. Так, при обследовании 250 больных ГЭРБ мы выявили патологический ГЭР у 60,3% пациентов с рефлюкс-эзофагитом и у 63,2% – с эндоскопически негативной ГЭРБ. Это связывают с вариабельностью выраженности ГЭР в разные дни, а также с патогенетической ролью ГЭР с $\text{pH} > 4,0$. Для оценки взаимосвязи симптомов и ГЭР используют индекс симптомов, индекс чувствительности к симптому, индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюкса. Эти индексы не всегда позволяют внести ясность, так как ГЭР, вызывающий появление ассоциированных с ним симптомов, может быть не кислым. Следовательно, верификация патологического ГЭР или связи ГЭР и симптомов по данным pH-мониторинга является диагностическим критерием ГЭРБ, но отсутствие выявления таковых не позволяет исключить это заболевание.

Комбинированный интратранслюминальный импеданс-pH-мониторинг дает возможность наряду с кислыми ($\text{pH} < 4,0$) выявлять слабокислые ($4 < \text{pH} < 7$), слабощелочные ($\text{pH} > 7$), а также жидкие и газовые рефлюксы, оценить уровень распространения рефлюкса и длительность воздействия желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода, связь ГЭР и симптомов [12].

В качестве диагностического теста предложено использование пробного лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП), преимущественно у молодых пациентов при отсутствии симптомов тревоги. Выраженная положительная динамика основных клинических проявлений на фоне пробного лечения позволяет поставить диагноз ГЭРБ. У больных с симптомами ГЭРБ чувствительность омепразолового теста составляет 80%, специфичность – 57,1% [13].

В качестве критерия для диагностики ГЭРБ можно использовать альгинатный тест (чувствительность 96,7%, специфичность 87,7%). Быстрое устранение изжоги при однократном приеме альгината свидетельствует о рефлюксной природе ГЭРБ [14].

Методом оценки моторики пищевода является манометрия пищевода. Этот метод применяется для дифференциальной диагностики ГЭРБ с первичными (ахалазия) и вторичными (склеродермия) поражениями пищевода. Данные манометрии помогают правильно расположить зонд при pH-мониторинге пищевода (на 5 см выше проксимального края НПС). Манометрия пищевода является обязательным предоперационным исследованием больного, у которого планируется хирургическое лечение ГЭРБ (фундопликация).

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни пациентов, лечение и предотвращение осложнений, прежде всего рефлюкс-эзофагита. С учетом описанных патогенетических механизмов развития ГЭР потенциальными терапевтическими мишенями являются воздействие на объем и агрессивные свойства содержимого «кислотного кармана» (уменьшение объема и модификация состава рефлюктанта), повышение тонуса НПС и/или уменьшение частоты ТР НПС, улучшение клиренса пищевода, снижение градиента давления, направленного из желудка в пищевод (ускорение опорожнения желудка, снижение внутрибрюшного давления).

Лечение ГЭРБ предусматривает рекомендации по изменению образа жизни и диеты, фармакотерапию (антисекреторные препараты, прокинетики, антациды, альгинаты), при неэффективности которых возможно хирургическое лечение.

Изменение образа жизни и диеты у больных с ГЭРБ предполагает соблюдение следующих рекомендаций:

- сон с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом кровати;
- снижение избыточной массы тела;
- регуляция стула у больных с запором;
- выявление и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с метеоризмом;
- не ложиться в течение 1–1,5 часов после еды и не принимать пищу перед сном (последний прием пищи – за 3 часа до сна);
- частое дробное питание (не менее 5–6 раз в день);
- отказ от разговоров во время еды (уменьшение аэрофагии);
- ограничение в рационе жиров, продуктов и напитков, содержащих кофеин (кофе, крепкий чай, кока-кола), газированных напитков, цитрусовых соков, томатов и т.п.;

- отказ от курения;
- отказ от тесной одежды, тугих поясов.

Целесообразно уточнить у больного, какие продукты вызывают изжогу, и рекомендовать ограничить их прием.

Модификация образа жизни оказывает положительное влияние и улучшает качество жизни у многих, но далеко не у всех больных ГЭРБ.

Для лечения ГЭРБ наиболее эффективны ИПП. Их эффект основан на подавлении кислотообразования в желудке, в результате которого уменьшается объем и снижается повреждающий потенциал ГЭР, что создает условия для заживления повреждений слизистой оболочки пищевода. Вероятность устранения изжоги возрастает по мере ингибирования секреции соляной кислоты [15]. Прием ИПП в течение 4 недель обеспечивает заживление рефлюкс-эзофагита у 90% больных [16]. Наиболее эффективны ИПП для поддержания эндоскопической ремиссии ГЭРБ [17].

Все современные ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) представляют собой препараты, защищенные кислотоустойчивой оболочкой, которая предотвращает их преждевременное протонирование в кислой среде желудка. Они всасываются в тонкой кишке и избирательно накапливаются в зонах с низким значением pH – в секреторных канальцах париетальных клеток. Это связано с тем, что присоединившая ион водорода (протон) молекула ИПП утрачивает способность проникать через биологические мембраны. Затем ИПП превращается в химически активную форму (сульфенамид) и образует ковалентную связь с активной протонной помпой (H⁺/K⁺-АТФазой), необратимо ингибируя фермент. Восстановление кислотообразования происходит после встраивания в мембрану секреторных канальцев новых протонных помп, свободных от связи с активным ИПП, поэтому продолжительность антисекреторного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп.

Протонные помпы становятся активными только после встраивания в мембрану секреторного канальца париетальной клетки в ответ на стимуляцию принятой пищей, при этом клетка содержит значительный запас неактивных помп. При первом приеме ИПП ингибируются протонные помпы, которые активны в данный момент, при втором приеме – протонные помпы, которые стали активными после приема первой дозы, и т.д. Этот процесс циклично повторяется до достижения динамического равновесия, когда в среднем к третьему дню приема ИПП заблокированными оказываются примерно 70% помп [18].

Омепразол стал доступен в России в начале 1990-х гг., с появлением его дженерика – препарата Омез. Омез производится по международным стандартам GMP (Good Manufacturing Practice) и является наиболее часто назначаемым в нашей стране ИПП.

Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта) омепразол в дозе 20 мг назначается 2 раза в сутки за 20–30 минут до завтрака и ужина. Такой режим дозирования позволяет обеспечить максимальную концентрацию препарата в крови в период максимальной стимуляции кислотообразования [19]. Однако его соблюдает лишь 46% больных, что снижает эффективность лечения [20]. Длительность основного курса терапии

составляет не менее 6–8 недель. Эффективность сопоставимых доз различных ИПП в курсовом лечении ГЭРБ примерно одинакова [21].

Течение ГЭРБ, как правило, непрерывно-рецидивирующее, и у большинства больных при отмене антисекреторной терапии симптомы и/или рефлюкс-эзофагит быстро возвращаются. В этом случае после стойкого устранения симптомов и рефлюкс-эзофагита при эрозивной форме ГЭРБ назначается непрерывная поддерживающая терапия ИПП. При эндоскопически негативной форме ГЭРБ после завершения основного курса назначается терапия «по требованию».

Первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, при этом у большинства пациентов в течение первых двух дней лечения изжога не уменьшается [22]. Во многом это связано с отсроченным высвобождением в тонкой кишке лекарственной формы ИПП, действующее вещество которой защищено от кислой среды желудка кислотоустойчивой оболочкой. Вместе с тем скорость купирования изжоги рассматривается как важнейший фактор эффективности назначенного лечения, влияющий на приверженность пациента к лечению (комплаенс), поэтому в первые дни приема ИПП рекомендуется их комбинация с антацидами или альгинатами. Альтернативный подход был предложен создателями омепразола немедленного высвобождения – препарата Зегерид, который одобрен FDA США (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов), в Российской Федерации данный препарат не зарегистрирован. Он состоит из омепразола в свободном виде и гидрокарбоната натрия (питьевая сода). Сода вступает в прямую реакцию нейтрализации соляной кислоты в просвете желудка, что обуславливает очень быстрый антацидный эффект и купирование изжоги. Мгновенная нейтрализация кислоты обеспечивает защиту омепразола от протонирования, что позволяет использовать его в виде порошка, не заключенного в кислотоустойчивую оболочку. В результате существенно возрастает скорость всасывания омепразола, достигающего пиковых концентраций в плазме в среднем через 30 минут (от 10 до 90 минут). Известно, что гидрокарбонат натрия вызывает синдром «кислотного рикошета». В ответ на быстрое и значительное повышение внутрижелудочного pH до 7 и более образуется гастрин, который по механизму обратной связи стимулирует париетальные клетки, то есть активирует протонные помпы, что делает их мишенью для блокирования омепразолом, обеспечивающим выраженный антисекреторный эффект.

Первым препаратом группы ИПП с немедленным высвобождением, одобренным для применения в России, является препарат Омез Инста. При сравнительном исследовании скорости наступления антисекреторного эффекта при однократном приеме ИПП с отсроченным и немедленным высвобождением по данным pH-мониторинга у 27 больных ГЭРБ было показано, что латентный период препарата Омез Инста составил $26,3 \pm 15,0$ минут (от 2 до 40 минут), что значительно меньше, чем у омепразола, пантопразола, рабепразола и эзомепразола [23].

Быстрое купирование симптомов ГЭРБ при приеме препарата Омез Инста позволяет рекомендовать его для применения в первые дни терапии ГЭРБ «по тре-

бованию» (по 20 мг 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов) с последующим переходом на прием ИПП с отсроченным высвобождением [24].

Заключение

Таким образом, диагностика ГЭРБ строится на выявлении характерных эндоскопических изменений или на доказательстве связи симптомов этого заболевания и ГЭР как основополагающего фактора патогенеза ГЭРБ. Источником ГЭР является «кислотный карман», поэтому наиболее эффективные методы лечения направлены на его устранение. Ингибиторы протонной помпы уменьшают объем и снижают агрессивность содержимого «кислотного кармана» путем воздействия на кислотообразующую функцию желудка. Ингибиторы протонной помпы наиболее эффективны как для контроля симптомов ГЭРБ, так и для лечения рефлюкс-эзофагита. 

Литература

1. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 113–118.
2. 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. № 8. P. 1900–1920.
3. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2005. Vol. 54. № 5. P. 710–717.
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // Терапевтический архив. 2011. № 1. С. 45–50.
5. Tytgat G. Патогенез ГЭРБ // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. 2004. № 5. С. 6–11.
6. Sifrim D., Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? // Am. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 96. № 9. P. 2529–2532.
7. Kahrilas P.J., Shi G., Manka M. et al. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia // Gastroenterology. 2000. Vol. 118. № 4. P. 688–695.
8. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. № 4. P. 775–783.
9. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Как добиться максимальной эффективности медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. 2008. № 13. С. 68–72.
10. Trimble K.C., Pryde A., Heading R.C. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD // Gut. 1995. Vol. 37. № 1. P. 7–12.
11. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Под ред. Л.Б. Лазебника. М.: Медпрактика-М, 2012. 356 с.
12. Castel D.O., Tutuian R. Diagnosis of GERD: multichannel intraluminal impedance // Practical Gastroenterology. 2005. Vol. 19. № 3. P. 13–29.
13. Fass R., Ofman J.J., Gralnek I.M. et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease // Arch. Intern. Med. 1999. Vol. 159. № 18. P. 2161–2168.
14. Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 12. С. 102–107.
15. Van Pinxteren B., Numan M.E., Bonis P.A., et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. № 4. P. CD002095.
16. 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.
17. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. № 2. P. CD003245.
18. Sachs G., Shin J.M., Vagin O. et al. The gastric H₂K ATPase as a drug target: past, present, and future // J. Clin. Gastroenterol. 2007. Vol. 41. Suppl. 2. P. S226–S242.
19. Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors – overview and clinical implications // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. Suppl. 6. P. 1–10.
20. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J. et al. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. № 10. P. 1473–1477.
21. 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.
22. McQuaid K.R., Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2008. Т. 1. № 3. С. 184–192.
23. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В., и др. Ингибиторы протонной помпы: новые возможности индивидуального подбора терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Лечащий врач. 2012. № 6. С. 1–4.
24. Саблин О.А., Ледовская А.А. Новые возможности антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 8. С. 98–101.