

Эффективность эзомепразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Ю. В. Евсютина

Научно-исследовательский отдел инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Efficacy of esomeprazole at treatment of patients with gastroesophageal reflux disease

Yu.V. Yevsyutina

Scientific and research department of innovative therapy, The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Представить данные литературы по эффективности и безопасности эзомепразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Основные положения. ГЭРБ — одно из самых распространенных хронических заболеваний. Основа лечения больных с ГЭРБ — ингибиторы протонной помпы (ИПП), способствующие уменьшению выраженности симптомов заболевания (как пищеводных, так и внепищеводных) и заживлению слизистой оболочки пищевода, а также предотвращающие развитие рецидивов и осложнений рефлюкс-эзофагита. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что эзомепразол — высокоэффективный антисекреторный препарат, который можно использовать как для лечения пациентов с эрозивным эзофагитом и неэрозивной рефлюксной болезнью, так и в качестве средства для поддерживающей терапии.

Aim of review. To present literature data on efficacy and safety of esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Summary. GERD is one of the most widespread chronic diseases. Proton pump inhibitors (PPI) are the basic treatment of GERD that promote symptom relief (both esophageal, and extraesophageal) as well as the healing of esophageal mucosa lesions, prevent development of relapses and complications of reflux esophagitis. Results of multiple studies prove that esomeprazole is a highly effective antisecretory drug which can be used as for treatment of patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease and as a maintenance therapy.

Conclusion. Esomeprazole, in particular generic drug Emanera, is one of the most effective and safe antisecretory drugs. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drug determined its ability to relieve

Евсютина Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Evsyutina Yuliya V. — MD, research associate, Scientific and research department of innovative therapy, The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation

Поступила 17.11.2016 / Received 17.11.2016

Заключение. Один из эффективных и безопасных антисекреторных препаратов является эзомепразол, в частности его генерик Эманера®. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата определяют его способность быстрее других ИПП купировать изжогу, обеспечивать более высокую частоту заживления эрозий, чем омепразол. Помимо этого, эзомепразол (Эманера®) дает более выраженный антисекреторный эффект, чем омепразол, что способствует повышению приверженности пациентов лечению.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь, эзомепразол.

heartburn faster than other PPIs, to provide higher rate of erosion healing than omeprazole. In addition, esomeprazole (Emanera®) possess more pronounced antisecretory effect, than omeprazole that results in higher treatment compliance of the patients.

Key words: gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, non-erosive reflux disease, esomeprazole.

Для цитирования: Евсютина Ю.В. Эффективность эзомепразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):44-9
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-44-49

For citation: Yevsyutina Yu.V. Efficacy of esomeprazole at treatment of patients with a gastroesophageal reflux disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):44-9 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-44-49

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний. Симптомы рефлюкс-эзофагита можно выявить более чем у 25,9% населения европейских стран [1]. Согласно опубликованным в 2015 г. результатам популяционного исследования, проведенного в Москве, часто и периодически возникающую изжогу обнаруживают у 17,6 и 22,1% индивидуумов соответственно, часто и периодически наблюдающуюся регургитацию — у 17,5 и 21,8%. При этом частота выявления ГЭРБ в популяции составляет 29,5% среди женщин и 15,4% среди мужчин, что свидетельствует о высокой актуальности проблемы [2].

ГЭРБ — яркий представитель кислотозависимых заболеваний, в лечении которых ведущую роль играют антисекреторные препараты. Блокаторы секреции позволяют уменьшить выраженность основных клинических проявлений заболевания (изжога, отрыжка, регургитация, внепищеводные симптомы), а также способствуют заживлению слизистой оболочки пищевода и предотвращают возникновение рецидивов и осложнений ГЭРБ. При выборе антисекреторного препарата необходимо учитывать уровень подавления продукции соляной кислоты. Так, для заживления эрозий слизистой оболочки пищевода требуется поддерживать внутрижелудочный pH > 4,0 более 18 ч в сутки, для осуществления эффективной эрадикационной терапии, остановки желудочно-кишечных кровотечений и предотвращения развития рецидивов важно сохранять pH > 6,0 в течение 18–24 ч в сутки. Удовлетворить эти требования позволяет назначение *ингибиторов протонной помпы* (ИПП).

Известно, что ИПП второго поколения — эзомепразол, пантопразол и рабепразол — имеют

преимущества перед первым синтезированным препаратом — омепразолом, что обусловлено как более совершенной технологией их производства (в частности, изомерией), так и особенностями метаболизма этих препаратов в печени (например, наличием внецихромного пути окисления) [3]. Структура ИПП определяет его фармакокинетические и фармакодинамические свойства, что можно наглядно проиллюстрировать, сравнив омепразол и эзомепразол. В отличие от омепразола, который представляет собой рацемат (правый и левый оптические изомеры), эзомепразол является левым изомером омепразола, что и определяет его более выраженную антисекреторную способность, более высокую биодоступность, приводящую к созданию высокой концентрации в плазме, и быстрое купирование симптомов [4]. Использование эзомепразола в клинической практике начато в 2000 г., и за прошедшие 16 лет проведено большое число исследований, подтвердивших его высокую эффективность в лечении кислотозависимых заболеваний, в частности ГЭРБ.

Одним из первых крупных исследований, в которых было доказано превосходство эзомепразола над омепразолом, проведено P.J. Kahrilas и соавт. [5]. В двойное слепое рандомизированное исследование с параллельными группами сравнения были включены 1960 пациентов с эрозивным эзофагитом (стадии A–D по Лос-Анджелесской классификации) из 140 медицинских центров США. Больным назначали эзомепразол в дозе 20 и 40 мг или омепразол в дозе 20 мг. В качестве первичной конечной точки эффективности был выбран процент пациентов, у которых произошло заживление эрозий пищевода на 8-й неделе терапии, в качестве вторичных точек — частота заживления дефектов слизистой оболочки и раз-

решения изжоги на 4-й неделе, время до исчезновения изжоги и процент дней и ночей, свободных от изжоги. Анализ результатов продемонстрировал, что через 8 нед лечения заживление эрозий отмечено у 94,1% больных, получавших 40 мг эзомепразола, у 89,9% пациентов на фоне приема 20 мг эзомепразола и у 86,9% больных, в лечении которых использовали омепразол ($p < 0,05$ для обоих сравнений). Применение эзомепразола в дозе 40 мг ассоциировано с достоверно более высокой частотой заживления эрозий через 4 нед терапии, чем при использовании омепразола в дозе 20 мг (64,7% vs. 57,2%; $p = 0,005$). К 28-му дню антисекреторной терапии 74,2% больных, в лечении которых использовали 40 мг эзомепразола, отмечали длительное купирование изжоги, тогда как этот показатель на фоне приема 20 мг омепразола составил 66,6% ($p = 0,0006$). Помимо этого, процент дней и ночей без изжоги был равен 72,7 и 84,7 соответственно для 40 мг эзомепразола и 67,1 и 80,1 для омепразола ($p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно).

При первичном прохождении через печень метаболизм эзомепразола менее выражен по сравнению с таковым омепразола, и после его приема отмечается более медленный плазматический клиренс, что выражается в высокой системной биодоступности препарата. Площадь под *фармакокинетической кривой* (AUC), которая коррелирует с продолжительностью антисекреторного эффекта ИПП и отражает количество препарата, достигшего протонной помпы (биодоступность), для 20 мг эзомепразола на 70% выше, чем для 20 мг омепразола. Обращает на себя внимание тот факт, что при повторном приеме эзомепразол обуславливает достоверно более значимое подавление продукции соляной кислоты в сравнении с омепразолом (90 и 79% соответственно) [5]. Согласно результатам исследования, проведенного Т. Lind и соавт. [6], у пациентов с гастроэзофагеальными симптомами AUC после приема 40 мг эзомепразола в 5 раз выше, чем на фоне использования 20 мг омепразола, что и определяет его высокую эффективность.

Важно помнить, что биодоступность ИПП определяется участием в метаболизме полиморфного цитохрома 2C19. Биодоступность заметно изменяется у лиц — гомозиготных носителей мутантного гена CYP2C19 (медленные метаболизаторы) по сравнению с теми, кто является гетерозиготными носителями мутантного гена и гомозиготными носителями дикого гена CYP2C19 с высокой активностью (быстрые метаболизаторы). Эта проблема весьма актуальна для жителей европейских стран, поскольку, согласно результатам исследований, 2–6% популяции являются медленными метаболизаторами, а 70% — быстрыми метаболизаторами [7]. В условиях, когда невозможно провести рутинное генетическое тестирование пациентов перед началом терапии ИПП, необхо-

димо выбирать препарат, биодоступность которого в меньшей мере зависит от типа метаболизма. В исследовании, проведенном А. D. Rodrigues и Т. Н. Rushmore [8], показано, что соотношение AUC быстрые/медленные метаболизаторы составляет 2,5 для эзомепразола и 7,4 для омепразола, т. е. влияние полиморфизма CYP2C19 в 3 раза менее выражено. Таким образом, при назначении эзомепразола мы можем ожидать быстрее достигаемый и более стойкий клинический эффект как у медленных, так и быстрых метаболизаторов.

Превосходство эзомепразола над омепразолом доказано еще в одном мультицентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, выполненном J. E. Richter и соавт. [9]. В исследование были включены 2425 больных эрозивным эзофагитом, которым назначали эзомепразол в дозе 40 мг или омепразол по 20 мг. Анализ продемонстрировал, что на фоне приема эзомепразола достоверно чаще отмечалось заживление дефектов слизистой оболочки как через 4 нед, так и через 8 нед лечения (81,7% и 68,7%, 93,7% и 84,2% соответственно; $p < 0,001$). Как и в исследовании, проведенном P. J. Kahrilas и соавт. [5], применение эзомепразола было ассоциировано с большим числом дней и ночей, свободных от изжоги, что значительно повышало качество жизни пациентов и приверженность их терапии.

В 2015 г. были опубликованы результаты систематического обзора и мета-анализа, включившего 14 исследований, проведенного с целью сравнить эффективность эзомепразола и омепразола при лечении больных ГЭРБ. Анализ полученных данных подтвердил превосходство эзомепразола над омепразолом в отношении частоты заживления эрозий (относительный риск 1,07, 95% ДИ 1,02–1,12 для 40 мг эзомепразола и 1,04, 95% ДИ 1,01–1,08 для 20 мг эзомепразола) [10].

При лечении больных ГЭРБ эзомепразол превосходит по эффективности не только омепразол, но и лансопразол. Наглядным подтверждением этому служат результаты двойного слепого мультицентрового рандомизированного клинического исследования, проведенного D. O. Castell и соавт. [11], в котором оценивали эффективность эзомепразола в дозе 40 мг ($n = 2624$) и лансопразола в дозе 30 мг ($n = 2617$) при лечении пациентов с эрозивным эзофагитом. Первичной конечной точки исследования (заживление эрозий через 8 нед терапии) достигли 92,6% больных, принимавших эзомепразол, и только 88,8% пациентов, получавших лансопразол ($p = 0,0001$). Важным моментом является то, что на фоне применения эзомепразола отмечалось более раннее исчезновение ночной изжоги (симптом, ассоциированный со значительным снижением качества сна и ухудшением качества жизни), чем при использовании лансопразола.

Таким образом, назначение эзомепразола пациентам с ГЭРБ позволяет быстрее купировать симптомы заболевания (в частности, изжогу), обеспечить более высокую частоту заживления эрозий, чем на фоне приема омепразола и лансопразола. Помимо этого, эзомепразол дает более выраженный антисекреторный эффект, чем омепразол, что оказывает положительное влияние на приверженность пациентов лечению.

На российском фармацевтическом рынке представлено большое количество генериков ИПП, которые неравнозначны по качеству и антисекреторной активности. Среди массы генерических препаратов благодаря доказанной эффективности особо выделяется эзомепразол фармацевтической компании КРКА (Словения) — Эманера®, производимый по всем стандартам GMP. Это современная молекула ИПП, технология производства которой защищена патентом Европейского патентного офиса [12].

Эффективность Эманеры® в терапии кислотозависимых заболеваний была изучена С.А. Курилович и соавт. [3] на российской популяции. Это исследование заслуживает пристального внимания и обсуждения. У 20 пациентов с язвенной болезнью, *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ) и неатрофическим гастритом было выполнено длительное (в течение 48 ч) мониторирование внутрижелудочного pH. В 1-е сутки исследования у больных оценивали нативные показатели секреции, на 2-е сутки за полчаса до завтрака пациенты получали 20 или 40 мг эзомепразола (Эманера®).

Анализ полученных данных показал, что значение среднесуточной медианы pH в теле желудка после приема препарата в дозе 40 мг составило 6,25, в антральном отделе — 6,73, на фоне приема 20 мг — 5,02 и 6,4 соответственно. В ходе исследования было установлено, что уже после первого приема Эманеры® в дозе 40 мг время поддержания pH >4,0 в среднем составило около 18,5 ч, доля времени с таким pH — 89,2% от суток, что, в соответствии с правилом Белла, приведет к заживлению эрозий слизистой оболочки пищевода более чем у 80% больных.

При сравнении антисекреторной активности эзомепразола в дозе 40 мг с таковой одного из генериков омепразола в дозе 40 мг выявлено, что среднее время поддержания pH >4,0 на фоне приема Эманеры® почти в 2 раза больше (18,5 и 9,7 ч соответственно). Отдельно стоит отметить, что при изучении биоэквивалентности площади под кривыми концентраций в плазме Эманеры® и оригинального препарата различий не отмечено [13]. Результаты исследования позволяют констатировать, что Эманера® отвечает всем требованиям, предъявляемым к ИПП при их использовании у больных ГЭРБ, в том числе с внепищеводными проявлениями.

Основная проблема, с которой сталкиваются врачи при ведении пациентов с ГЭРБ, — сохранение клинических симптомов, несмотря на проведение антисекреторной терапии. Согласно данным последних публикаций, число больных, не ответивших частично или полностью на лечение ИПП в стандартной дозе 1 раз в сутки в течение 4–8 нед (пациенты с рефрактерной формой заболевания), достигает 40–50%. При ведении таких больных может быть применена тактика, заключающаяся в смене ИПП на другой препарат данной группы [14]. В связи с этим интересны результаты японского исследования, в котором пациенты, у которых сохранялись симптомы ГЭРБ, несмотря на проведение терапии рабепразолом, омепразолом и лансопразолом в течение 8 нед и более, были переведены на лечение эзомепразолом в дозе 20 мг [15]. Через 2 нед терапии были получены воодушевляющие результаты: отмечено статистически достоверное снижение частоты возникновения изжоги, регургитации и отрыжки, а также улучшение качества жизни и общего самочувствия больных, оцениваемого по Global Overall Symptom и Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), через 4 нед. Такие результаты свидетельствуют о том, что перевод на лечение эзомепразолом пациентов, первоначально не ответивших на антисекреторную терапию, улучшает течение заболевания и повышает качество жизни.

Одна из причин сохранения части или всех симптомов у пациентов с ГЭРБ — недостаточная приверженность их лечению. Так, по данным N.T. Gunaratnam [16], только 27% больных с ГЭРБ принимают ИПП правильно (за 30–60 мин до еды) и только 9,7% соблюдают оптимальный режим их использования (до первого приема пищи). Говоря о низкой приверженности лечению, необходимо констатировать, что в первый месяц рекомендации врача соблюдают 55% из всех больных, но в последующие месяцы их число уменьшается до 30% [17]. В связи с этим нужно отметить преимущества препарата Эманера® в виде капсул. Удобство их применения состоит в том, что капсулы легче проглатывать (66% пациентов отдают предпочтение капсулам) [18], а также их легче применять, если у больного затруднено глотание (например, у пациентов со стриктурой пищевода). В этом случае капсулу можно легко раскрыть, высыпать ее содержимое в половину стакана негазированной воды и выпить [19].

Известно, что у пациентов с ГЭРБ симптомы могут возникать не только в дневное, но и в ночное время, что приводит к значительному снижению качества жизни. Говорить о ночных симптомах правомерно при возникновении их в течение одной ночи в неделю и чаще у пациентов, у которых проявления заболевания наблюдаются только

ночью, или в течение 2 ночей и чаще у больных, у которых они отмечаются и в дневное, и в ночное время [20]. Ночные рефлюксы более «агрессивны» по сравнению с дневными, что обусловлено физиологическим снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера, выраженным уменьшением частоты глотательных движений и секреции слюны, снижением клиренса пищевода в этот период суток [21, 22]. Негативное действие ночных рефлюксов выражается в значительном повышении риска развития аденокарциномы пищевода. Так, у пациентов, у которых отмечаются ночные симптомы ГЭРБ в течение более 5 лет, риск развития аденокарциномы возрастает в 10 раз [23].

Часто пациенты, у которых возникают ночные рефлюксы, предъявляют жалобы на нарушения сна, поэтому при выборе ИПП предпочтение следует отдать препарату, способному устранить ночные симптомы и тем самым улучшить качество сна. Способность эзомепразола уменьшать выраженность ассоциированных с рефлюксами нарушений сна была проанализирована в двух рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [24]. Согласно их результатам, через 2 нед исчезновение расстройств сна (проблемы с засыпанием, раннее пробуждение, низкое общее качество сна) было отмечено у 50,5% пациентов, получавших 20 мг эзомепразола, в то время как в группе плацебо — только у 19,9% больных. Среднее время до исчезновения расстройств сна составило 1 день на фоне приема эзомепразола. Важно отметить, что применение эзомепразола приводило к исчезновению ночных симптомов ГЭРБ у значительно большего числа пациентов, чем в контрольной группе (различие 27%; $p < 0,0001$).

Также заслуживают внимания результаты японского исследования, включавшего больных ГЭРБ, у которых наблюдались расстройства сна [25]. Пациентам назначали эзомепразол в дозе 20 мг и оценивали параметры сна с помощью опросника и актиграфа (наручное устройство, позволяющее регистрировать эпизоды движений или их отсутствия во время сна). Через 2 нед терапии были отмечены достоверное увеличение продолжительности сна, уменьшение латентного периода сна (интервал между выключением света и моментом засыпания) и улучшение показателей качества жизни.

У многих пациентов с ГЭРБ после отмены антисекреторных препаратов возникает рецидив

заболевания, в связи с чем нужно решить вопрос о необходимости проведения поддерживающей терапии [26–28]. В недавно опубликованном клиническом исследовании, включавшем пациентов с НЭРБ, проведена сравнительная оценка эффективности постоянной поддерживающей терапии эзомепразолом в дозе 20 мг и терапии по требованию в течение 6 мес. Анализ показал, что 82,1% больных, получавших терапию по требованию, и 86,2% пациентов, которым проводили постоянную поддерживающую терапию эзомепразолом в дозе 20 мг, были удовлетворены лечением (различия не достигли статистической достоверности) [29]. При этом ни у одного пациента, получавшего постоянную поддерживающую терапию в течение 6 мес, не развился рефлюкс-эзофагит, что свидетельствует о долгосрочной эффективности эзомепразола.

Исследованию эзомепразола в качестве препарата для поддерживающей терапии было посвящено еще одно исследование с 5-летним периодом наблюдения, в которое были включены пациенты с хроническими симптомами ГЭРБ, изначально участвовавшие в исследовании LOTUS. Согласно результатам наблюдения, поддерживающая терапия эзомепразолом в дозе 20 мг обеспечивала эффективный контроль за симптомами заболевания с очень низкой частотой побочных эффектов [30].

Заключение

ГЭРБ — одно из самых распространенных хронических заболеваний. Краеугольным камнем лечения ГЭРБ являются ИПП, способствующие уменьшению выраженности симптомов заболевания (как пищеводных, так и внепищеводных) и заживлению слизистой оболочки пищевода, а также предотвращающие развитие рецидивов и осложнений рефлюкс-эзофагита.

Одним из эффективных и безопасных антисекреторных препаратов является эзомепразол, в частности его генерик Эманера®. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства Эманеры® определяют его способность быстрее других ИПП купировать изжогу и обеспечивать более высокую частоту заживления эрозий, чем омепразол. Помимо этого, эзомепразол (Эманера®) дает более выраженный антисекреторный эффект, чем омепразол, в результате чего повышается приверженность пациентов лечению.

Прозрачность. Обзор литературы подготовлен при поддержке Компании КРКА.

Disclosure. The review of literature was set up with support of the KRKA pharmaceutical company.

Список литературы / References

1. *El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J.* Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63:871-80.
2. *Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016; 29(2):159-65.
3. *Курилович С.А., Чекалина Е.А., Белковец А.В., Щербаклова Л.В.* Дозозависимая антисекреторная активность эзомепразола: результаты длительного мониторинга внутрижелудочного pH. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(3):33-40. [*Kurilovich S.A., Chekalina E.A., Belkovets A.V., Scherbakova L.V.* Dose-dependent antisecretory activity of esomeprazole: results of long-term monitoring of intragastric pH. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(3):33-40].
4. *Olbe L., Carlsson E., Lindberg P.* A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Dis* 2003; 2:132-9.
5. *Kahrilas P.J., Falk G.W., Johnson D.A.* et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(10):1249-58.
6. *Lind T., Kyleback A., Rydberg L.* et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 861-7.
7. *Chao-Hung K., Chien-Yu Lu., Hsiang-Yao Shih, Chung-Jung L.* et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43): 16029-36.
8. *Rodrigues A.D., Rushmore T.H.* Cytochrome P450 pharmacogenetics in drug development: In vitro studies and clinical consequences. *Curr Drug Metab* 2002; 3:289-309.
9. *Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J.* et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 656-65.
10. *Teng M., Khoo A.L., Zhao Y.J.* et al. Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40(4):368-75.
11. *Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E.* et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3):575-83.
12. European Patent Office (EPO). Munich. <http://www.epo.org> 06.11.2013.
13. *Röhss K., Lind T., Wilder-Smith C.* Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with GOR symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(8):531-9.
14. *Евсютина Ю.В., Трухманов А.С.* Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *Рос мед журн* 2015; 28:1682-3. [*Yeusytina Yu.V., Trukhmanov A.S.* Management algorithm of refractory GERD. *Ros med zhurn* 2015; 28:1682-3].
15. *Takeshima F., Hashiguchi K., Onitsuka Y.* Clinical Characteristics of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Refractory to Proton Pump Inhibitors and the Effects of Switching to 20 mg Esomeprazole on Reflux Symptoms and Quality of Life. *Med Sci Monit* 2015; 21:4111-21.
16. *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; 23:1473-7.
17. *Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M.* Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-oesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(39):6529-35.
18. *Overgaard A.B., Højsted J., Hansen R.* et al. Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. *Pharm World Sci* 2001; 23(5):185-8.
19. Инструкция по применению лекарственного препарата Эманера®. [Application instruction leaflet of Emanera®].
20. *Dean B.V., Aguilar D., Johnson, 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; 27:327-37.
21. *Fornari F., Blondeau K., Mertens V., Tack J., Sifrim D.* Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:148-59.
22. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л.* Нарушения пищевого клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 2:14-21. [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L.* Esophageal clearance disorders at gastroesophageal reflux disease and options of their treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 2:14-21].
23. *Lagergren J., Bergström R., Lindgren A.* et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
24. *Johnson D.A., Le Moigne A., Hugo V., Nagy P.* Rapid resolution of sleep disturbances related to frequent reflux: effect of esomeprazole 20 mg in two randomized, double-blind, controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(2):243-50.
25. *Hiramoto K., Fujiwara Y., Ochi M.* et al. Effects of esomeprazole on sleep in patients with gastroesophageal reflux disease as assessed on actigraphy. *Intern Med* 2015; 54(6):559-65.
26. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей. М.; 2010. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S.* et al. Diagnosis and treatment of a gastroesophageal reflux disease: manual for physicians. М.; 2010].
27. *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(4):1-9. [*Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A.* New aspects of gastroesophageal reflux disease treatment guidelines. *Gastroenterol gepatol* 2013; 1(4):1-9.]
28. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б.* и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. М.; 2014. 23 с. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B.* et al. Gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines. М.; 2014. 23 p.].
29. *Bayerdörffer E., Bigard M.A., Weiss W.* Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2016; 16:48.
30. *Lundell L., Hatlebakk J., Galmiche J.P.* et al. Long-term effect on symptoms and quality of life of maintenance therapy with esomeprazole 20 mg daily: a post hoc analysis of the LOTUS trial. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(1):65-73.