

УДК [616.36-008.17-031:611.329]-08

Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.А. Шептулин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Modern options and prospects of treatment of resistant forms of gastroesophageal reflux disease

A.A. Sheptulin

Цель обзора. Обсудить факторы, способствующие формированию резистентности при лечении *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), и возможные способы ее преодоления.

Основные положения. Показано, что причины формирования резистентных форм ГЭРБ многообразны и связаны как с субъективными факторами (недостаточная приверженность больных к лечению), так и с объективными («ночные кислотные прорывы», эпизоды некислотного рефлюкса и др.). Возможности лечения резистентных форм ГЭРБ включают в себя повышение доз *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), применение в необходимых случаях парентеральных способов их введения, комбинацию с H₂-блокаторами. Дальнейшие перспективы улучшения результатов применения кислотосупрессивных препаратов связаны с созданием новых поколений ИПП.

Заключение. Резистентные формы ГЭРБ нередко встречаются в клинической практике. В настоящее время существуют различные возможности повышения эффективности их лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кислотосупрессивная терапия.

The aim of review. To discuss the factors promoting resistance of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) to treatment and possible ways to overcome this phenomenon.

Original positions. It was demonstrated, that the causes of resistant forms of GERD are diverse and connected related both to subjective factors (poor patient compliance) and to objective factors («night acid breakthrough», episodes of non-acid reflux, etc.). Potentials of treatment of resistant forms of GERD include increase of *proton pump inhibitors* (PPI) dose, application of par-enteral forms of PPI if necessary and combination to H₂-blockers. Further prospects of improvement of acid-suppressive agents action are related to development of new generations of PPIs.

Conclusion. Resistant forms of GERD are quite frequent in clinical practice. Now there are various options to increase treatment efficacy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, acid-suppressive therapy.

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава». Контактная информация для переписки: argalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава».

В предлагаемой статье будут рассмотрены три вопроса:

1. Каковы причины формирования резистентных форм *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ)?

2. Какова современная терапевтическая тактика при резистентных формах ГЭРБ?

3. Каковы в настоящее время перспективы создания новых, более эффективных кислотосупрессивных препаратов?

После установления зависимости заживления гастродуоденальных язв и эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ от продолжительности повышения внутрижелудочного и внутрипищеводного pH в течение суток (соответственно правило Бурже и правило Белла) и обнаружения способности *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) поддерживать необходимую длительность повышения pH в желудке (>3) при *язвенной болезни* (ЯБ) [8] и в пищеводе (>4) при ГЭРБ [6] создалось впечатление, что все проблемы, связанные с лечением упомянутых кислотозависимых заболеваний, успешно решены. Были определены требуемая продолжительность лечения и дозы ИПП, обеспечивающие получение клинического эффекта и достижение эндоскопически подтверждаемого заживления дефектов слизистой оболочки при ЯБ и эрозивных формах ГЭРБ.

Однако накопленный в последние годы клинический опыт свидетельствовал о поспешности столь оптимистических выводов. Отмечено, что общая частота случаев клинической неэффективности лечения больных ГЭРБ составляет 10–40% [1], причем у 7–23% пациентов изжога сохраняется даже при приеме ИПП 2 раза в сутки [15, 21]. В какой-то мере неожиданным оказался тот факт, что при неэрозивных формах ГЭРБ частота случаев неэффективности ИПП была выше, чем при эрозивных, хотя всегда полагали, что неэрозивные формы болезни по сравнению с эрозивными требуют более низких доз ИПП и меньшей продолжительности лечения [22, 26]. Все это дало основание известному гастроэнтерологу Г. Титгату (G. Tytgat) назвать прогресс в изучении ГЭРБ «неполным и маловыразительным» (incomplete and tedious) и заключить, что «волна первоначального энтузиазма, связанная с результатами применения ИПП при лечении ГЭРБ после появления ряда отрезвляющих публикаций несколько стихла» [35].

Каковы же причины неэффективности кислотосупрессивной терапии (в первую очередь, применения ИПП) при ЯБ и ГЭРБ? Если факторы, препятствующие заживлению гастродуоденальных язв на фоне приема ИПП (инфекция *H. pylori*, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, симптоматический характер язв, в частности скрыто протекающий синдром

Золлингера–Эллисона), были идентифицированы уже достаточно давно, то многообразные факторы резистентности ГЭРБ к терапии ИПП были установлены лишь в последние годы.

Прежде всего важную роль, как оказалось, играет **недостаточная приверженность больных лечению**. Было, например, обнаружено, что в тех случаях, когда больным ГЭРБ рекомендовался ежедневный прием ИПП, в 37% случаев они принимали их менее 12 дней в месяц [3]. Кроме того, выяснилось, что только 27% больных ГЭРБ принимают ИПП правильно (т. е. за 30–60 мин до еды) и только 9,7% пациентов принимают препараты в оптимальное время суток (за 30–60 мин до первого приема пищи) [29]. Опрос более 1000 врачей общей практики в США показал, что лишь 36% из них дают больным рекомендации, касающиеся правильного приема ИПП [11].

Очень часто остается без внимания вопрос о **стоимости лечения**, особенно учитывая тот факт, что ИПП представляют собой достаточно дорогостоящие препараты. По данным проведенного фармакоэкономического исследования, приемлемой для пациентов с ГЭРБ суммой (т. е. той, которую они готовы платить) является 182 \$ в месяц (при условии отсутствия побочных эффектов). Бесспорно, указанный фактор следует учитывать при назначении конкретного лекарственного средства, иначе это приведет к снижению приверженности больных лечению и, как следствие, к снижению его эффективности [23].

Тем не менее существуют и объективные причины неэффективности ИПП при ГЭРБ. К ним, в первую очередь, следует отнести так называемые «**ночные кислотные прорывы**» (nocturnal gastric acid breakthrough). Этим термином обозначают периоды снижения pH в пищеводе <4 в ночное время продолжительностью более 1 ч. Ночные кислотные прорывы сохраняются у 10% больных ГЭРБ, получающих различные ИПП, в том числе при их приеме 2 раза в сутки [15, 27].

Как известно, метаболизм многих ИПП (омепразола, лансопразола и пантопразола) осуществляется с помощью изофермента 2C19 системы цитохрома P450. Генетический полиморфизм этого фермента определяет **способность метаболизировать ИПП** быстро или медленно. Как было установлено, при приеме указанных выше препаратов выраженность антисекреторного эффекта у быстрых метаболизаторов оказывается в 5 раз ниже, чем у медленных [12].

Резистентность к лечению у больных ГЭРБ может быть связана с **наличием нежелудочных рефлюксов**, при которых изжога возникает в результате действия на слизистую оболочку пищевода желчи и панкреатических ферментов, а также с растяжением стенки пищевода в результате рефлюкса. Применение ИПП в таких

случаях оказывается недостаточно эффективным. Классическим примером некислотного дуодено-эзофагеального рефлюкса может служить рефлюкс-эзофагит, возникающий после операции гастрэктомии. В выявлении некислотных рефлюксов помогает комбинированное применение суточного мониторинга рН в пищеводе и внутрипросветной многоканальной импедансометрии [4, 9, 19]. Показано, что некислотные рефлюксы являются причиной неэффективности терапии у 7–23% больных ГЭРБ, у которых на фоне приема ИПП 2 раза в день сохраняется изжога [21, 37]. Помимо обнаружения некислотных рефлюксов при этом удается диагностировать и так называемую функциональную изжогу – состояние, при котором характерные для ГЭРБ жалобы вообще не связаны с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса [33].

Какие же возможности повышения эффективности антисекреторной терапии при ГЭРБ существуют в настоящее время?

К ним прежде всего относится **повышение суточной дозы ИПП** за счет перевода больного с одноразового на двухразовый суточный прием препаратов. Такой режим позволяет снизить частоту резистентных форм ГЭРБ с 10–40 до 5–15% [33].

В случаях неэффективности кислотосупрессивной терапии при применении ИПП первого поколения (омепразола, лансопразола, пантопразола), характеризующихся медленным началом действия и недостаточной выраженностью эффекта, целесообразно перейти на **ИПП последующих поколений** (эзомепразол, рабепразол), обладающих более выраженной антисекреторной активностью [34].

Еще одной возможностью является использование **внутривенного способа введения ИПП**. Сегодня внутривенные формы зарегистрированы у четырех препаратов – омепразола, лансопразола, пантопразола и эзомепразола, причем в США Комитетом по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания (Food and drug administration – FDA) разрешены для применения лишь два из них – пантопразол и эзомепразол. Преимуществами внутривенных форм ИПП по сравнению с пероральными являются более быстрое достижение антисекреторного эффекта и более высокая концентрация препарата в крови [2]. При этом антисекреторный эффект эзомепразола после внутривенного введения развивается быстрее и оказывается более выраженным, чем после внутривенного введения пантопразола [13, 36].

В настоящее время помимо применения при язвенных кровотечениях FDA официально разрешено назначение внутривенных форм пантопразола и эзомепразола в качестве короткого (7–10 дней) курса терапии эрозивных форм ГЭРБ в

тех случаях, когда пероральный прием ИПП оказывается невозможным (например, у больных с рвотой), а также при синдроме Золлингера–Эллисона [24]. При этом эзомепразол в дозе 20 или 40 мг вводится внутривенно в виде инъекции (в течение 3 мин) или капельно (в течение 30 мин). Изучается возможность применения внутривенных форм ИПП для профилактики стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, находящихся в критическом состоянии.

Антисекреторное действие ИПП можно усилить при их **комбинации с H₂-блокаторами**. Как известно, после подтверждения более высокой кислотосупрессивной активности ИПП по сравнению с H₂-блокаторами в многочисленных контролируемых исследованиях 90-х годов прошлого века получил распространение лозунг: «Время H₂-блокаторов проходит, но еще не прошло». Казалось, что еще чуть-чуть и эти препараты канут в лету забвения. Однако прошли годы и выяснилось, что H₂-блокаторы не только не исчезли из арсенала врача, но и в определенной мере укрепили свои позиции.

В последние годы были созданы два новых поколения H₂-блокаторов, и если эбротидин, несмотря на его выраженное антисекреторное и цитопротективное действие, не вошел в клиническую практику из-за гепатотоксического эффекта, то синтезированный в Японии лафутидин по скорости развития антисекреторного действия и эффективности в схемах эрадикационной терапии оказался сопоставимым с ИПП [16, 17].

Сегодня схема двухразового суточного приема ИПП в сочетании с вечерним приемом H₂-блокаторов признана наиболее эффективной комбинацией в лечении резистентных форм ГЭРБ с эпизодами ночных «кислотных прорывов» [25, 30, 33]. Лучшим подтверждением того, что слухи о «смерти» H₂-блокаторов оказались преждевременными, является то, что в Швеции недавно синтезирован препарат ОХ17, содержащий комбинацию 20 мг омепразола и 10 мг фамотидина, который оказывал более выраженный и более продолжительный антисекреторный эффект, чем омепразол, применяемый в виде монотерапии [18].

Безусловно, с учетом значения повышения числа эпизодов спонтанного расслабления **нижнего пищеводного сфинктера** (НПС) в развитии ГЭРБ патогенетически обоснованным является применение при лечении резистентных форм заболевания помимо ИПП **прокинетиков** в режиме «add-on medication» («добавочной терапии») [31]. К сожалению, в современном арсенале лекарственных средств пока нет эффективных и безопасных прокинетических препаратов, которые удовлетворяли бы необходимым требованиям. Часто упоминаемый на протяжении последних 10 лет баклофен (агонист рецепторов гамма-ами-

нооксималяной кислоты [GABA(B)-рецепторов]), способный повышать тонус НПС, так и не вошел в широкую клиническую практику из-за серьезных побочных эффектов. Клинические испытания проходит новый агонист GABA(B)-рецепторов AZD3355, который при применении в дозе 65 мг 2 раза в день в течение 4 нед в дополнение к ИПП приводил к уменьшению общего числа эпизодов рефлюкса и увеличению показателей внутрипищеводного рН [7].

На повышение эффективности антисекреторной терапии направлена разработка **новых лекарственных форм ИПП**. Речь идет о создании многослойной таблетки, обеспечивающей последовательное («порционное») освобождение лекарственного препарата с интервалом в 30 мин и проходящей в настоящее время клинические испытания, применении ИПП в виде микросфер (Micropump), также обеспечивающем последовательное всасывание препарата в тонкой кишке и длительное сохранение его необходимой концентрации в крови [32], о создании ИПП с быстрым освобождением (пока такая форма есть только у омепразола). Препарат зарегистрирован в США под названием зегерид (zegerid) и представляет собой комбинацию порошка омепразола и бикарбоната натрия (растворяется в воде либо применяется в форме жевательных таблеток). Антисекреторный эффект омепразола с быстрым освобождением достигается быстрее, чем при применении стандартной формы ИПП, чему способствует более быстрое повышение интрагастрального рН за счет нейтрализующей способности бикарбоната натрия, что предохраняет незащищенный омепразол от разрушения соляной кислотой. В результате ускоряется абсорбция омепразола, повышается его биодоступность и достигается более выраженное кислотосупрессивное действие [14, 15]. Было показано, что применение омепразола с быстрым освобождением в дозе 40 мг вечером более эффективно контролирует ночные кислотные прорывы по сравнению с приемом стандартной формы омепразола в дозе 20 мг 2 раза в день [10].

Продолжается **разработка новых поколений ИПП**. К ним, в частности, относится илапразол, применяющийся в Южной Корее и проходящий II фазу клинических исследований в США. Период полураспада составляет 3,6 ч. Препарат оказывает более выраженное антисекреторное действие и более эффективен в лечении ГЭРБ по сравнению с омепразолом [28]. Недостатком сле-

дует считать ингибирующее влияние на систему цитохрома P450, что может приводить, например, к увеличению продолжительности действия барбитуратов.

Тенатопралол имеет намного более длительный период полураспада по сравнению с другими ИПП (7,6 ч), что обеспечивает более продолжительное антисекреторное действие. Однако для оценки его эффективности требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований [15].

Новой группой антисекреторных препаратов являются конкурентные по отношению к K^+ ингибиторы секреции соляной кислоты (potassium-competitiv acid blockers – P-CAB). P-CAB действуют на K^+ -связывающий регион H^+ , K^+ -АТФазы. Известно, что для своего функционирования фермент H^+ , K^+ -АТФаза предполагает обмен внутриклеточных ионов H^+ на внеклеточные ионы K^+ , который регулируется K^+ -каналами. Агенты, конкурирующие с K^+ за соответствующий регион H^+ , K^+ -АТФазы, блокируют таким образом активность этого фермента.

В отличие от ИПП P-CAB не требуют перехода в активную форму, реагируют не ковалентно с ферментом H^+ , K^+ -АТФазы, а конкурентно с K^+ -связывающим участком H^+ , K^+ -АТФазы. Полный эффект P-CAB отмечается не после повторного применения ИПП, а уже после первого приема. Отдельные представители этого класса препаратов – сорапразан и ревапразан – находятся на стадии клинических исследований.

К антисекреторным препаратам относятся и **антагонисты гастриновых рецепторов**. Учитывая структурное сходство с рецепторами холецистокинина, их часто обозначают еще как антагонисты $ССК_2$ -рецепторов. Наиболее известный препарат этой группы итриглумид также проходит клинические испытания [5, 20].

Таким образом, как показывают клинические наблюдения, причины неэффективности кислотосупрессивной терапии могут быть многообразными. Их выявление и по возможности устранение за счет повышения приверженности больных лечению, увеличения дозы ИПП, применения в необходимых случаях внутривенного способа введения, комбинации с H_2 -блокаторами позволят повысить эффективность лечения. Важным шагом вперед в этом направлении будет, несомненно, создание новых поколений антисекреторных препаратов.

Список литературы

1. Baldi F. PPI non responsive heartburn // 15. United European Gastroenterology Week. Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme. – Paris, 2007. – P. 143–148.
2. Bardon M., Martin J., Barkun A. Intravenous proton pump inhibitors: an evidence-based review of their use in gastrointestinal disorders // Drug. – 2009. – Vol. 69. – P. 436–448.

3. *Barrison A.F., Jarbe L.A., Weinberg M.D.* et al. Patterns of proton pump inhibitors in clinical practice // *Am. J. Med.* – 2001. – Vol. 111. – P. 469–473.
4. *Becker V., Bajbouj M., Waller C.* et al. Intraluminal-impedance guided therapy for PPI-resistant gastroesophageal reflux – A follow-up study // *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (suppl. 3). – P. 208.
5. *Beglinger C., Degen L., Schroll S.* et al. Oral itriglumid, a specific CCK2/gastrin receptor antagonist, inhibits gastrin stimulated gastric acid secretion in humans // *Gut.* – 2005. – Vol. 54 (suppl. 7). – P. 36.
6. *Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W.* et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease // *Digestion.* – 1992. – Vol. 51 (suppl. 1). – P. 59–67.
7. *Boeckstaens G.E., Denison H., Ruth M.* Effect of AZD3355, a novel GABA(B) agonist, on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with GERD with symptoms despite proton pump inhibitor treatment // *Gut.* – 2009. – Vol. 58 (suppl. 2). – P. 6.
8. *Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H.* Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99. – P. 345–351.
9. *Casini V., Pace F., Pallotta S.* et al. Usefulness of pH-impedance monitoring (pH-Mii) in a tertiary referral centre // *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (suppl. 3). – P. 208.
10. *Castell D.* Review on immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 6. – P. 2501–2510.
11. *Chey W.D., Inadomi J.M., Booher A.M.* et al. Primary-care physician's perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1237–1242.
12. *Furuta T., Shirai N., Watanabe F.* et al. Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72. – P. 453–460.
13. *Hartmann D., Eickhoff A., Damian U.* et al. Effect of intravenous application of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in healthy adults // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 133–137.
14. *Howden C.W.* Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy – potential advantages // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. (suppl. 3). – P. 25–30.
15. *Hunt R.H., Yuan Y., Yaghoobi M.* GERD: new strategies and new failures // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 72–77.
16. *Inamori M., Togawa J., Iwasaki T.* et al. Early effects of lafutidine or rabeprazole on intragastric acidity: which drug is more suitable for on demand use // *J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 453–458.
17. *Isomoto H., Inoue M., Furu H.* et al. Lafutidine, a novel histamine H₂-receptor antagonist vs lansoprazole in combination with amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* // *Helicobacter.* – 2003. – Vol. 8. – P. 111–119.
18. *Jonson C., Sjoberg F., Fandrix L.* et al. A novel formulation containing omeprazole and famotidine (OX17), provides a prompt and long-lasting control on GERD patients // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. 2). – P. 321.
19. *Lenglinger J., Eisler M., Ringhofer C.* et al. Diagnostic yield of oesophageal impedance- and pH-monitoring in patients with typical symptoms of gastroesophageal reflux disease of therapy // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. (suppl. 3). – P. 210.
20. *Macovec F., Revel L., Letari O.* Characterization of antisecretory and antiulcer activity of CR-2945, a new potent and selective gastrin/CCK(B) receptor antagonist // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 369. – P. 81–90.
21. *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.
22. *Malfertheiner P., Mönkemüller K., Wex T.* GERD: endoscopic assessment: a reconciliation with symptoms // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 193–197.
23. *Moayyedi P.* Who pays the piper? // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 97–101.
24. *Nissen W.S., Olsen K.M.* Selection of proton pump inhibitors for formulary inclusion // *Dis. Manage. Health Outcome.* – 2007. – Vol. 15. – P. 289–298.
25. *Orr W.C., Harnish M.J.* 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. – Vol. 17. – P. 1553–1558.
26. *Pace F., Riegler G., de Leone A.* «True» non erosive reflux disease (NERD) is characterized by a lower response to proton pump inhibitors (PPIs) compared to erosive reflux disease (ERD) // *Gut.* – 2009. – Vol. 58 (suppl. 2). – P. 282.
27. *Peres de la Serna J., Ruiz de Leon A., Sevilla-Mantilla C.* et al. Acid breakthrough in GERD patients under proton pump inhibitors (PPI) treatment in a daily practice // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. (suppl. 3). – P. 217.
28. *Periclou A.P., Goldwater R., Lee S.M.* et al. A comparative pharmacodynamic study of IY-81149 versus omeprazole in patients with gastroesophageal reflux disease // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 68. – P. 304–311.
29. *Pezanoski J., Guanaratnam N., Cowen M.* Correct and incorrect dosing of proton pump inhibitors and its impact on GERD symptoms // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124 (suppl.). – P. 128.
30. *Rackoff A., Agrawal A., Hila A.* et al. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy // *Dis. Esophagus.* – 2005. – Vol. 18. – P. 370–373.
31. *Tack J.* Medical treatment: optimizing the old and introducing the new // 17. United European Gastroenterology Week. Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme. – London, 2009. – P. 175–178.
32. *Tonini M., de Giorgio R., de Ponti F.* Novel therapeutic strategies in acid-related disorders // *Expert Opin. Ther. Patents.* – 2003. – Vol. 13. – P. 639–649.
33. *Tutuian R., Katz P.O., Castell D.O.* Nocturnal acid breakthrough, drugs and bugs // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 441–463.
34. *Tytgat G.N.* Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 13. (suppl.). – P. 29–33.
35. *Tytgat G.N.J.* Gastroesophageal reflux disease: reflection ANO 2006 // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 222–225.
36. *Wilder-Smith C.H., Röhss K., Bondarov P.* et al. Esomeprazole 40 mg provides faster and more effective intragastric acid control than pantoprazole 40 mg i.v.: results of a randomized study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 1099–1104.
37. *Zerbib F., Roman S., Ropert A.* et al. Oesophageal 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.