



Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Б.Д. Старостин

СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 38», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: осветить современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в соответствии с требованиями медицины, основанной на доказательствах, а также спорные вопросы в ведении пациентов с ГЭРБ.

Основные положения. Снижение массы тела за счет уменьшения калорийности пищевого рациона, правильного распределения его в течение дня, достаточной физической нагрузки должно быть основополагающей рекомендацией немедикаментозного лечения ГЭРБ. ИПП применяют как основной класс лекарственных препаратов при рефлюкс-эзофагите и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), а также при определенных особенностях течения заболевания (например, наличие ночной симптоматики) и при экстраэзофагеальных проявлениях. Эффективность ИПП может зависеть от генетического полиморфизма цитохрома CYP2C19. Для рабепразола характерен преимущественно неферментный путь метаболизма, за счет чего он обладает более стабильным профилем фармакокинетики, в меньшей степени зависящим от полиморфизма CYP2C19. Длительность инициального и поддерживающего курса ИПП определяется формой ГЭРБ. Длительная поддерживающая терапия ИПП показана при эрозивном эзофагите, при наличии пищевода Барретта эта мера рассматривается с позиции канцеропревенции.

Заключение. Ключевым средством медикаментозного лечения ГЭРБ служат ИПП. Выбор ИПП осуществляется на основании факторов, которые определяют эффективность и безопасность препаратов данной группы: скорость наступления кислотосупрессивного эффекта, сила кислотосупрессивного эффекта, время наступления клинической ремиссии при ГЭРБ, зависимость от генетического полиморфизма CYP2C19, отсутствие значимого взаимодействия с другими препаратами, наличие плеiotропных эффектов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, ингибитор протонной помпы

Конфликт интересов: обзор подготовлен при поддержке компании «Янссен-Силаг».

Для цитирования: Старостин Б.Д. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-7-16>

Contemporary Approaches to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

Boris D. Starostin

City Polyclinic No. 38, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to describe existing approaches to the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) in accordance with the requirements of evidence-based medicine, as well as to discuss controversial issues in the management of GERD patients.

Key findings. Nonmedical GERD treatment should be based on the reduction of body weight by decreasing the calorie intake and its proper distribution throughout the day, as well as by increasing the level of physical activity. Proton-pump inhibitors (PPIs) are used as the main class of drugs for reflux esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD), as well as in cases when the disease is characterized by certain specific features (e.g., the presence of night symptoms) and extraesophageal manifestations. The efficacy of PPI treatment may depend on the genetic polymorphism of the CYP2C19 cytochrome. Rabeprazole is characterized by a predominantly non-enzymatic pathway, providing a more stable pharmacokinetics profile, which is less dependent on the CYP2C19 polymorphism. The duration of the initial and maintenance PPI course is determined by the GERD form. Long-term PPI maintenance therapy is indicated for erosive esophagitis. In the presence of Barrett's esophagus, this measure is considered from the standpoint of cancer prevention.

Conclusion. The use of PPIs is considered to be the key approach in the drug treatment of GERD. The choice of a PPI is based on factors that determine the efficacy and safety of such drugs, namely the rate of the onset of acid suppressive effects, the intensity of acid suppressive effects, the time of the onset of GERD clinical remission, the

dependence on the CYP2C19 genetic polymorphism, the absence of significant interaction with other drugs, as well as the presence of pleiotropic effects.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, proton pump inhibitor

Conflict of interest: a review is prepared with the support of Janssen-Cilag.

For citation: Starostin B.D. Contemporary Approaches to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-7-16>

Актуальность ГЭРБ объясняется распространенностью данного заболевания, существенным снижением качества жизни и работоспособности, что приводит к значимым материальным потерям, а также существенным ростом осложнений данного заболевания, особенно пищевода Барретта, который признан предраковым заболеванием по отношению к аденокарциноме пищевода.

Целью написания данного обзора является освещение современных подходов к лечению ГЭРБ в соответствии с требованиями медицины, основанной на доказательствах, а также спорных вопросов в ведении пациентов с ГЭРБ.

В основе лечения любого пациента с ГЭРБ лежит комплексный подход — сочетание немедикаментозного и медикаментозного методов, эффективных с точки зрения медицины, основанной на доказательствах.

Немедикаментозная терапия

Обоснованные рекомендации по изменению образа жизни рассматриваются как первоочередные в назначении пациентам с ГЭРБ. Подъем головного конца кровати или сон в положении на левом боку целесообразен лишь у пациентов с симптомами ГЭРБ, появляющимися в горизонтальном положении. Следует отметить, что для пациентов с ГЭРБ созданы специальные матрасы наклонного типа. Такая рекомендация согласуется с позицией Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), Азиатско-Тихоокеанским консенсусом по лечению ГЭРБ от 2009 года (положение 28), Американской коллегии гастроэнтерологии (ACG) [1–4]. Следует исключить продукты или блюда, провоцирующие ГЭРБ (триггеры), если пациент сообщает о таких продуктах, а также ограничить соль и применять достаточное количество пищевых волокон. Важна адекватная физическая активность в соответствии с рекомендациями ВОЗ — регулярные физические упражнения умеренной интенсивности, продолжительностью не менее 30 минут в большинство дней недели. Рекомендации по физической активности могут быть персонализированы в зависимости от возраста пациента, профессиональной занятости и интенсивности труда. У всех пациентов с ГЭРБ следует добиваться, чтобы последний прием пищи был не менее чем за 3 часа до сна.

Прекращение курения, злоупотребления алкоголем может положительно сказываться на течении ГЭРБ. По данным исследования HUNT, проведенного в Норвегии с 1995–1997 по 2006–2009 год, прекращение курения было связано с улучшением симптомов ГЭРБ у пациентов, имеющих нормальный индекс массы тела (ИМТ) и использующих антирефлюксный препарат чаще 1 раза в неделю, а отсутствие эффекта от прекращения курения наблюдало у пациентов с симптомами ГЭРБ и повышенным ИМТ или использующих антирефлюксный препарат менее 1 раза в неделю [5].

Доказано стихание симптомов ГЭРБ или их полное устранение при снижении массы тела или уменьшении индекса массы тела [6–8]. Снижение массы тела за счет уменьшения калорийности пищевого рациона, правильного распределения его в течение дня, достаточной физической нагрузки должно быть основополагающей рекомендацией немедикаментозного лечения и согласуется с ведущими документами по лечению ГЭРБ [1–4].

Другим методом немедикаментозной терапии пациентов с ГЭРБ является укрепление барьерной функции гастроэзофагеального соединения (ГЭС) за счет проведения специальных физических упражнений. Таким вариантом лечения является тренировка мышц, участвующих в дыхании, что приводит к укреплению ножек диафрагмы, являющихся компонентом ГЭС. Итогом такой тренировки служит улучшение моторики, повышение тонуса, уменьшение частоты и общей продолжительности преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [9, 10]. Проспективное рандомизированное исследование выявило положительное влияние абдоминальных дыхательных упражнений при ГЭРБ, что сопровождалось статистически значимым снижением времени с $\text{pH} < 4$ и улучшением качества жизни. При дальнейшем наблюдении через 9 месяцев пациенты, продолжавшие дыхательные упражнения, существенно снизили прием ИПП [11]. Сообщается также о положительном влиянии йоги на фоне кислотосупрессивной терапии, что приводило к стиханию симптомов у изначально рефрактерных к лечению ИПП пациентов с ГЭРБ [12].

К другим немедикаментозным альтернативным подходам лечения ГЭРБ следует отнести акупунктуру и гипнотерапию [13, 14].

Тщательным образом следует изучить медикаментозный анамнез пациента и исключить препара-

ты, способствующие возникновению ГЭРБ, например за счет влияния на тонус НПС.

Этиопатогенетический принцип медикаментозной терапии ГЭРБ

Нейтрализация факторов, повреждающих слизистую пищевода, ингибирование образования кислоты на различных этапах ее продукции оказывают лечебный эффект у пациентов с ГЭРБ, таким образом данные факторы могут быть терапевтической мишенью в процессе лечения. Другими мишенями служат нарушенная барьерная функция гастроэзофагеального соединения (уменьшение частоты и продолжительности проходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС), повышение тонуса НПС) или защита слизистой оболочки пищевода (улучшение клиренса, восстановление эпителия пищевода, улучшение моторно-эвакуаторной функции желудка), снижение ее чувствительности к различным раздражителям и повышение порога восприятия, изменение микрофлоры пищевода (см. табл. 1).

Нейтрализация агрессивных факторов рефлюктата

Безусловно, основным и самым эффективным на сегодняшний день является лечение, направленное на нейтрализацию соляной кислоты. Наиболее эффективными лекарственными препаратами в лечении пациентов с ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). В настоящее время

различные организации и ассоциации рекомендуют следующие суточные дозы для лечения пациентов с рефлюкс-эзофагитом: ВОЗ — омепразол 20 мг, эзомепразол 30 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг; Российская гастроэнтерологическая ассоциация — рабепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, омепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг, лансопразол 30 мг, декслансопразол 60 мг; Научное общество гастроэнтерологов России — омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг и эзомепразол 20–40 мг; Канадская ассоциация гастроэнтерологов — омепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг и рабепразол 20 мг.

Выбор ИПП может быть осуществлен на основании знания факторов, которые определяют эффективность и безопасность препаратов данной группы: скорость наступления кислотосупрессивного эффекта, сила кислотосупрессивного эффекта, время наступления клинической ремиссии при кислотозависимом заболевании (например, при ГЭРБ) или показатель эрадикации при *H. pylori*-индуцированных заболеваниях, зависимость от генетического полиморфизма CYP2C19, отсутствие значимого взаимодействия с другими препаратами, наличие плеiotропных эффектов.

Прием ИПП (омепразол, лансопразол, эзомепразол, пантопразол) рекомендуется за 30–60 минут до завтрака (при таком приеме ИПП молекулы H^+ , K^+ -АТФазы (протонной помпы) будут активны именно при достижении пиковых концентраций лекарственного препарата в крови), что приводит к устойчивой ингибции кислотообразования [15, 16]. Вместе с тем показано, что фармакокинетика

Table 1. Этиопатогенетические мишени для лечения ГЭРБ

Table 1. Etiopathogenetic targets for GERD treatment

Мишень	Средство воздействия
1. Агрессивные компоненты рефлюктата	ИПП Калий-конкурентные блокаторы протонной помпы Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина Антациды, алгинаты Урсодезоксихолевая кислота
2. Нарушенная барьерная функция	Агонисты GABA-B-рецепторов Антагонист метаботропных глутаматных рецепторов 5 и холецистокинина (ХЦК) Прокинетики
3. «Кислотный карман»	ИПП ИПП + Алгинаты
4. Восстановление защитных механизмов эпителия пищевода	ИПП ИПП + антацид/алгинат ИПП + ребамипид Ребамипид Сукральфат
6. Снижение чувствительности слизистой оболочки пищевода	Антидепрессанты Антагонисты TRPV1 Акупунктура Гипнотерапия
7. Нарушение микрофлоры пищевода	Пребиотики, метапребиотики, пробиотики

и фармакодинамика оригинального рабепразола (Париет®) не зависят от приема пищи, что позволяет рассматривать этот препарат в качестве эффективного антисекреторного средства, прием которого удобен для пациентов, что повышает их приверженность лечению [17].

Метаболизируются ИПП системой цитохрома P450 при участии ферментов CYP2C19 и CYP3A4 в той или иной степени. Только для рабепразола характерен преимущественно неферментный путь метаболизма, за счет чего он обладает более стабильным профилем фармакокинетики (наименьший разброс показателя AUC), в меньшей степени зависящим от полиморфизма CYP2C19 [18]. Наследственный генетический полиморфизм CYP2C19 определяет плазменные концентрации ИПП, а следовательно, их кислотосупрессивный эффект. Воздействие генотипа CYP2C19 на метаболизм ИПП значимо у омепразола и эзомепразола, менее выражено у лансопразола и пантопразола, минимально у рабепразола [19, 20].

*17 аллель гена CYP2C19 ассоциирован с повышенной активностью данного изофермента. Практически каждый третий пациент в Санкт-Петербурге является ультрабыстрым метаболизатором (имеет 1 или 2 дополнительные *17 аллели). Такой характер метаболизма ИПП предрасполагает к недостаточному эффекту при лечении этими препаратами, что в том числе проявляется как ГЭРБ, рефрактерная к лечению [21]. На практике каждый третий пациент с ГЭРБ будет нуждаться в коррекции дозы ИПП для предупреждения их сниженной эффективности и устранения рефрактерности к проводимой терапии. Согласно рекомендациям экспертов Рабочей группы по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов, только рабепразол не требует коррекции дозы у пациентов, являющихся ультрабыстрыми метаболизаторами, для остальных ИПП дозу целесообразно существенно увеличивать от 50 до 400 % (см. табл. 2).

Выбор ИПП, крайне актуальный в практической деятельности, может быть сделан на основании метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность различных ИПП. Метаанализ европейских исследований по лечению ГЭРБ, а также метаанализ исследований, проведенных в США, констатировал преимущество рабепразола в скорости и эффективности при лечении пациентов с ГЭРБ [22, 23].

По данным М. Besancon и соавт., рабепразол ингибирует протонные помпы быстрее, чем омепразол, лансопразол и пантопразол [24]. Такое действие рабепразола объясняется высоким показателем pK_{a1} , что приводит к его более быстрой активации. Уже в 1-й день применения рабепразола (Париета®) среднесуточный pH составляет 3,4, что достоверно выше в сравнении с другими ИПП и плацебо [25]. Рабепразол 20 мг в сравнении с эзомепразолом в стандартной дозе 20 мг проявляет более высокую антисекреторную активность как в 1-й ($p < 0,001$), так и на 5-й ($p < 0,01$) дни применения [26, 27].

Метаанализ 57 исследований, основанных на показателях 24-часового pH-мониторирования, выявил относительную силу пяти ИПП в сравнении с омепразолом (показатель, принятый за единицу), что составило 0,23, 0,90, 1,0, 1,60 и 1,82 для пантопразола, лансопразола, омепразола, эзомепразола и рабепразола соответственно [28]. Систематический обзор ИПП, доз и режимов, проведенный D.Y. Graham и A. Tansel, выявил «омепразоловый эквивалент» (ОЭ) различных ИПП, согласно которому пантопразол 40 мг, лансопразол 30 мг, омепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг и рабепразол 20 мг соответствуют 9 мг ОЭ, 27 мг ОЭ, 20 мг ОЭ, 32 мг ОЭ и 36 мг ОЭ [29], подтверждая, что рабепразол при сравнении эквивалентных доз ИПП является наиболее сильным кислотосупрессивным препаратом. Рабепразол 20 мг обеспечивает более высокий процент времени с $pH > 4$ (биомаркер эффективности ИПП при ГЭРБ) суммарно, днем

Таблица 2. Рекомендации экспертов Рабочей группы по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов по коррекции дозы ИПП у пациентов, являющихся ультрабыстрыми метаболизаторами (http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/oh_tac/tech/draft_comment/rec_pharma_test_20101130.pdf)

Table 2. Recommendations of the experts of the Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacist's Association concerning the correction of the dosage of PPIs that act as ultrafast metabolizers (http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/oh_tac/tech/draft_comment/rec_pharma_test_20101130.pdf)

Препарат	Коррекция дозы
Омепразол	100–200 %
Лансопразол	200 %
Эзомепразол	50–100 %
Пантопразол	400 %
Рабепразол	Не требуется

и ночью, чем пантопризол 40 мг, при $p < 0,001$ [30]. Более высокая скорость наступления кислотосупрессивного эффекта и его сила при использовании рабепразола (Париета®) согласуется с более ранним наступлением клинико-эндоскопической ремиссии в сравнении с другими ИПП. Так, если для наступления клинической ремиссии при ГЭРБ (отсутствие симптомов ГЭРБ в течении 7 дней) требуется 2–3 дня приема рабепразола 20 мг, то лансопризола 30 мг или эзомепразола 40 мг — 5 дней, эзомепразола 20 мг — 7–8 дней, омепразола 20 мг — 9 дней, а пантопризола 40 мг — 8–10 дней. Устранение симптомов ГЭРБ у пациентов старше 65 лет отмечалось в 100 % случаев при назначении рабепразола 20 мг, против 87 % при назначении омепразола 20 мг и 82 % лансопризола 30 мг [31].

В обзоре сравнительной эффективности различных ИПП для оценки устранения симптомов ГЭРБ [32] установлено, что рабепразол (Париет®) 20 мг может быть более эффективным для купирования симптоматики в течение 4 недель, чем эзомепразол 40 мг. Заживление эзофагита по эндоскопическим данным имеет одинаковые показатели при использовании пантопризола 40 мг или эзомепразола 40 мг через 8–12 недель (характерно увеличение показателей при большей продолжительности) и эквивалентны через 6 месяцев. При сравнении различных доз ИПП выявлено, что не существует различий между эзомепразолом 20 и 40 мг, принятым 1 раз в день, для устранения симптомов ГЭРБ, в том числе нарушений сна. Более высокий процент заживления эзофагита через 4 недели наблюдался при использовании эзомепразола 40 мг 1 раз в день в сравнении с эзомепразолом 20 мг [32]. Улучшение качества жизни в соответствии с Short Form 36 наблюдается при приеме любого ИПП. Исследование, в котором оценивалось качество жизни на фоне приема рабепразола (Париета®) 20 мг или эзомепразола 20 мг или 40 мг, не выявило значимых различий между ИПП, но во всех трех группах наблюдалось значимое повышение качества жизни [32].

Через 6 месяцев после прекращения лечения симптоматический рецидив наблюдается у 90 % с эрозивной рефлюксной болезнью и 75 % при НЭРБ [33]. Американская гастроэнтерологическая ассоциация, оценивая риск и эффективность терапии ИПП в зависимости от ее продолжительности, рекомендовала длительную поддерживающую терапию ИПП для пациентов ГЭРБ с эрозивным эзофагитом, в том числе осложненным пептической стриктурой, а также для пациентов с неосложненной ГЭРБ, которые не смогли отказаться от приема ИПП (с верифицированным диагнозом этого заболевания; проведены 24-часовая рН-импедансометрия, манометрия для исключения функциональной изжоги, ахалазии и других заболеваний) [34].

Наиболее эффективным вариантом поддерживающей терапии является постоянная терапия, при этом рабепразол 10 мг более эффективен, чем омепразол 20 мг [35]. А. Саос и соавт. продемонстрировали, что

рабепразол в полной лечебной дозе был более эффективен, чем в половинной дозе ($p < 0,005$), и оба более эффективны, чем плацебо ($p < 0,001$) [36]. Через 6 месяцев поддерживающей терапии омепразолом 20 мг, лансопризолом 15 мг или рабепразолом 10 мг рецидивы возникли у 25, 30,8 и 4,4 % пациентов с быстрым метаболизмом соответственно, что подтверждает независимость кислотосупрессивного эффекта рабепразола от генотипа CYP2C19 [37]. Через год постоянной поддерживающей терапии рабепразолом 10 или 20 мг либо омепразолом 20 мг рецидивы выявлены у 5, 4 и 5 % соответственно [38]. Через 6 месяцев поддерживающей терапии эзомепразолом 40 мг рецидивы зафиксированы у 12 % [39].

Высокая эффективность рабепразола при проведении поддерживающей терапии у пациентов с ГЭРБ сопровождается более высокой приверженностью к проводимой терапии [32]. Отсутствие приверженности и отказ от лечения ИПП могут быть обусловлены недостаточной эффективностью или наличием побочных эффектов лекарственного средства в практической деятельности.

Выбор режима поддерживающей терапии у пациентов с ГЭРБ зависит в первую очередь от формы заболевания. При эрозивном эзофагите после успешного курса инициальной терапии лечение в режиме «по требованию» неэффективно (более того, в ряде случаев требуется постоянная терапия в полной дозе), в отличие от неэрозивной рефлюксной болезни, что продемонстрировано в исследованиях с рабепразолом с шестимесячным поддерживающим курсом [40–42]. Сторонники терапии по требованию для поддерживающей терапии при рефлюкс-эзофагите в качестве аргументов за данный вариант ведения пациентов ссылаются на факты снижения количества принимаемого ИПП и более значимый эффект при сравнении с плацебо, однако большинство аргументов, в том числе повышенный риск развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, свидетельствуют в пользу постоянной поддерживающей терапии при этой форме ГЭРБ (табл. 3).

В соответствии с рекомендациями РГА основной курс приема ИПП может быть 4 недели при НЭРБ или эрозивной рефлюксной болезни (степень А по Лос-Анджелесской классификации), не менее 8 недель при степени В или С [43]. Предиктором быстрого заживления эзофагита является менее выраженная степень повреждения слизистой оболочки пищевода (степени А и В по Лос-Анджелесской классификации). Предикторами медленного заживления эзофагита являются более выраженная степень повреждения (степени С и D по Лос-Анджелесской классификации), выраженная регургитация и более низкое качество жизни [44, 45]. РГА рекомендует продолжительность поддерживающей терапии после заживления эрозий пищевода как минимум 16–24 недели. При возникновении осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ИПП в полной дозе [43].

Таблица 3. Целесообразность терапии по требованию при рефлюкс-эзофагите
Table 3. The expediency of on-demand therapy in reflux esophagitis

За	Против
1. Снижение количества принимаемого ИПП 2. Экономический эффект (?)	1. Сохранение симптомов 2. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства ИПП (эффективность ИПП нарастает к 4–7 дням приема) 3. Более частое рецидивирование рефлюкс-эзофагита 4. Повышенный риск развития осложнений ГЭРБ 5. Снижение или отсутствие превентивного эффекта по отношению к аденокарциноме пищевода 6. Отсутствие экономического эффекта (рост затрат на лечение рецидивов и осложнений, дополнительный прием лекарств при возобновлении симптоматики)

Целесообразность проведения эрадикационной терапии *H. pylori* пациентам с ГЭРБ

Спорным вопросом ведения пациентов ГЭРБ остается необходимость проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. В соответствии с Маастрихтским V соглашением по лечению хеликобактерной инфекции, длительная терапия с ИПП при наличии *H. pylori* может способствовать переходу от преимущественно антрального гастрита к пангастриту с преимущественным поражением тела желудка [46]. Причем данный феномен происходит в течение от нескольких дней до недели после инициации лечения ИПП [47]. Эрадикация *H. pylori* предупреждает развитие атрофии слизистой желудка. Отсюда становится понятно, насколько важна адекватная эрадикация *H. pylori* перед проведением длительной поддерживающей терапии ИПП, в том числе при ГЭРБ.

Согласно V Маастрихтскому соглашению Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* и микробиоты и резолюции Экспертного совета РГА под руководством В.Т. Ивашкина назначение двойных доз ИПП повышает эффективность эрадикационной терапии, а рабепразол и эзомепразол имеют преимущества в Европе и Северной Америке с учетом высокой распространенности экстенсивных метаболитов [46, 48]. Эти положения базируются на данных метаанализов [49–51].

Преимущества в эффективности эрадикации *H. pylori* с рабепразолом обусловлены прежде всего меньшей его зависимостью от генетического полиморфизма CYP2C19 [18–20], лучшим контролем pH в ходе проведения антихеликобактерной терапии [28–30], то есть более быстрым достижением оптимальных условий для действия антибактериальных препаратов, а также наличием плейотропных эффектов. Среди особых свойств рабепразола (Париета®) следует назвать прямой антихеликобактерный эффект — блокирование

подвижности микроба, низкие значения МИК. МИК90 рабепразола *in vitro* в 4–30 раз ниже, чем у омепразола [52, 53].

Комбинированная терапия ГЭРБ

Существенно более высокую эффективность при ГЭРБ имеет сочетание ИПП с антацидными или алгинатными препаратами, что закреплено в ряде алгоритмов лечения пациентов с ГЭРБ [43, 54].

Другими мишенями терапевтического воздействия при ГЭРБ являются защита слизистой оболочки пищевода и желудка, а также повышение продукции слизи и муцинов. В эту группу могут быть отнесены такие лекарственные средства, как сукральфат, ребамипид [55], хотя предварительные данные не были обнадеживающими.

Интересно отметить, что среди ИПП протективный эффект в отношении слизистой пищевода и желудка описан для рабепразола [56]. Рабепразол обладает дополнительным воздействием на факторы защиты, такие как стимуляция секреции слизи и муцинов в слизистой оболочке желудка [56]. В исследовании T. Jaworski et al. было продемонстрировано, что на фоне терапии рабепразолом восстанавливается секреция муцина и слизи, уровень которых в желудочном соке редуцировался при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов [57]. Гастропротективный эффект оригинального рабепразола ассоциирован с увеличением синтеза протективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка и снижением уровней лейкотриена B4, являющегося медиатором воспаления [58].

Ряд исследований проведен для изучения возможностей воздействия на повышенную висцеральную чувствительность в качестве патогенетического механизма ГЭРБ, например при лечении пациентов с НЭРБ и рефрактерной ГЭРБ. С этой целью применяют антидепрессанты [59], AZD1386 — антагонист ванилоидного рецептора 1 (TRPV-1) [60].

Лечение ГЭРБ в различных клинических ситуациях

Варианты лечения в различных клинических ситуациях при ГЭРБ представлены в таблице 4 [61–85].

Следует отметить, что истинная рефрактерная ГЭРБ встречается очень редко. Проведение 24-часового импеданс-рН мониторинга позволяет

исключить наличие функциональной изжоги, оценить адекватность проводимого лечения при подозрении на рефрактерность к лечению ИПП.

Канцеропревенция при ГЭРБ

Следует различать тактику ведения пациентов с неосложненной ГЭРБ и ГЭРБ, осложненной

Таблица 4. Варианты лечения в особых случаях ГЭРБ

Table 4. GERD therapy options in special cases

Клиническая ситуация	Лечение
При экстраэзофагеальных проявлениях: Астма [61–64]	Дополнительно к базисной терапии ИПП: Рабепразол 20 мг 2 р/сут Эзомепразол 40 мг 2 р/сут Пантопразол 40 мг 2 р/сут — 24 недели
Хронический кашель [65–67]	ИПП: Рабепразол 20 мг 2 р/сут Эзомепразол 40 мг 2 р/сут Омепразол 40 мг 2 р/сут Пантопразол 40 мг 2 р/сут — 8 недель
Хронический ларингит [68, 69] Хронический риносинусит [69] Хронический отит [69] Дентальные эрозии [70]	ИПП 2 р/сут ИПП 2 р/сут ИПП 2 р/сут — 4–8 недель ИПП 2 р/сут — 3–4 недели
Расстройство сна [71, 72]	ИПП: Декслансопразол 60 мг Эзомепразол 20 мг или 40 мг — 6 недель Рабепразол 20 мг — 6–8 недель
Рефлюкс-связанный загрудинный болевой синдром [73]	ИПП + антацид/алгинат — 8 недель Мониторинг комплайенса Удвоение дозы или увеличение кратности приема ИПП Адьювантное применение антацида/алгината на фоне терапии ИПП, либо + блокатор H ₂ -рецепторов гистамина (курсом не более 10 дней)
При рефрактерности ГЭРБ [74–76]	Дополнительный прием прокинетического препарата Переход от одного ИПП к другому Малые дозы антидепрессантов Определение генотипа CYP2C19, характера рефлюкса (24-часовое импеданс-рН-мониторирование)
При ночных кислотных прорывах [77, 78]	Применение дополнительно к двухразовому приему ИПП блокаторов H ₂ -рецепторов гистамина (курс не более 10 дней)
При беременности, лактации [79–81]	Антациды (алюминий- и магнийсодержащие — низкий риск), алгинаты Более продолжительное курсовое лечение ИПП — до 12 недель
У пожилых (старше 60 лет) [82, 83]	Постоянная поддерживающая терапия в минимально эффективной дозе для предупреждения рецидивирования Из ИПП более показаны пантопразол, рабепразол, эзомепразол При НЭРБ возможно применение блокаторов H ₂ -рецепторов гистамина
Ожирение [84, 85]	Снижение массы тела ИПП в стандартных дозах (препаратами выбора являются пантопразол, рабепразол)

пищеводом Барретта, который является основным фактором риска развития аденокарциномы пищевода. Применение ИППП приводит к уменьшению клеточной пролиферации в эпителии Барретта, заживляет рефлюкс-эзофагит, уменьшает выраженность воспаления, что оказывает превентивный эффект. ИППП, уменьшая агрессию кислоты и других факторов агрессии дуоденогастрального содержимого, предупреждают повреждение ДНК и нарушение клеточной пролиферации в эпителии Барретта. Метаанализ применения ИППП при пищеводе Барретта для оценки снижения риска развития аденокарциномы выявил, что применение ИППП на 71 % снижает риск развития высокой степени дисплазии и адено-

карциномы. При этом более длительное применение ИППП (>2–3 лет) более эффективно, чем менее длительное [86]. Предполагается, что у пациентов с пищеводом Барретта ИППП запускают экспрессию антиоксидантных генов, потенциально снижающих окислительное повреждение ДНК [87].

Важным с точки зрения канцеропревенции дополнением к длительной терапии ИППП служат мероприятия по изменению образа жизни. В первую очередь, это борьба с ожирением и переход к здоровому стереотипу питания. Необходимо, чтобы пациент с пищеводом Барретта прекратил курение, так как у курящих риск развития аденокарциномы повышен в 2,3 раза в сравнении с некурящими.

Литература / References

1. *Ивашкин В.Т. (ред.)* Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 176 с. [*Ivashkin V.T. (ed.)* Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. 4th ed. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 176 p. (In Rus.)].
2. *Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F.* American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1383–91.
3. *Fock K.M., Talley N.J., Fass R., Goh K.L., Katelaris P., Hunt R. et al.* Asia-Pacific Consensus on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Update. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:8–22.
4. *Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308–28.
5. *Ness-Jensen E., Lindam A., Lagergen J., Hveem K.* Tobacco Smoking Cessation and Improved Gastroesophageal Reflux: A Prospective Population-Based Cohort Study: The HUNT Study. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:171–7.
6. *Fraser-Moodie C.A., Norton B., Gornall C., Magnago S., Weale A.R., Holmes G.K.* Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:337–40.
7. *Mathus-Vliegen L.M., Tytgat G.N.* Twenty-four-hour pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:635–40.
8. *Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B. et al.* Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:284–90.
9. *Nobre e Souza M.A., Lima M.J., Martins G.B., Nobre R.A., Souza M.H., de Oliveira R.B. et al.* Inspiratory muscle training improves antireflux barrier in GERD patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;305(11):G862–7.
10. *Carvalho de Miranda Chaves R., Suesada M., Polisel F., de Sá C.C., Navarro-Rodriguez T.* Respiratory physiotherapy can increase lower esophageal sphincter pressure in GERD patients. *Respir Med*. 2012;106(12):1794–9.
11. *Eherer A.J., Netolitzky F., Hogenauer C., Puschig G., Hinterleitner T.A., Schedl S. et al.* Positive Effect of Abdominal Breathing Exercise on Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized, Controlled Study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:372–8.
12. *Kaswala D., Shah S., Mishra A., Patel H., Patel N., Sangwan P. et al.* Can yoga be used to treat gastroesophageal reflux disease? *Int J Yoga*. 2013;6(2):131–3.
13. *Dickman R., Schiff E., Holland A., Wright C., Sarella S.R., Han B. et al.* Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1333–44.
14. *Kiebles J.L., Kwiatek M.A., Pandolfino J.E., Kahriilas P.J., Keefer L.* Do patients with globus sensation respond to hypnotically assisted relaxation therapy? A case series report. *Dis Esophagus*. 2010;23:545–53.
15. *Sigterman K.E., van Pinxteren B, Bonis P.A., Lau J, Numans M.E.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD002095.
16. *van Pinxteren B., Sigterman K.E., Bonis P.A., Lau J., Numans M.E.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:CD002095.
17. *Yasuda S., Ohnishi A., Ogawa T., Tomono Y., Hasegawa J., Nakai H. et al.* Pharmacokinetic properties of E3810, a new proton pump inhibitor, in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994;32:466–73.
18. *Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A., Dichcheva D.T.* Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*. 2014;30:134–40.
19. *Robinson M.* Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors – overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(Suppl 6):1–10.
20. *Zvyaga T., Chang S.Y., Chen C., Yang Z., Vuppugalla R., Hurley J. et al.* Evaluation of Six Proton Pump Inhibitors as Inhibitors of Various Human Cytochromes P450: Focus on Cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos* 2012;40:1698–711.
21. *Старостин Б.Д.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть III). Лечение, профилактика. Врач, Провизор, Пациент. 2014;1:15–30 [*Starostin B.D.* Gastroesophageal reflux disease (part III). Treatment, prevention. *Vrach, Provizor, Patsient*. 2014;1:15–30 (In Rus.)].
22. *Blum A.* New Horizons in Acid Suppression of GERD: Evaluation of the Evidence: The PPIs Are Not All Equal: An Approach to GERD Therapy Based on Clinical Trials (European Trials), 2002. www.medscape.com
23. *Miner Ph.* New Horizons in Acid Suppression of GERD: Evaluation of the Evidence: The PPIs Are Not All Equal: An Approach to GERD Therapy Based on Clinical Trials (US Trials), 2002. www.medscape.com
24. *Besancon M., Simon A., Sacks G., Shin J.M.* Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem*. 1997;272(36):22438–46.
25. *Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M., Jornod P., Blum A.L.* Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1507–14.
26. *Baisley K.J., Warrington S., Tejura B., Morocutti A., Miller N.* Rabeprazole 20 mg compared with esomeprazole 40 mg in the control of intragastric pH in healthy volunteers. *Gut*. 2002;50(Suppl II):A63(abstract 229).

27. Warrington S., Baisley K., Boyce M., Tejura B., Morocutti A., Miller N. Effects of rabeprazole, 20 mg, or esomeprazole, 20 mg, on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1301–7.
28. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors – comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:19–31.
29. Graham D.Y., Tansel A. Which PPI, how much, how often? A systematic review of drugs, dosages and regimes. *Gastroenterology.* 2017;152(Suppl 1):S113.
30. Miner P., Delemos B., Xiang J., Lococo J., Leni J. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastro-oesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:991–1000.
31. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., Scarcelli C., D'Ambrosio L.P., Paris F. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *WJG.* 2007;13:4467–72.
32. Effective Health Care Program. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal reflux Disease: Update Comparative Effectiveness Reviews, № 29. Agency for Healthcare research and Quality (US); 2011 Sep. Report №11-EHC049-EF.
33. Carlsson R., Dent J., Watts R., Riley S., Sheikh R., Hattlebakk J. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:119–24.
34. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152(4):706–15.
35. Thjodleifsson B., Morocutti A., Bardhan K.D. A 5-year, double-blind, randomized comparison of rabeprazole and omeprazole in GORD maintenance treatment efficacy results. *Gut.* 2002;50:a4–a7(abstract 013).
36. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Alim Pharmacol Ther.* 2005;22:193–202.
37. Saitoh T., Otsuka H., Kawasaki T., Endo H., Iga M., Tomimatsu M. et al. Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology.* 2009;56:703–6.
38. Thjodleifsson B., Beker J.A., Dekkers C., Bjaaland T., Finnegan V., Humphries T.J. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. The European Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci.* 2000;45:845–53.
39. Vakil N.B., Shaker R., Johnson D.A., Kovacs T., Baerg R.D., Hwang C. et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive esophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:927–35.
40. Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D. Trial Investigators. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with nonerosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(2):181–8.
41. Ponce J., Arguello L., Bastida G., Ponce M., Ortiz V., Garrigues V. On-demand therapy with rabeprazole in non-erosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. *Dig Dis Sci.* 2004;49:931–6.
42. Kinoshita Y., Kato M., Fujishiro M., Masuyama H., Nakata R. et al. Efficacy and safety of twice daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: The Japan-based EXTEND study. *J Gastroenterol.* 2018;53(7):834–44.
43. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(4):75–95 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2017;27(4):75–95 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
44. Kahrilas P.J., Persson T., Denison H., Wernersson B., Hughes N., Howden C.W. Predictors of Either Rapid Healing or Refractory Reflux Oesophagitis during Treatment with Potent Acid Suppression. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:648–56.
45. Kahrilas P.J., Jonsson A., Denison H., Wernersson B., Hughes N., Howden C.W. Regurgitation is less responsive to acid suppression than heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:612–9.
46. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30.
47. Kuipers E.J., Uytendaele A.M., Peña A.S., Hazenberg H.J., Bloemena E., Lindeman J. et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(9):1401–6.
48. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(4):4–21. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2017;27(4):4–21 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
49. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta-analysis high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:868–77.
50. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P. et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1149–56.
51. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(5):414–25.
52. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T., Goshi S., Kojio S., Iwakura N. et al. A Novel Action of the Proton Pump Inhibitor Rabeprazole and Its Thioether Derivative against the Motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;44(11):3069–73.
53. Tsuchiya M., Imamura L., Park J.-B., Kobashi K. Helicobacter pylori urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull.* 1995;18:1053–56.
54. Tytgat G.N., McColl K., Tack J., Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:249–56.
55. Adachi K., Furuta K., Miwa H., Oshima T., Miki M., Komazawa Y. et al. A Study on the Efficacy of Rebamipide

- for Patients with Proton Pump Inhibitor-Refractory Non-Erosive Reflux Disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1609–17.
56. *Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J.* Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci.* 2003;48(2):322–8.
 57. *Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S., Roeser K., Connor M., Brotze S. et al.* Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci.* 2005;50(2):357–65.
 58. *Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M., Fujiwara S., Yamamoto H., Shiraishi T. et al.* Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. *J Med Invest.* 2007;54(1–2):83–90.
 59. *Viazis N., Keyoglou A., Kanellopoulos A.K., Karamanolis G., Viachogiannakos J., Triantafyllou K. et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Hypersensitive Esophagus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1662–7.
 60. *Krurup A.L., Ny L., Bajor A., Hvid-Jensen F., Hansen M.B., Simren M. et al.* Randomised clinical trial: the efficacy of a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AZD1386 in human oesophageal pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1113–22.
 61. *Gibson P.C., Henry R.L., Coughlan J.L.* Gastro-esophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2:CD001496.
 62. *Mastronarde J.G., Anthonisen N.R., Castro M., Holbrook J.T., Leone F.T., Teague W.G. et al.* Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. N Engl J Med.* 2009;360:1487–99.
 63. *Kiljander T.O., Junghard O., Beckman O., Lind T.* Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1042–8.
 64. *Ates F., Vaezi M.F.* Approach to the patient with presumed extraesophageal GERD. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:415–43.
 65. *Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J., Connor F.L., Garske L.A.* Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD004823.
 66. *Roenigk L.B., Harding S.M.* Pulmonary Manifestations of GERD Controversies and Consensus. In: *DiMarino A.J., Cohen S. (eds)* Extraesophageal Manifestations of GERD. Thorofare, NJ: Slack Incorporated, 2013:35–48.
 67. *Chandra K.M., Harding S.M.* Therapy insight: treatment of gastroesophageal reflux in adults with chronic cough. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4:604–13.
 68. *Qadeer M.A., Phillips C.O., Lopez A.R., Steward D.L., Noordzij J.P., Wo J.M. et al.* Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2646–54.
 69. *Spiegel J.R.* Ear, Nose, and Throat Manifestations of GERD. An Otolaryngologist's Perspective. In: *DiMarino A.J., Cohen S. (eds)* Extraesophageal Manifestations of GERD. Thorofare, NJ: Slack Incorporated, 2013:51–6.
 70. *Wilder-Smith Clive H., Wilder-Smith P., Kawakami-Wong H., Virinets J., Osann K., Lussiet A. et al.* Quantification of Dental Erosions in Patients with GERD Using Optical Coherence Tomography Before and after Double-Blind, Randomized Treatment with Esomeprazole or Placebo Dental Erosions in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2788–95.
 71. *Herdman C.* Sleep disturbance and esophageal Reflux. In: *DiMarino A.J., Cohen S. (eds)* Extraesophageal Manifestations of GERD. Thorofare, NJ: Slack Incorporated, 2013:75–82.
 72. *Fass R.* The relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:202–8.
 73. *Старостин Б.Д., Старостина Г.А.* Эффективность рабепразола при рефлюкс-связанном загрудинном болевом синдроме. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2011;2–3:299 [Starostin B.D., Starostina G.A. Rabeprazole efficacy in reflux-related non cardiac chest pain syndrome. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2011;2–3:299 (In Rus.)].
 74. *Becker V., Bajbouj M., Waller K., Schmid R.M., Meining A.* Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors – a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1355–60.
 75. *Kahrilas P.J., Boeckxstaens G., Smout A.* Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:401–14.
 76. *Fass R.* Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J of Gastroenterol and Hepatol.* 2012;27(Suppl 3):3–7.
 77. *Ours T.M., Fackler W.K., Richter J.E., Vaezi M.F.* Nocturnal Acid Breakthrough: Clinical Significance and Correlation with Esophageal Acid Exposure. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:545–50.
 78. *Bjorkman D.J.* The Patient with Unresponsive GERD: Beyond First-Line Therapy. *Nocturnal Acid Breakthrough.* www.medscape.com
 79. *American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on the Use of Gastrointestinal Medications in Pregnancy.* *Gastroenterology.* 2006;131:278–82.
 80. *van der Woude C.J., Metselaar H.J., Danese S.* Management of gastrointestinal and liver diseases during pregnancy. *Gut.* 2014;63(6):1014–23.
 81. *Quartarone G.* Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol.* 2013;65:541–9.
 82. *Soumekh A, Schnoll-Sussman F.H., Katz P.O.* Reflux and acid peptic diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2014;30:29–41.
 83. *Achem S.R., DeVault K.R.* Gastroesophageal Reflux Disease and the Elderly. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43:147–60.
 84. *Sharma P., Vakil N., Monyak J.T., Silberg D.G.* Obesity does not affect treatment outcomes with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:672–7.
 85. *Chang P., Friedenberg F.* Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43:161–73.
 86. *Singh S., Garg S.K., Singh P.P., Iyer P.G., El-Serag H.B.* Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63(8):1229–37.

Сведения об авторе

Старостин Борис Давидович — заведующий гастроэнтерологическим отделением Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская поликлиника № 38».

Контактная информация: borstar56@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, Кавалергардская ул., 26.

Information about the author

Boris D. Starostin — Head of the Gastroenterological Department, City Polyclinic No. 38.

Contact information: borstar56@yandex.ru;
Saint Petersburg, Kavalergardskaya str., 26.

Поступила: 23.07.2018 Принята после доработки: 29.10.2018 Опубликована: 25.02.2019
Submitted: 23.07.2018 Revised: 29.10.2018 Published: 25.02.2019