Новые возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем повышения приверженности пациентов к лечению

Ю. В. Евсютина, А. С. Трухманов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Increase in treatment compliance reveals new options of treatment of gastroesophageal reflux disease

Yu.V. Yevsyutina, A.S. Trukhmanov

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Представить современные данные о причинах недостаточного ответа на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и рассказать о возможностях повышения приверженности больных к лечению.

Основные положения. Снижение приверженности пациентов к лечению остается одной из основных причин рефрактерного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Существующие ИПП имеют некоторые ограничения — необходимость их приема строго до еды и короткий период действия. Новый ИПП декслансопразол, имеющий форму двойного отсроченного высвобождения, можно применять вне зависимости от времени приема пищи, что позволяет повысить комплаенс к терапии.

The aim of review. To present update on the causes of insufficient treatment response to *proton pump inhibitors* (PPI) at *gastroesophageal reflux disease* (GERD) and to inform on the options of increasing patients' compliance.

Summary. Decline of treatment compliance remains to be one of the principal causes of refractory course of gastroesophageal reflux disease. Existing PPIs have some limitations — necessity of intake strictly before meal and short action period. Dexlansoprazole in double delayed release form allows intake without relation to food intake that allows to increase compliance to treatment.

Conclusion. The wide prevalence of GERD dictates necessity of search of new effective agents. Thus one of the principal causes of refractory course of disease is

Евсютина Юлия Викторовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Yevsyutina Yuliya V. — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Trukhmanov Aleksandr S. — MD, PhD, professor of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Заключение. Широкая распространенность ГЭРБ диктует необходимость поиска новых эффективных препаратов. При этом одной из основных причин рефрактерного течения заболевания является снижение приверженности к лечению. Применение нового ИПП декслансопразола с однократным дозированием позволит повысить комплаенс к терапии и уменьшить частоту и интенсивность симптомов у пациентов как с эрозивным эзофагитом, так и с неэрозивной рефлюксной болезнью.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, декслансопразол, приверженность к лечению.

decreased adherence to treatment. Application of new PPI i.e. dexlansoprazole with once per day intake will allow to increase compliance to treatment and to reduce frequency and intensity of symptoms both at erosive esophagitis and non-erosive reflux disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, dexlansoprazole, treatment compliance.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из самых распространенных заболеваний и по результатам последних эпидемиологических исследований ее клинические и эндоскопические признаки можно выявить у 8–25% населения в зависимости от континента, расы и пола жителей [23]. В Российской Федерации распространенность ГЭРБ достигает 12–18% [4, 6], за последние 15 лет заболеваемость значительно возросла и составляет на настоящий момент 5 на 1000 населения в год [23].

ГЭРБ наряду с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки относится к кислотозависимым заболеваниям, в терапии которых непременно должны использоваться антисекреторные препараты [1, 8].

После установления у больных зависимости заживления эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода от продолжительности повышения внутрипищеводного pH в течение суток (правило Белла) и обнаружения способности *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) поддерживать при ГЭРБ необходимую длительность повышения pH в пищеводе (>4) [10] создалось впечатление, что все проблемы, связанные с рассматриваемым заболеванием, успешно решены. Были определены необходимая продолжительность лечения и дозы ИПП, обеспечивающие достижение клинического и эндоскопического эффектов при лечении данной категории больных [9]. Однако делать такие оптимистичные выводы оказалось преждевременным, ведь исходя из последних публикаций число пациентов, не ответивших на стандартную дозу ИПП 1 раз в день в течение 4–8 нед частично или полностью (пациенты с рефрактерной формой ГЭРБ), составляет 40–50% [17].

Разбор причин неэффективности препаратов целесообразно начинать с оценки приверженности больных к лечению. Так, по данным N.T. Gunaratnam и соавт., лишь 8 из 100 пациентов с ГЭРБ принимают ИПП правильно (за 30–60 мин до еды) [28]. Говоря о лицах с низкой приверженностью к терапии, необхо-

димо упомянуть, что 55% из всех больных первый месяц соблюдают рекомендации врача, но в последующие месяцы этот процент снижается до 30 [17]. Нельзя забывать и о таком аспекте, как рекомендации, которые дает пациентам врач, назначающий ИПП. Так, исследование, включавшее 1046 врачей общей практики в США, продемонстрировало, что только 36% из них дают своим больным указания по правильному приему препаратов [15].

Почему же так низка приверженность пациентов к лечению ИПП, если учесть, что на данный момент они являются одними из самых безопасных классов лекарственных средств? В первую очередь, это связано с зависимостью ИПП от приема пищи. Как уже было сказано, некоторые ИПП (омепразол, лансопразол) следует принимать строго за 30–60 мин до первого приема пищи (препарат связывается с активно секреторными протонными помпами, активирующимися постпрандиально) [41]. Этот факт может стать основополагающим в снижении комплаенса к терапии, так как 10–14% индивидуумов время от времени пропускают завтрак, а 19–26% взрослого населения завтракают не чаще одного раза в неделю [30]. Поэтому клиницисты нуждаются в новых ИПП, которые можно использовать в гибком режиме дозирования относительно приема пищи [29]. Таким препаратом является декслансопразол.

Декслансопразол представляет собой правовращающий энантиомер (оптический изомер) лансопразола. Отличительной особенностью препарата является форма выпуска — капсулы двойного отсроченного высвобождения (*dual delayed release* — DDR). Капсула декслансопразола (Дексилант®) содержит два типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые высвобождают активное вещество на разных уровнях pH: 25% всей дозы высвобождается в течение 2 ч в проксимальном отделе тонкой кишки при pH 5,5 и 75% спустя 4–5 ч в дистальном отделе при pH 6,75. Такое действие обуславливает два

пика T_{max} — 1–2 ч и 4–5 ч и устойчивую концентрацию препарата в крови до 6,4 ч (к примеру, для традиционной лекарственной формы лансопразола с однократным высвобождением она составляет 2,8–3,2 ч) [35].

Уникальное свойство декслансопразола заключается в том, что однократный прием позволяет поддерживать $pH > 4$ в пищеводе у большинства пациентов в течение 24 ч. Это наглядно демонстрируют результаты исследования М. Kukulka и соавт., проводивших сравнение процента времени, в течение которого эзомепразол и декслансопразол способны поддерживать внутрипищеводный $pH > 4$. Установлено, что средний процент времени с $pH > 4$ составил 58% для 60 мг декслансопразола и 48% — для 40 мг эзомепразола ($p = 0,003$), а средний pH в пищеводе в течение суток был равен 4,3 и 3,7 соответственно ($p < 0,001$) [31].

Одно из недавно опубликованных исследований показало, что приверженность к лечению тем выше, чем эффективнее проводимая терапия обеспечивает купирование симптомов ГЭРБ (в первую очередь, изжоги). Даже если у больных сохраняется 2 и более умеренных приступов изжоги в неделю, 70% пациентов оценивают проводимое лечение как неудовлетворительное, что существенно снижает комплаенс. При этом наиболее всего качество жизни снижает сохранение ночных рефлюксов. Такие рефлюксы являются более «агрессивными» по сравнению с дневными, что связано с замедлением клиренса пищевода в этот период суток, физиологическим снижением тонуса *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), выраженным уменьшением частоты глотательных движений и секреции слюны [7, 27]. Негативное действие ночных рефлюксов приводит к резкому увеличению риска развития аденокарциномы пищевода у больных, у которых отмечается наличие ночных симптомов ГЭРБ ≥ 5 лет ($OR = 10,8$) [32].

В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) лечение эрозивного эзофагита и *неэрозивной рефлюксной болезни* (НЭРБ) следует начинать с назначения ИПП 1 раз в день. Поэтому выбираемый практикующими врачами антисекреторный препарат должен адекватно блокировать не только дневную, но и ночную продукцию соляной кислоты. Это важно учитывать, так как растет число лиц, самостоятельно добавляющих к ИПП какие-либо другие препараты. Так, согласно результатам исследования, проведенного в 2010 г. под эгидой АГА и включавшем более 1000 пациентов с ГЭРБ, 47% рефрактерных больных принимали дополнительно антациды [20]. В другом исследовании 22% пациентов с ГЭРБ вынуждены были принимать ИПП 2 раза в день,

а 6% — более чем дважды в день [16]. На это стоит обратить особое внимание в связи с тем, что назначение ИПП 2 раза в день сопряжено с более низкой приверженностью к лечению, более высокой частотой прекращения терапии и увеличением риска развития нежелательных лекарственных реакций [12].

Обсуждая вопрос приверженности к терапии, нужно вспомнить результаты одного исследования, в котором 66% пациентов отметили, что им трудно помнить о необходимости принять антисекреторный препарат за 30 мин до еды, а 68% больных предпочитают принимать препарат во время еды [37].

Всасывание и биодоступность некоторых ИПП уменьшаются при приеме с пищей. Например, при применении эзомепразола во время еды площадь под *плазменной кривой концентрация–время* (AUC) уменьшается на 43–53% по сравнению с AUC при приеме препарата натощак [36]. При применении эзомепразола за 15 мин до еды с высоким содержанием жиров AUC снижается на 44%, а максимальная концентрация препарата (C_{max}) — на 66% по сравнению с показателями при приеме натощак [43]. В исследовании по омепразолу было показано, что C_{max} и AUC значительно снижаются (на 63 и 38% соответственно) при приеме препарата с пищей по сравнению с приемом натощак [44]. Аналогично применение 30 мг лансопразола с едой уменьшает C_{max} до 61% и AUC до 53% [11, 19]. В свете этих данных рекомендуется лансопразол, омепразол, эзомепразол принимать строго до еды (в случае эзомепразола за 1 ч), чтобы избежать отрицательного влияния пищи на их эффективность [36, 39, 40].

Преодоление барьера «ИПП — прием пищи» стало возможно после публикации результатов работы R. D. Lee и соавт., в которой изучалось влияние употребления пищи и времени ее приема на параметры фармакокинетики и фармакодинамики декслансопразола [33]. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании с четырьмя периодами и однократным приемом препарата 48 здоровых добровольцев принимали плацебо (1-й день) и декслансопразол (3-й день) натощак, за 5 или 30 мин до завтрака с большим количеством жиров или через 30 мин после завтрака с большим количеством жиров. Согласно полученным результатам, после приема декслансопразола натощак или после еды отмечалось два пика концентрации препарата в плазме, что обеспечивалось формулой двухфазного отсроченного высвобождения. Таким образом, большинство пациентов могут принимать декслансопразол независимо от еды или времени ее приема.

Основной причиной развития эрозивных поражений пищевода служат большое количество кислых рефлюксов и повышение экспозиции кислого болюса в пищеводе [2, 5]. Именно поэтому назна-

чаемый антисекреторный препарат должен адекватно блокировать кислотопродукцию. P. Sharma и соавт. был проведен анализ двух независимых двойных-слепых рандомизированных исследований ($n=4092$), призванных оценить эффективность лечения эрозивного эзофагита на фоне двух дозировок декслансопразола и 30 мг лансопразола [42]. Через 8 нед полное заживление эрозий произошло в первом исследовании у 92,3% больных на фоне 60 мг декслансопразола и у 86,1% при использовании лансопразола. Во втором исследовании этот показатель составил 93,1 и 91,5% соответственно.

Эрозивный эзофагит относится к рецидивирующим заболеваниям, и поэтому нередко после заживления слизистой пищевода требуется длительная поддерживающая терапия [21, 22]. Ранее высказывалось предположение, что для поддерживающей терапии можно снизить дозу по сравнению с исходной [21]. Однако по результатам кохрейновского обзора более низкие дозы менее эффективны для поддержания длительной ремиссии, а у 17,5% пациентов отмечается рецидив даже при продолжении стартовой терапии [22]. При более тяжелом эзофагите (степень С или D) частота рецидивирования возрастает до 24–41% у лиц, получавших меньшие дозы ИПП.

Способность декслансопразола поддерживать длительную ремиссию после разрешения эрозивного эзофагита была изучена в двойном-слепом исследовании с включением 445 пациентов [34]. После рандомизации больные получали в течение 6 мес 30 мг или 60 мг декслансопразола в сутки или плацебо. Устойчивый ответ на терапию наблюдался у 75% больных на фоне 30 мг ИПП и у 83% при применении 60 мг, тогда как в контрольной группе только у 27% ($p<0,00001$). ИПП хорошо контролировал выраженность симптомов — процент суток, на протяжении которых не отмечалось изжоги, составил 91–96, процент ночного времени достигал 96–99. Декслансопразол хорошо переносился в обеих дозах.

Лечение НЭРБ является более сложной задачей по сравнению с терапией эрозивного эзофагита. Результаты большинства работ свидетельствуют о том, что больные НЭРБ хуже отвечают на лечение ИПП, чем пациенты с эрозивным эзофагитом. При этом частота отсутствия ответа колеблется в широких пределах — от 37 до 70% в случае НЭРБ и от 20 до 56% при эзофагите [18, 45]. До конца понять причину этих различий не удалось, но предполагают, что у больных НЭРБ повышена чувствительность слизистой пищевода к воздействию на нее рефлюкату [25, 26]. Поэтому врачи нуждаются в новых эффективных ИПП, способных облегчить симптомы у пациентов с НЭРБ. В этой связи интересны результаты изучения эффективности Дексиланта® (декслансопразола), проведенного R. Fass и соавт. [24].

В двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование были включены 947 больных НЭРБ. Продолжительность лечения составила 4 нед. Конечными точками исследования выступали процент дней (на протяжении 24 ч) и ночей без изжоги. Выявлено, что у лиц, получавших Дексилант® 30 мг/сут, среднее количество дней без изжоги в течение 24 ч было статистически значимо больше ($p<0,00001$) — 54,9% по сравнению с плацебо — 17,5%. Количество ночей без изжоги также было значительно выше на фоне приема препарата — 80,8% в группе пациентов, получавших декслансопразол 30 мг/сут, по сравнению с плацебо — 51,7% ($p<0,00001$). Очень важно, что уменьшение выраженности изжоги было отмечено уже в первые 3 дня терапии декслансопразолом и сохранялось на протяжении последующих 4 нед.

Дексилант® (декслансопразол) имеет следующие показания к применению у взрослых пациентов: эрозивный эзофагит (рекомендуемая доза 60 мг 1 раз в день в течение 8 нед); поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита (рекомендуемая доза 30 мг 1 раз в день, при средней и тяжелой степени заболевания 60 мг 1 раз в сутки длительностью до 6 мес); симптоматическое лечение ГЭРБ (т. е. НЭРБ) — рекомендуемая доза 30 мг 1 раз в день в течение 4 нед [3]. Капсулы препарата принимают целиком, запивая водой вне зависимости от приема пищи. При необходимости капсулу можно открыть, гранулы высыпать в столовую ложку и смешать с яблочным пюре [3]. Дексилант® является ИПП с хорошей переносимостью. Нежелательные побочные реакции, оцениваемые в клинических исследованиях 3-й фазы продолжительностью до 6 мес, были сопоставимы с частотой таковых от приема плацебо или лансопразола [34, 42]. Благоприятный профиль переносимости декслансопразола при лечении ГЭРБ был продемонстрирован также в открытом 12-месячном исследовании [13].

Большой проблемой для клиницистов является лечение пациентов с ГЭРБ и сопутствующим ожирением. У таких больных в большей степени нарушается моторика и происходит снижение тонуса НПС, увеличивается число преходящих расслаблений последнего, более выражено повышение интрагастрального давления и чаще диагностируется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы по сравнению с больными с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [14]. Помимо этого ожирение оказывает влияние и на фармакокинетику ИПП, проявляющееся изменением распределения препаратов в организме. ИПП, являясь липофильными веществами, перераспределяются в жировой клетчатке, что приводит к более длительному периоду до инактивации и выведения препарата. Поэтому для пациентов с избыточной массой тела и ожирением следует выбирать тот ИПП, который будет

уменьшать выраженность симптомов независимо от ИМТ.

Сильным аргументом в пользу выбора декслансопразола у рассматриваемой группы больных служат результаты исследования D. A. Reiga и соавт. [38]. В анализ был включен 621 пациент с НЭРБ и 2692 с эрозивным эзофагитом. Оказалось, что с увеличением ИМТ пропорционально возрастает и тяжесть изжоги. Через 8 нед терапии в группе эрозивного эзофагита у больных, получавших лансопразол в дозе 30 мг и декслансопразол в дозе 60 мг, число дней без изжоги в течение 24 ч у лиц с ИМТ <25 кг/м² было практически одинаковым (73,6 и 77,0% соответственно), тогда как при ИМТ ≥30 кг/м² показатели составили 81,8 и 84,8% (p=0,022). В группе пациентов с НЭРБ число дней без изжоги в течение 24 ч на фоне применения декслансопразола в дозе 30 мг значительно превосходило плацебо у лиц как с избыточной массой тела (ИМТ 25–30 кг/м²) –

57,7 и 17,2% (p≤0,0001), так и с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) – 14,8 и 56% соответственно p≤0,0001.

Заключение

Широкая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни диктует необходимость поиска новых эффективных препаратов. При этом одной из основных причин рефрактерного течения заболевания является снижение приверженности пациентов к лечению ингибиторами протонной помпы. Применение нового ИПП декслансопразола с однократным дозированием и возможностью использования вне зависимости от приема пищи позволит повысить комплаенс к терапии и уменьшить частоту и интенсивность симптомов у пациентов как с эрозивным эзофагитом, так и неэрозивной рефлюксной болезнью.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. М., 2013:22 с.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B. et al., Gastroesophageal reflux disease. Clinical guidelines. M., 2013:22 p.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(2):13-9.
- Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Evolution of concepts on the role of disorders of motor function of the esophagus in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(2):13-9.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег. уд. ЛП 002477-260514.
- The instruction on medical application of Deksilant®. Reg. #. LP 002477-260514.
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Дзулай Г.С., Бутов М.А., Абдулхаков Р.А., Еремина Е.Ю., Тарасова Л.В., Сафонова О.В., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги алгинатом: результаты многоцентрового исследования ВИА АПИА. Эксперим клин гастроэнтерол 2010; 6:70-6.
- Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A., Dzhulay G.S., Butov M.A., Abdulkhakov R.A., Yeremina Ye.Yu., Tarasova L.V., Safonova O.V., Firsova L.D., Kozhurina T.S. Improvement of quality of life by relief and prevention of heartburn by alginate: results of multicenter study VIA APIA. Eksperim klin gastroenterol 2010; 6:70-6.
- Маев И.В., Андреев Д.И., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Consilium medicum 2013; 15(8):30-4.
- Mayev I.V., Andreyev D.I., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. Consilium medicum 2013; 15(8):30-4.
- Маев И.В., Вьючкова Е.С., Шекина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века. Лечащий врач 2004; 4:10-4.
- Mayev I.V., Vyuchkova Ye.S., Shekina M.I. Gastroesophageal reflux disease – disease of XXI century. Lechaschy vrach 2004; 4:10-4.
- Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(2):14-21.
- Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzahaya N.L. Disorders of esophageal clearance at gastroesophageal reflux disease and potentials of their treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(2):14-21.
- 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., Dzahaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A. New aspects of guidelines on treatment of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol gepatol 2013; 1(4):1-9.
- Шептулин А.А. Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(6):81-5.
- Sheptulin A.A. Modern options and prospects of treatment of resistant forms of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(6):81-5.
- Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W., et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. Digestion 1992; 51:59-67.
- Bergstrand R., Grind M., Nyberg G., Olafsson B. Decreased oral bioavailability of lansoprazole in healthy volunteers when given with a standard breakfast. Clin Drug Invest 1995; 9:67-71.
- Boulanger L., Mody R., Bao Y., Kothari S., Russell M.W. Does the dosing frequency of proton pump inhibitors (PPIs) affect medication adherence among patients diagnosed with gastroesophageal reflux disease (GERD)? Gastroenterology 2008; 134 (Suppl 1):321-2.
- Dabholkar A.H., et al. The 12-month safety profile of dexlansoprazole, a proton pump inhibitor with a dual delayed release formulation, in patients with gastroesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:366-77.
- Chang P., Friedenberf F. Obesity and GERD. Gastroenterol Clin 2014; 43:161-73.

15. *Chey W.D., Inadomi J.M., Booher A.M., Sharma V.K., Fendrick A.M., Howden C.W.* Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1237-42.
16. *Chey W.D., Mody R.R., Wu E.Q., Chen L., Kothari S., Persson B., Beaulieu N., Lu M.* Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(8):1869-78.
17. *Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M.* Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(39):6529-35.
18. *Dean B.B., Gano A.D. Jr., Knight K., et al.* Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:656-64.
19. *Delhotal-Landes B., Cournot A., Vermerie N., Dellatolas F., Benoit M., Flouvat B.* The effect of food and antacids on lansoprazole absorption and disposition. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; 3:315-20.
20. *Dellon E., Shaheen N.* Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: The changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2010; 139:7-13.
21. *DeVault K.R., Castell D.O.* Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190-200.
22. *Donnellan C., Sharma N., Preston C., Moayyedi P.* Medical treatments for the maintenance therapy of reflux esophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003245.
23. *El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J.* Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63(6):871-80.
24. *Fass R., Chey W.D., Zakko S.F., Anshivarothai N., Palmer R.N., Perez M.C., Atkinson S.N.* Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:1261-72.
25. *Fass R., Ofman J.J.* Gastroesophageal reflux disease — should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1901-9.
26. *Fass R., Tougas G.* Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002; 51:885-92.
27. *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.
28. *Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P.* Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1473-7.
29. *Katz P., Gerson L., Vela M.* Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-28.
30. *Keski-Rahkonen A., Kaprio J., Rissanen A., Virkkunen M., Rose R.J.* Breakfast skipping and health-compromising behaviors in adolescents and adults. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:842-53.
31. *Kukulka M., Eisenberg C., Nudurupati S.* Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4:213-20.
32. *Lagergren J., Bergström R., Lindgren A.* Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
33. *Lee R.D., Vakily M., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N.* Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of a proton pump inhibitor — evidence for dosing flexibility. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:824-33.
34. *Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C., Larsen L., O'Neil J., Atkinson S.N.* Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:742-54.
35. *Metz D.C., Vakily M., Dixit T., Mulford D.* Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:928-37.
36. Nexium (esomeprazole magnesium). Full prescribing information. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2010.
37. *Persson K.* When do ulcer patients take their acid inhibiting medication? *Hassle Information* 1993; 7:19-23.
38. *Peura D.A., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C.* The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(8):810-8.
39. Prevacid (lansoprazole). Full prescribing information. Lake Forest, IL: TAP Pharmaceutical Products, Inc., 2008.
40. Prilosec (omeprazole). Full prescribing information. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2008.
41. *Sachs G., Shin J.M., Briving C., Wallmark B., Hersey S.* The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35:277-305.
42. *Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C., Pilmer B.L., Lee M., Atkinson S.N., Peura D.* Clinical trials: healing of erosive esophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation — results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:731-41.
43. *Sostek M.B., Chen Y., Andersson T.* Effect of timing of dosing in relation to food intake on the pharmacokinetics of esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:386-90.
44. *Vaz-da-Silva M., Loureiro A.I., Nunes T.* Bioavailability and bioequivalence of two enteric-coated formulations of omeprazole in fasting and fed conditions. *Clin Drug Invest* 2005; 25:391-9.
45. *Wu J.C., Lai L.H., Chow D.K., Wong G.L., Sung J.J., Chan F.K.* Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(2):155-60.