Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: типичные проблемы терапии и пути их преодоления

Д. С. Бордин[1, 2], С. В. Колбасников[2], А. Г. Кононова[2]

[1] *Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы*

[2] *Тверской государственный медицинский университет*

Цель обзора: рассмотрение основных патогенетических механизмов и подходов к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. В основе патогенеза ГЭРБ лежит гастроэзофагеальный рефлюкс, источником которого является «кислотный карман». Рассмотрены механизмы воздействия различных групп фармакопрепаратов при ГЭРБ. Отмечено, что наиболее эффективными являются ингибиторы протонной помпы, устраняющие рефлюкс путем уменьшения объема и снижения повреждающего потенциала «кислотного кармана». Особое внимание уделено проблеме терапии «рефрактерной» ГЭРБ. Показаны преимущества эзомепразола для достижения и поддержания ремиссии при тяжелых рефлюкс-эзофагитах.

Заключение. Существуют различные причины неэффективности терапии ГЭРБ. Среди них неполное устранение рефлюкса ингибитором протонной помпы и нерефлюксные механизмы формирования симптомов, требующие выявления и коррекции.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патогенез, ингибиторы протонной помпы, эзомепразол.

Gastroesophageal Reflux Disease: Typical Treatment Problems and Approaches to Their Solution

D. S. Bordin[1, 2], S. V. Kolbasnikov[2], A. G. Kononova[2]

[1] *Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare*

[2] *Tver State Medical University*

Objective of the Review: To discuss the main pathogenic mechanisms underlying gastroesophageal reflux disease (GERD) and approaches to treating this condition.

Key Points: GERD results from gastroesophageal reflux that originates from the acid pocket. This paper outlines the action mechanisms of different pharmaceuticals used to treat GERD. The most effective treatments, the authors emphasize, are proton-pump inhibitors, which reduce the size and the damaging effects of the acid pocket. They specifically focus on treating refractory GERD. This paper describes the advantages of esomeprazole in achieving and maintaining remission in severe reflux esophagitis.

Conclusion: In GERD, poor response to therapy can be explained in several ways: These include incomplete reflux control by a proton-pump inhibitor and non-reflux mechanisms, which need to be identified and corrected, that lead to the development of symptoms.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, pathogenesis, proton-pump inhibitors, esomeprazole.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее изучаемых заболеваний пищеварительного тракта, что связано с ее высокой распространенностью, рецидивирующим течением и проблемами лечения.

ГЭРБ — это состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. Болезнь проявляется широким спектром пищеводных симптомов (прежде всего изжогой и регургитацией) и внепищеводных синдромов (к которым относятся ассоциированные с рефлюксом бронхиальная астма, кашель, ларингит и др.). Осложнениями ГЭРБ являются рефлюкс-эзофагит, стриктуры пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода (*табл. 1*) [33].

Распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки составляет 10–20% [11]; в Москве она достигает 23,6%, в городах России, по данным исследования МЭГРЕ, — 13,3% [6].

ПАТОГЕНЕЗ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

В основе патогенеза ГЭРБ лежит заброс в пищевод содержимого желудка (чаще всего кислого) — гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Его возникновению способствует градиент давления, направленный из желудка в пищевод, так как внутрибрюшное давление превышает внутригрудное. Противостоит ему антирефлюксный барьер, поддерживающий зону высокого давления между желудком и пищеводом [32].

Несостоятельность антирефлюксного барьера связывают со снижением давления покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС), увеличением частоты и продолжительности эпизодов его транзиторных расслаблений (ТР НПС), формированием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Тонус НПС может резко снижаться под действием ряда стимулов, таких как курение, употребление алкоголя, жиров, прием ряда лекарственных средств (нитраты, антагонисты кальция, спазмолитики, бензодиазепины, эстрогены и др.). Снижение тонуса НПС прогрессирует с возрастом.

Бордин Дмитрий Станиславович *— д. м. н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» Минздрава России. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: dbordin@mail.ru*

Колбасников Сергей Васильевич *— д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» Минздрава России. 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. E-mail: kabinet208@mail.ru*

Кононова Алла Геннадьевна *— к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» Минздрава России. 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. E-mail: allakononova@mail.ru*

Таблица 1

Монреальское определение и классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [33]

Пищеводные синдромы		Внепищеводные синдромы	
Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами	Синдромы с повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена	Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается
1. Классический рефлюксный синдром. 2. Синдром боли в грудной клетке	1. Рефлюкс-эзофагит. 2. Стриктуры пищевода. 3. Пищевод Барретта. 4. Аденокарцинома пищевода	1. Кашель рефлюксной природы. 2. Ларингит рефлюксной природы. 3. Бронхиальная астма рефлюксной природы. 4. Эрозии зубной эмали рефлюксной природы	1. Фарингит. 2. Синуситы. 3. Идиопатический фиброз легких. 4. Рецидивирующий средний отит

ТР НПС необходимы для выпускания проглоченного с пищей воздуха, они возникают при растяжении верхней части желудка воздухом или пищей. У больных ГЭРБ наблюдается больше эпизодов ТР НПС, чем у здоровых, и увеличивается их доля, ассоциированная с ГЭР [30].

При наличии ГПОД НПС перемещается из зоны высокого внутрибрюшного в зону низкого внутригрудного давления, происходит разобщение внутреннего (сфинктер) и наружного (ножки диафрагмы) компонентов антирефлюксного барьера, что нарушает его нормальное функционирование. Кроме того, при ГПОД страдает пищеводный клиренс и увеличивается частота ТР НПС [22].

Существенным фактором патогенеза ГЭРБ является повышение внутрибрюшного или внутрижелудочного давления, которое может обусловливаться беременностью, а также такими патологическими состояниями, как абдоминальное ожирение, запор, метеоризм, нарушение опорожнения желудка (желудочный или дуоденальный стаз функциональной или органической природы). Большинство из этих состояний устранимо, их выявление и коррекция повышают эффективность лечения.

Источником ГЭР является слой небуферизованной кислоты, образуемый на поверхности содержимого желудка в зоне гастроэзофагеального соединения после приема пищи, — «кислотный карман». При наличии ГПОД «кислотный карман» располагается выше, что способствует увеличению выраженности кислотного рефлюкса [1, 16].

Результат воздействия ГЭР на слизистую оболочку пищевода определяется составом (соляная кислота, пепсин, компоненты дуоденального содержимого), длительностью воздействия (определяемой адекватностью пищеводного клиренса) и резистентностью слизистой оболочки пищевода.

ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Целями терапии ГЭРБ являются купирование или значительное снижение частоты и выраженности симптомов заболевания, лечение и профилактика осложнений, улучшение самочувствия и качества жизни больных.

Лечение ГЭРБ предусматривает изменение образа жизни, соблюдение диеты и фармакотерапию (антисекреторные препараты, прокинетики, антациды, альгинаты); при неэффективности этих мер рекомендуется хирургическое вмешательство.

Среди рекомендаций по изменению образа жизни у больных ГЭРБ наиболее эффективны: подъем изголовья кровати; снижение массы тела, если имеется ее избыток (ИМТ > 25 кг/м^2); отказ от поздних (менее чем за 2–3 часа до сна) приемов пищи, особенно жирной. Ограничение в рационе продуктов, содержащих кофеин (кофе, крепкий чай, кола), цитрусовых, томатов и т. д. рекомендуется только у больных, отмечающих явную связь симптомов с их употреблением [23]. У больных с запором и синдромом избыточного бактериального роста показана их коррекция.

Основной мишенью используемых в настоящее время фармакологических препаратов является «кислотный карман». Так, ингибиторы протонной помпы (ИПП) снижают объем и повышают pH «кислотного кармана» путем воздействия на кислотопродукцию желудка [28]. Прокинетики способны перемещать «кислотный карман» от пищеводно-желудочного перехода. Альгинаты физически препятствуют ГЭР путем образования гелевого барьера (рафта) на поверхности «кислотного кармана».

Вероятность устранения изжоги возрастает по мере угнетения секреции соляной кислоты, поэтому для контроля симптомов ГЭРБ наиболее эффективны ИПП [34]. Первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, у большинства пациентов в течение первых двух дней лечения изжога не уменьшается [26]. Скорость и эффективность устранения изжоги рассматриваются как факторы, оказывающие важнейшее влияние на удовлетворенность больного лечением и на его приверженность к лечению (комплаенс) [10]. Поэтому в первые дни применения ИПП рекомендуется их комбинация с антацидами или альгинатами [25].

Для заживления эрозий, поддержания эндоскопической ремиссии и контроля симптомов при ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом также наиболее эффективны ИПП [12]. Четырехнедельный прием ИПП обеспечивает заживление рефлюкс-эзофагита у 90% больных [19].

Продолжительность антисекреторного эффекта ИПП коррелирует с площадью под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC), которая отражает количество препарата, достигшего протонной помпы [3]. После первого приема ИПП наибольшее значение AUC отмечено у пантопразола (*табл. 2*). У эзомепразола после первого приема величина AUC ниже, но по мере увеличения длительности лечения она нарастает и к 7-му дню терапии является наибольшей среди ИПП предыдущих поколений. Эзомепразол (Нексиум) представляет собой первый препарат, действующим веществом которого является чистый оптический левовращающий изомер ИПП — S-стереоизомер омепразола. Благодаря этому достигнуто улучшение его фармакологического профиля. Абсолютная биодоступность эзомепразола после приема первой дозы 40 мг составляет 64% и к 7-му дню терапии возрастает до 89%. Особенности фармакокинетики эзомепразола обеспечивают более длительные, чем при использовании ИПП предыдущих поколений, сроки подавления секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка и поддержания pH в теле желудка более 4 [29].

Таблица 2

Фармакокинетика ингибиторов протонной помпы [8, 31]

Параметры	Омепразол, 20 мг	Эзомепразол, 40 мг	Лансопразол, 30 мг	Пантопразол, 40 мг	Рабепразол, 20 мг
Биодоступность, %	30–65	64–89	80–85	77	52
AUC, мкмоль/л/ч	1,11–2,23	4,32–11,21	5,01	9,93	2,12
T ½, ч	0,5–1,2	1,2	1,3–3,0	1,0–1,9	1,0–2,0
T max, ч	0,5–3,5	1–2	1,7	1,1–3,1	2,0–5,0

Примечание. AUC — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время».

При метаанализе рандомизированных клинических исследований (10 исследований, 15 316 больных) показано преимущество эзомепразола перед другими ИПП в заживлении рефлюкс-эзофагита. Через 4 недели его эффективность была выше на 10% (ОР = 1,1; 95%-й ДИ: 1,05–1,15), через 8 недель терапии — на 5% (ОР = 1,05; 95%-й ДИ: 1,02–1,08). Наибольшее преимущество эзомепразола отмечено у больных с тяжелым рефлюкс-эзофагитом: показатель NNT (количество больных, которых необходимо пролечить для достижения одного хорошего результата) составил 50 при степени A по Лос-Анджелесской классификации, 33 при степени B, 14 при степени C и 8 при степени D [17].

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

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

«Рефрактерная» ГЭРБ становится все более распространенной проблемой в клинической практике. По данным R. Fass и соавт., у 10–40% больных ГЭРБ не удается полностью купировать симптомы или уменьшить их выраженность при назначении стандартной дозы ИПП [15].

Причины сохранения симптомов у больного ГЭРБ при лечении ИПП [14]:

- сохранение патологического кислотного рефлюкса (снижение биодоступности и ускоренный метаболизм ИПП, низкий комплаенс больного, неправильное применение ИПП по отношению к приему пищи);
- повышенная чувствительность пищевода (гиперсенситивный пищевод), вследствие которой «нормальный» кислый рефлюкс вызывает симптомы;
- некислотный рефлюкс (дуоденогастральный рефлюкс, желчный рефлюкс).

При неэффективности полной дозы ИПП для купирования симптомов требуется уточнение диагноза, так как аналогичную симптоматику может обусловливать другая патология [9]:

- функциональная изжога;
- моторные нарушения пищевода (ахалазия, эзофагоспазм, склеродермия);
- эозинофильный, лекарственный, инфекционный эзофагит;
- заболевания соседних органов (желчнокаменная болезнь, онкопатология, болезни сердечно-сосудистой системы, нейромышечные заболевания и др.).

Поскольку эффект ИПП наступает не сразу, а нередко и через несколько дней приема, больной должен быть предупрежден об этом и располагать средствами «скорой помощи» при изжоге (альгинатами или антацидами). В противном случае он может расценить назначенное лечение как неэффективное и отказаться от него. Возможна и обратная ситуация: испытав облегчение симптомов, пациент может преждевременно прекратить прием ИПП. Показано, что к концу 1 и 6 месяцев после назначения ИПП лишь 55% и 30% больных ГЭРБ продолжают принимать назначенное лекарство [13].

Оптимален прием ИПП за 30 минут до завтрака, что позволяет обеспечить его максимальную концентрацию в крови в период наибольшей стимуляции кислотопродукции принятой пищей [27]. Такой режим приема ИПП соблюдают лишь 46% больных, среди остальных значительная часть принимает лекарство более чем за час до еды (39%), после еды (30%), перед сном (28%) или по необходимости (3%), что снижает эффективность лечения [18].

ЭГДС и морфологическое исследование позволяют выявить эзофагит нерефлюксной природы, в частности эозинофильный. Уточнение других возможных причин неэффективности лечения требует применения соответствующих диагностических тестов, прежде всего проведения суточного pH или импеданс-pH-мониторинга, манометрии пищевода.

К возможным причинам сохранения симптомов на фоне лечения относятся особенности метаболизма ИПП. У больных с ускоренным метаболизмом (быстрых метаболайзеров) концентрация препарата может не достигать значений, достаточных для обеспечения адекватного антисекреторного эффекта [24]. Эзомепразол (Нексиум) в меньшей степени метаболизируется системой цитохромов P450 печени по сравнению с R-изомером омепразола, что снижает вариабельность его клинических эффектов [20].

При обследовании 154 больных ГЭРБ, получавших ИПП в стандартной суточной дозе, лечение было неэффективно в 13,6% случаев [5]. Причинами сохранения изжоги у 4,5% больных явились индивидуальные особенности фармакокинетики препарата, у 9,1% — нерефлюксные механизмы формирования симптомов на фоне психической дезадаптации [5]. На фоне последней может формироваться гиперчувствительность пищевода, при которой больной болезненно реагирует даже на малоинтенсивные воздействия как рефлюксной, так и нерефлюксной природы [2].

Если причинами сохранения симптомов являются недостаточное подавление кислотопродукции и сохранение кислотного рефлюкса, следует увеличить дозу или заменить ИПП [7]. Показано, что на терапию стандартными дозами ИПП отвечают 80–90% больных ГЭРБ с рефлюкс-эзофа-

гитом стадий A и B по Лос-Анджелесской классификации, а на удвоенные дозы — такое же количество больных со стадиями C и D. Среди больных эндоскопически негативной формой заболевания стандартные дозы ИПП эффективны у 50–60%, из оставшихся на удвоенные дозы ИПП отвечают 60–70%. Таким образом, остаются примерно 10% больных, которые требуют либо другого лечения, либо пересмотра диагноза [4].

В 2008 г. было опубликовано многоцентровое исследование, включавшее 99 больных ГЭРБ, у которых, несмотря на прием стандартной дозы ИПП в течение 8 недель, сохранялись симптомы. При замене ИПП на эзомепразол (Нексиум) в дозе 40 мг было получено статистически значимое уменьшение частоты возникновения и выраженности изжоги, регургитации и боли в эпигастрии. Так, средняя частота возникновения изжоги уменьшилась с 4,4 дня в неделю до 1 дня в неделю, т. е. на 78% ($p < 0,0001$) [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существуют различные причины неэффективности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Среди них неполное устранение рефлюкса ингибитором протонной помпы (ИПП) и нерефлюксные механизмы формирования симптомов, требующие выявления и коррекции.

Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ наиболее эффективны ИПП, назначаемые 1–2 раза в сутки за 20–30 минут до приема пищи. Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ сходна. Вместе с тем эзомепразол (Нексиум) имеет преимущества в ситуациях, требующих более выраженного подавления кислотопродукции: при неэффективности контроля симптомов с применением стандартных доз других ИПП, а также для достижения и поддержания эндоскопической ремиссии заболевания у больных с тяжелыми рефлюкс-эзофагитами (стадий C и D по Лос-Анджелесской классификации).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бордин Д. С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевт. арх. 2014. № 2. С. 76–81.*
2. *Бордин Д. С., Фирсова Л. Д. Изжога и психический статус больного // Дневник Казан. мед. школы. 2013. № 2. С. 10–13.*
3. *Исаков В. А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига, 2001. 304 с.*
4. *Исаков В. А. НЭРБ и ЭРБ: две стороны одной медали? // Клин. гастроэнтерология и гепатология. Рус. изд. 2008. № 3. С. 166–168.*
5. *Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А., Фирсова Л. Д. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // Терапевт. арх. 2012. № 2. С. 16–21.*
6. *Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // Терапевт. арх. 2011. № 1. С. 45–50.*
7. *Морозов С. В., Цодикова О. М., Исаков В. А., Терещенко С. Г. и др. Влияние эзомепразола и рабепразола на закисление пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, интенсивно метаболизирующих ингибиторы протонного насоса // Терапевт. арх. 2005. № 2. С. 21–25.*
8. *Andersson T., Holmberg J., Röhss K., Walan A. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole // Br. J. Clin. Pharmacol. 1998. Vol. 45. N 4. P. 369–375.*
9. *Dellon E. S., Shaheen N. J. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. N 1. P. 7–13.*
10. *Dent J., Armstrong D., Delaney B., Moayyedi P. et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs // Gut. 2004. Vol. 53. Suppl. 4. P. iv1–24.*
11. *Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2005. Vol. 54. N 5. P. 710–717.*
12. *Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review). Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd // The Cochrane Library. 2009. Iss. 2.*
13. *El-Serag H. B., Fitzgerald S., Richardson P. The extent and determinants of prescribing and adherence with acid-reducing medications: a national claimsdatabase study // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. N 9. P. 2161–2167.*
14. *Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 6. N 4. P. 393–400.*
15. *Fass R., Shapiro M., Dekel R., Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease — where next? // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22. N 2. P. 79–94.*
16. *Fletcher J., Wirz A., Young J., Vallance R. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. N 4. P. 775–783.*
17. *Gralnek I. M., Dulai G. S., Fennerty M. B., Spiegel B. M. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a metaanalysis of randomized clinical trials // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 4. N 12. P. 1452–1458.*
18. *Gunaratnam N. T., Jessup T. P., Inadomi J., Lascewski D. P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. N 10. P. 1473–1477.*
19. *Holtmann G., Adam B., Liebregts T. Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease — lifestyle advice and medication // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. Suppl. 8. P. S24–27.*
20. *Johnson D. A. Review of esomeprazole in the treatment of acid disorders // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. N 2. P. 253–264.*
21. *Jones R., Patrikios T. The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62. N 12. P. 1844–1850.*
22. *Kahrilas P. J., Shi G., Manka M., Joehl R. J. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in refluxpatients with hiatal hernia // Gastroenterology. 2000. Vol. 118. N 4. P. 688–695.*
23. *Katz P. O. Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. N 3. P. 308–328.*
24. *Klotz U. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs) // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 65. N 1. P. 1–2.*
25. *Manabe N., Haruma K., Ito M., Takahashi N. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // Dis. Esophagus. 2012. Vol. 25. N 5. P. 373–380.*
26. *McQuaid K. R., Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний // Клин. гастроэнтерология и гепатология. Рус. изд. 2008. № 3. С. 184–192.*
27. *Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors — overview and clinical implications // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. Suppl. 6. P. S1–10.*
28. *Rohof W., Bennink R., Boeckxstaens G. Effect of PPIs on the size, position and acidity of the postprandial acid pocket // Gastroenterology. 2012. 142: S–92.*
29. *Röhss K., Lind T., Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2004. Vol. 60. N 8. P. 531–539.*
30. *Sifrim D., Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? // Am. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 96. N 9. P. 2529–2532.*
31. *Spencer C. M., Faulds D. Esomeprazole // Drugs. 2000. Vol. 60. N 2. P. 321–329.*
32. *Tytgat G. Патогенез ГЭРБ // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2004. № 5 (спецвыпуск). С. 6–11.*
33. *Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P., Dent J. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. N 8. P. 1900–1920.*
34. *Van Pinxteren B., Numans M. E., Bonis P. A., Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative refluxdisease // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. N 4. CD002095.* ■

Библиографическая ссылка:
Бордин Д. С., Колбасников С. В., Кононова А. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: типичные проблемы терапии и пути их преодоления // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2016. № 1 (118). С. 14–18.