

С.В. МОРОЗОВ¹, к.м.н., Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ², к.м.н., В.С. КРОПОЧЕВ¹¹ Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии, Москва² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭРОЗИВНЫМ ЭЗОФАГИТОМ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – одно из наиболее широко встречающихся заболеваний гастроэнтерологического профиля. Выделяют несколько форм заболеваний, в том числе неэрозивную форму, эрозивный эзофагит, пищевод Барретта. В статье представлен обзор средств, используемых для лечения эрозивной формы ГЭРБ и длительной поддерживающей терапии с позиций доказательной медицины. Основными целями лечения эрозивного эзофагита являются заживление повреждений слизистой оболочки пищевода, обеспечение длительной ремиссии заболевания, нормализация качества жизни больных. В настоящее время основой терапии эрозивного эзофагита являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эти препараты используются на всех этапах лечения как для купирования симптомов, так и для заживления повреждений слизистой оболочки пищевода, а также в составе длительной поддерживающей терапии. Ввиду необходимости длительного использования ИПП закономерно возникают вопросы об их безопасности. В публикациях последних лет отмечена возможность увеличения рисков развития хронической болезни почек, инфаркта миокарда, пневмоний, развития дефицита кальция, магния, железа, витамина B₁₂. В то же время анализ исследований, лежащих в основе наличия рисков длительного использования ИПП, выявляет ряд существенных недостатков, уменьшающих их доказательную ценность. В настоящей работе приведены данные о наиболее часто обсуждаемых рисках и их критическая оценка.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, эрозивный эзофагит, ингибиторы протонной помпы, деклансопразол.

S.V. MOROZOV¹, PhD in medicine, Yu.A. KUCHERYAVY², PhD in medicine, V.S. KROPOCHEV¹.¹ Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

TREATMENT OF PATIENTS WITH EROSIIVE ESOPHAGITIS. A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Gastroesophageal reflux disease is one of the most common diseases of the gastroenterological profile. There are several forms of illness, including non-erosive forms, erosive esophagitis, Barrett esophagus. The article provides an overview of the drugs used to treat the erosive form of GERD and long-term supportive therapy from the perspective of evidence-based medicine. The main objectives of the treatment of erosive esophagitis are to heal esophagus mucosa lesions, achieve long-term remissions, and normalize the patients' life quality. The proton pump inhibitors (PPIs) have steadily become the mainstay in treatment of erosive esophagitis. These drugs are used at all stages of treatment, both for the relief of symptoms and healing of oesophagus mucosa lesions, and as the long-term supportive therapy. Due to the need for long-term use of IPI, their safety are open to question. The recent publications reported an increased risk of chronic kidney disease, myocardial infarction, pneumonia, calcium, magnesium, iron, vitamin B₁₂ deficiency. At the same time, the analysis of studies underlying the risks of long-term PPI use detected some significant disadvantages that reduce their evidence-based value. This paper provides data on the most frequently discussed risks and critical assessment of them.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, treatment, erosive esophagitis, proton pump inhibitors, dexlansoprazole.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – состояние, характеризующееся развитием значимо беспокоящих пациента симптомов вследствие рефлюкса желудочного содержимого. Является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения в большинстве стран мира [1]. Данные популяционных исследований свидетельствуют о наличии тенденции к росту частоты встречаемости проявлений этого заболевания во всем мире [2–6]. Наличие симптомов ГЭРБ, таких как изжога и отрыжка кислым, существенно ухудшает качество жизни больных и сопряжено с экономическими затратами, связанными с утратой трудоспособности, высокой стоимостью диагностики и лечения [2, 4, 7].

Спектр осложнений заболевания – пептические стриктуры пищевода, кровотечения из эрозий и язв, формирование аденокарциномы пищевода – обуславливают необходимость своевременной диагностики и качественного лечения ГЭРБ [4, 7].

Долгое время неэрозивная форма ГЭРБ рассматривалась как «начальное» проявление заболевания, а эрозивная или язвенная формы рефлюкс-эзофагита с его осложнениями – в качестве «развернутой» стадии заболевания. Результаты наблюдений, имеющих в настоящее время, позволяют считать, что эрозивная форма (ЭЭ) и неэрозивная форма ГЭРБ (НЭРБ) не имеют тенденции к самостоятельной трансформации одна в другую и могут существовать независимо друг от друга [8–10]. Более того, ряд авторов предлагает выделять третью самостоятельную

форму заболевания – пищевод Барретта [11], возникающую не только на фоне ЭЭ, но и на фоне НЭРБ, а также в ряде случаев протекая без типичных симптомов ГЭРБ. Вероятно, такая особенность течения заболевания обусловлена совокупностью факторов: генетическими особенностями пациентов, их образом жизни, а также комплексным влиянием окружающей среды, которые в совокупности определяют баланс между защитными свойствами слизистой оболочки пищевода и активностью повреждающих факторов [12].

Целями терапии при любых проявлениях ГЭРБ являются: быстрое и эффективное устранение симптомов заболевания, обеспечение заживления повреждений слизистой оболочки, обеспечение длительной ремиссии заболевания, улучшение качества жизни пациентов, снижение риска осложнений [1].

Достижение этих целей возможно при использовании ряда подходов. Одним из них является модификация образа жизни и диеты. Современные диетологические рекомендации включают коррекцию рационов больных с ограничением использования жиров, в особенности животного происхождения, отказ от употребления алкоголя, уменьшение общей калорийности рациона, увеличение квоты пищевых волокон в рационе больных. Используется дробное питание небольшими по объему порциями, последний прием пищи рекомендуют проводить не менее чем за два часа до сна. Эффективность модификации образа жизни и диеты не была оценена в сравнительных исследованиях у больных эрозивным эзофагитом. Имеются лишь отдельные исследования по оценке эффективности диетологических подходов у больных неэрозивной формой ГЭРБ [13, 50].

Для фармакологической коррекции проявлений ГЭРБ используется несколько групп лекарственных средств.

Антациды и алгинаты

Данные, полученные в ходе исследования распространенности изжоги среди взрослых пациентов, посещающих участкового врача-терапевта (АРИАДНА), свидетельствуют о том, что 80% респондентов, испытывающих данный симптом, принимают антацидные препараты или алгинаты [14]. Данные анализа фармацевтического рынка свидетельствуют об аналогичной тенденции и в США: продажи безрецептурных средств (включая антациды и алгинаты) превышают 1,2 млрд долл. в год [15]. Популярность этих средств, сохраняющаяся по настоящее время, легко объяснима. Действительно, как препараты из группы антацидов, так и алгинаты или их комбинации позволяют добиться быстрого купирования изжоги. Результаты исследований показывают, что начало их действия отмечается в пределах 3–7 минут [16–17]. Кроме того, в большинстве стран мира эти средства отпускаются без рецепта, что делает их наиболее доступным способом, помогающим пациентам облегчить симптомы ГЭРБ до визита к врачу для получения адекватной медицинской помощи [18]. Общим недостатком этих средств является небольшая длительность действия: от 20 до 60 минут для антацидов и до 4 часов для алгинатов, что предполагает необходи-

мость их повторного использования при выраженных и упорных симптомах [15, 17]. Небольшая по длительности эффективность обусловлена особенностями механизма действия: для антацидов – это нейтрализация некоторого количества уже имеющейся в желудке кислоты, в то время как для алгинатов дополнительно – создание флотирующей взвеси с нейтральным уровнем pH на поверхности желудочного содержимого, предположительно оказывающего протективное воздействие на слизистую оболочку пищевода в случае рефлюкса [19]. К сожалению, исследования *in vivo* с использованием сцинтиграфии и эндоскопических исследований не подтвердили возможность адгезии этой взвеси к слизистой оболочке пищевода и также продемонстрировали кратковременность (20–60 мин для антацидов и 1–3 часа для алгинатов) ее нахождения в желудке [27, 20–23]. Следует отметить, что эффективность этих средств наиболее выражена после приема пищи [24]. Исходя из этих фактов, вероятно, сферой их современного использования является симптоматическое использование для быстрого купирования изжоги или боли за грудиной, возникающих после приема пищи у тех пациентов, которые испытывают симптомы редко (менее 1 раза в неделю) [3]. Отсутствие системного действия и низкая вероятность побочных действий также обуславливают возможность симптоматического использования этих средств при возникновении изжоги у беременных [25, 26].

Прокинетики

К этой группе средств относятся цизаприд, метоклопрамид, домперидон, тегасерод, итоприд. Фармакологическое действие этих препаратов заключается в усилении антропилорической моторики, приводящей к ускоренной эвакуации желудочного содержимого, повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и тем самым уменьшению количества гастроэзофагеальных рефлюксов и времени контакта желудочного содержимого со слизистой пищевода [27]. Использование ряда из этих средств ограничено ввиду имеющихся побочных действий (цизаприд, тегасерод). Использование препаратов этой группы для лечения НЭРБ широко обсуждается [27, 28]. Действительно, увеличение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и ускорение эвакуации из желудка могло бы существенно улучшить эффективность лечения ГЭРБ. Несмотря на то что имеющиеся данные свидетельствуют о возможности достижения этих эффектов, по крайней мере, при использовании некоторых препаратов этой группы [29], до настоящего времени масштабных исследований, подтверждающих эффективность препаратов этой группы, не получено. Небольшие по численности включенных пациентов работы оценивали эффективность прокинетиков в купировании симптомов заболевания при НЭРБ, однако в полной мере оценить результаты не представляется возможным, поскольку ввиду отсутствия верификации диагноза в эти работы могли быть включены пациенты с наличием функциональной диспепсии [30]. В метаанализе работ, посвященных эффективности прокинетиков в устранении симптомов ГЭРБ, как в виде монотерапии, так и в комбинации с антисекре-

торными средствами отношение шансов наличия положительного эффекта составило 1,7 (95%ДИ 1,37–2,12) по сравнению с плацебо. При этом увеличение вероятности купирования симптомов варьировало от 18% до 41% (NNT 3–6) [31], что позволило авторам сделать вывод об умеренной силе доказательной базы в отношении купирования симптомов ГЭРБ при помощи этих средств.

Антисекреторные средства

Антисекреторные средства – препараты выбора для фармакологической терапии ГЭРБ. Выделяют 2 класса кислотоснижающих препаратов: блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Различием в действии этих двух групп препаратов является воздействие их на разные уровни выработки кислоты. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (БН₂РГ) – циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин и роксатидин – частично влияют на выработку соляной кислоты, угнетая лишь стимулирующие влияния гистамина, в то время как ингибиторы протонного насоса влияют на общий конечный этап ее секреции, что и обуславливает их большую эффективность. Скорость наступления эффекта после приема однократной дозы препаратов этой группы составляет 1–3 часа, продолжительность антисекреторного действия для БН₂РГ относительно небольшая, в среднем по классу составляя 8–10 часов, кроме того, для всех представителей этой группы лекарственных средств характерно последовательное снижение эффективности при длительном приеме за счет синдрома «усталости рецепторов» [32, 33].

Все имеющиеся в настоящее время ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол, декслансопризол) необратимо блокируют общий конечный этап выработки кислоты – H^+K^+ -АТФазу за счет образования ковалентной связи с ней. Скорость наступления эффекта при однократном приеме стандартной разовой дозы составляет в среднем около 2 часов, при этом продолжительность действия, варьируя между отдельными представителями данного класса лекарственных средств, а также в связи с генетическими особенностями пациентов может достигать 72 часов [34].

Возможности современной терапии неэрозивной формы ГЭРБ были рассмотрены нами в одной из предыдущих работ [13]. В настоящей публикации рассмотрены современные аспекты лечения рефлюкс-эзофагита (эрозивной формы ГЭРБ).

В соответствии с современными рекомендациями основой терапии данной формы заболевания является использование ИПП [35, 36]. При этом основными целями их назначения являются достижение заживления повреждения слизистой оболочки пищевода в возможно короткие сроки и удержание ремиссии заболевания на максимально длительный срок, при этом должна быть обеспечена безопасность пациентов в течение всего периода лечения.

ЗАЖИВЛЕНИЕ ЭРОЗИВНОГО ЭЗОФАГИТА

Широкое внедрение в клиническую практику ИПП позволило не только достаточно эффективно влиять на

симптомы ГЭРБ, но и обеспечивать заживление эрозий пищевода. На основании наблюдений за больными ГЭРБ, получавшими омепразол, Н. Белл с соавт. выявили закономерность, что заживление эрозий пищевода к контрольному сроку 8 нед. происходит в 80–90% случаев, если удается поддержать рН в пищеводе > 4 не менее 16–22 часов на протяжении суток [37]. Действительно, обеспечить надежную кислотосупрессию на столь длительный срок в настоящее время возможно лишь с использованием ИПП, даже несмотря на появление новых представителей БН₂РГ, обладающих лучшим, по сравнению с предыдущими представителями этого класса, фармакокинетическим профилем.

К настоящему времени опубликовано большое число работ, в которых оценены эффекты различных ИПП на подавление желудочной секреции в прямых и непрямых исследованиях. Их результаты свидетельствуют о том, что доля времени суток с рН>4 при использовании ИПП в течение 5 дней колеблется от 43,7% (омепразол 20 мг 1 р/сут) до 85,4% (эзомепразол 40 мг 2 р/сут), тем самым обеспечивая предпосылки для нормализации кислотности в пищеводе [38–44]. Действительно, при оценке эффекта различных ИПП на уровне закисления в нижней трети пищевода оказывается, что к 5–7-му дню лечения удается снизить долю времени с рН менее 4 с исходных 20% до 1–3% [45–46]. Очевидно, что этим обусловлена эффективность ИПП в отношении заживления ЭЭ в контрольные сроки. Анализ данных исследований эффективности различных ИПП в заживлении ЭЭ к контрольному сроку 4 нед. в среднем составляет 72% (от 47,5% при использовании лансопризола 30 мг 1 р/сут до 81,7% при использовании эзомепразола в дозе 40 мг 1 р/сут), а к контрольному сроку 8 недель – 91% (от 77,5% при использовании лансопризола 30 мг 1 р/сут до 95,5% при использовании пантопризола 40 мг 1 р/сут) [47]. Различия, получаемые в различных исследованиях, могут быть обусловлены переменным соотношением «тяжелых» стадий эзофагита (с вовлечением большей части окружности пищевода в воспалительный процесс), а также генетическими особенностями пациентов, вошедших в исследование (что может оказывать влияние на скорость метаболизма ИПП и, соответственно, эффективность терапии). Тем не менее результаты двух метаанализов свидетельствуют о том, что эзомепразол 40 мг 1 р/сут превосходит все остальные представители ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, декслансопризол) в эффективности заживления эрозий в пищеводе к контрольному сроку 8 нед. [47, 48]. Эффективность эзомепразола 40 мг в отношении обеспечения заживления эрозий пищевода к контрольному сроку 4 нед. также оказалась выше по сравнению с другими ИПП, однако данные нескольких исследований свидетельствуют о недостоверных различиях в его эффективности в этой контрольной точке по сравнению с эффектом декслансопризола 60 мг/сут [49]. Упомянутые ограничения связаны с небольшим количеством накопленных данных о сравнительной клинической эффективности декслансопризола, поскольку данный препарат был одобрен к использованию FDA лишь в 2009 г. В то же время улучшен-

ный фармакокинетический профиль этого лекарственного средства за счет двойного высвобождения препарата в кишечнике обеспечивает наиболее полное угнетение желудочной секреции с максимальными значениями pH в желудке по сравнению с другими ИПП, что позволяет предполагать у него значительный потенциал [50]. Кроме того, декслансопразол не требует обязательного приема за 30 минут до еды, что увеличивает удобство и, как следствие, возможную приверженность к лечению, поэтому у ряда пациентов декслансопразол может стать средством выбора в лечении ЭЭ.

ПОДДЕРЖАНИЕ РЕМИССИИ ЭРОЗИВНОГО ЭЗОФАГИТА

Заживление повреждений слизистой пищевода у больных эрозивным эзофагитом является лишь первоочередной задачей. Естественное течение заболевания характеризуется возвратом исходной эндоскопической картины при отсутствии поддерживающей терапии в 80% случаев через 6–12 месяцев [51, 52]. Соответственно, больные эрозивной формой ГЭРБ требуют длительной, зачастую пожизненной антисекреторной терапии [47, 52]. Выбор режима поддерживающего лечения зачастую представляет непростую задачу, поскольку выбор представлен использованием стандартной дозы использовавшегося для заживления повреждений слизистой оболочки пищевода лекарственного средства, половины стандартной дозы его же или другого препарата для поддержания ремиссии. Эффективность различных ИПП в поддержании ремиссии ЭЭ была оценена в ряде работ. Так, в исследовании D.A. Johnson и соавт. было показано, что при использовании эзомепразола 40 мг в сутки ремиссия ЭЭ через 6 месяцев наблюдения обеспечивается у 93,6%

больных, при использовании этого же препарата в дозе 20 мг – у 93,2%, в то время как при использовании дозы 10 мг – лишь у 57,1% больных [53]. В ходе сравнительных исследований эзомепразола 20 мг/сут в сравнении с другими ИПП выявлена большая его эффективность в удержании ремиссии в контрольные сроки 6 месяцев (рис.).

В одном из исследований была показана возможность поддержания ремиссии ЭЭ в течение 42 нед. у более чем 90% больных при использовании рабепразола 10 мг/сут или омепразола 10 мг/сут [57]. Однако данные этого исследования невозможно экстраполировать на европейскую популяцию, поскольку исследование было выполнено с участием корейских пациентов, среди которых распространённость генотипа, обуславливающего медленный метаболизм ИПН и, соответственно, большую эффективность ИПН, выше [58].

Одним из возможных вариантов поддерживающего лечения у больных эрозивной формой ГЭРБ является терапия «по требованию», когда пациент принимает препарат лишь тогда, когда у него возникают симптомы, обусловленные рефлюксом (чаще всего изжога и отрыжка кислым). Однако эффективность такого лечения оказалась гораздо ниже в поддержании эрозивного эзофагита по сравнению с длительным постоянным приемом ИПП в поддерживающих дозах.

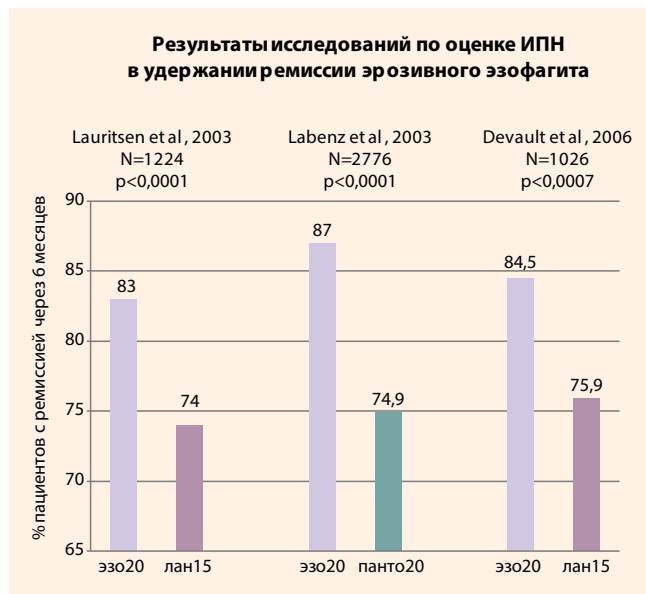
При оценке количества пациентов, у которых наблюдалась ремиссия заболевания через 6 месяцев, отсутствие эрозий пищевода в группе, получавшей эзомепразол 20 мг в режиме «по требованию» (n = 234), составило 58%, в то время как у тех пациентов, которые принимали препарат постоянно (n = 243), не было признаков эрозивного эзофагита значительно чаще – у 81% [59].

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИПП

Длительное использование ИПП является необходимостью при ряде заболеваний, в том числе и при эрозивной ГЭРБ. Соответственно, аспекты, связанные с безопасностью применения этой группы средств, становятся весьма актуальными. В последние годы появились многочисленные высказывания и гипотезы, предполагающие разнообразные и даже якобы серьезные риски нежелательных явлений при длительном применении ИПП. В частности, обсуждались такие потенциальные осложнения длительной терапии ИПН, как гипергастринемия, карциноид, атрофический гастрит, кишечная метаплазия и рак желудка; ахлоргидрия и снижение бактерицидности желудочного сока, приводящие, в свою очередь, к повышению риска бактериальных кишечных инфекций, возникновению аспирационной пневмонии, мальабсорбции жиров, минералов и витаминов. В таблице 1 приведены наиболее часто обсуждаемые возможные риски при длительном использовании ИПП [60].

Действительно, данные двух исследований, опубликованные в 2016 г., свидетельствуют о том, что использование ИПП может провоцировать развитие хронической болезни почек (ХБП), причем вне связи с острым интер-

Рисунок. Сравнительная эффективность различных представителей ИПН в удержании ремиссии эрозивного эзофагита по данным сравнительных исследований [54–56]



стициальным нефритом [61, 62]. В первом из них были исследованы две когорты пациентов: в одну вошли 10 482 пациента, которые находились под наблюдением; вторую составили данные о 249 751 больном, полученные в ходе ретроспективного анализа. Анализ возможных факторов риска развития ХБП выявил, что одним из них является использование ИПН, причем риск в первой когорте составил 50%, а во второй – 17%.

В другом исследовании анализировалась частота выявления ХБП у больных, получавших длительно ИПП (173 321 человек) или НЗБРГ (20 270 человек) за период наблюдения 5 лет. Авторы включали пациентов с нормальным уровнем клубочковой фильтрации исходно и диагностировали наличие ХБП в том случае, если уровень клубочковой фильтрации снижался до уровня менее чем 60 мл/мин/1,73 м². Авторы выявили абсолютный годовой избыточный риск развития ХБП у лиц, принимающих ИПН 1,8%.

Детальный анализ результатов обоих этих исследований свидетельствует о том, что, скорее всего, они были обусловлены ошибкой планирования исследования, поскольку не учитывалась исходная тяжесть сопутствующей патологии у лиц, включенных в исследование (например, сахарного диабета).

Деменция

Накопление бета-амилоидного белка (БА) в головном мозге считается одной из возможных причин развития болезни Альцгеймера. Микроглиальные клетки используют АТФазы V-типа для разрушения БА. В исследованиях на мышцах было показано, что ИПП могут блокировать работу этих ферментов, что может приводить к накоплению БА в головном мозге животных [63]. Опубликованные недавно результаты исследования, в ходе которого были обследо-

ваны 3 327 пациентов старше 75 лет, свидетельствовали, что частота встречаемости деменции (как на фоне болезни Альцгеймера, так и без нее) выше на 38% среди тех из них, кто принимал ингибиторы протонного насоса [64]. В дальнейшем был проведен ретроспективный анализ данных страховых компаний в отношении лиц старше 75 лет (включивший данные более половины лиц этой возрастной группы в Германии), в ходе которого было выявлено, что риск развития деменции выше на 44% среди тех, кто постоянно употреблял ИПП, по сравнению с теми, кто не использовал препараты этой группы [65]. Среди тех, кто использовал ИПП периодически, риск развития деменции был выше на 16% по сравнению с теми, кто ИПП не использовал. Казалось бы, эти результаты могут четко свидетельствовать о возможном риске использования ИПП? Однако следует обратить внимание на то, что пациенты, начинающие лечение ИПП, в особенности в пожилом возрасте, имеют большой спектр сопутствующей патологии. В цитируемых исследованиях у пациентов, которым были назначены антисекреторные средства, частота выявления депрессивных расстройств, нарушений мозгового кровообращения в анамнезе была поразительно высока. И кроме того, эти больные чаще получали одновременно несколько лекарственных препаратов. Все это могло в значительной мере отразиться на результатах исследования и не позволяет в полной мере соотнести риски развития деменции с приемом ИПП [60].

Переломы костей

Возможность развития переломов костей при приеме ИПП широко дискутируется практически со времени регистрации первого препарата этой группы. Потенциально такая связь может существовать за счет сниже-

Таблица. Возможные риски длительного использования ИПП [цит. по 60]

Возможное побочное действие	Относительный риск	Источник оценки риска	Источник оценки частоты НЯ	Абсолютный оценочный риск
Хроническая болезнь почек	Рост на 10–20%	Lazarus et al	Lazarus et al	0,1–0,3% на пациента в год
Деменция	Увеличение на 4–80%	Haenisch et al	Haenisch et al	0,07–1,5% на пациента в год
Переломы трубчатых костей	Рост от 30% до x 4 раза	Yang et al	Yang et al	0,1–0,5% на пациента в год
Инфаркт миокарда	Нет взаимосвязи по данным РКИ			
Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке	Увеличение риска в 2–8 раз	Lo et al	Нет данных	Невозможно оценить
Инфекции <i>Campylobacter</i> и <i>Salmonella</i>	Увеличение риска в 2–6 раз	Bavishi et al	Crim et al	0,2–0,3% на пациента в год
Спонтанный бактериальный перитонит	Увеличение риска от 50% до x3 раз	Xu et al	Fernandez et al	От 3 до 16% на пациента в год
Инфекция <i>C. difficile</i>	От отсутствия риска – до 3-кратного увеличения риска	Furuya et al	Lessa et al	0–0,09% на пациента в год
Пневмония	Нет взаимосвязи по данным РКИ			
Дефицит микронутриентов	Увеличение риска на 60–70%	Lam et al	Bailey et al	0,3–0,4% на пациента в год
Опухоли желудочно-кишечного тракта	Нет ассоциации по данным РКИ			

ния кислотопродукции в желудке и связанной с ней мальабсорбцией кальция, за счет гастрин-индуцированной гиперпаратиреоидной гиперплазии, а также за счет угнетения вакуолярной АТФазы остеокластов. Данные риски были отмечены во многих [66], но не во всех [67] исследованиях. Минерализация костной ткани может зависеть от множества причин, которые не всегда могут быть учтены в ходе одной работы. В последнее время стали доступны новые методы исследования костной ткани, такие как, например, объемная компьютерная абсорбциоденситометрия. В одном из исследований было показано, что использование ИПП может обусловить уменьшение минерализации трабекулярной части шейки бедра [68], однако другие работы в принципе отрицают возможное влияние длительного приема ИПП на минерализацию костей [67, 69]. В соответствии с имеющейся в настоящее время доказательной базой контролировать минеральную плотность костной ткани у больных, получающих ИПП, необходимости нет [60].

Риски инфаркта миокарда

Около десяти лет назад активно обсуждалась возможность ИПП увеличивать риски инфаркта миокарда (ИМ) за счет конкуренции за пути метаболизма с антиангинальными средствами. Например, клопидогрел требует для активации участия ферментов цитохрома P450 CYP2C19. Эта же изоформа цитохрома активно участвует в метаболизме ИПП. Предполагалось, что при назначении ИПП, антиагрегантный эффект клопидогрела снижается. В специально проведенном исследовании COGENT с участием 3 761 больного, получавших комбинацию клопидогрела с омепразолом или клопидогрел-плацебо, было показано, что частота инфарктов миокарда в группе, принимавшей оба препарата, была меньше, чем в группе плацебо (4,9% против 5,7%) [70]. В дальнейшем была выдвинута другая теория, что ИПП могут угнетать NO-синтазу сосудов, тем самым обуславливая большую вероятность спазма [71]. Однако частота развития ИМ у пациентов, принимающих ИПП, оказалась почему-то выше в подгруппе с исходно низкими рисками ИМ (повышение риска на 9–16%) [72]. В то время как логичнее было бы предположить более высокие риски ИМ у лиц с исходно более высокими шансами его развития. Очевидно, что требуется дополнительное изучение этого вопроса в дальнейших исследованиях, поскольку многие из значимых аспектов в упоминавшихся исследованиях учтены не были.

Пневмонии

Увеличение риска развития внебольничных пневмоний (ВБП) было теоретически обосновано уменьшением барьерной функции желудка за счет угнетения кислотопродукции при применении ИПП и возможности контаминации сапрофитной микрофлорой верхних дыхательных путей [74, 75]. Интересно, что риски развития ВБП были выше у тех пациентов, которые начали принимать ИПП недавно, чем у тех, которые использовали эти средства длительно. Вероятно, это можно объяснить тем, что ИПП были назначены именно тем больным, у которых в

недавнем прошлом были диагностированы острые ситуации (например, в ходе текущей госпитализации) или же эти средства были выписаны по поводу ранних симптомов воспаления легких. В исследовании OBERON были рандомизированы 2 426 пациентов, получавшие ИПП или плацебо в течение 26 нед. для предотвращения язвобразования. Анализ данных этого исследования свидетельствует, что риски ВБП оказались статистически сопоставимыми в основной (0,9%) и контрольной (1,9%) группах [75]. При ретроспективном анализе данных 24 исследований, в которых пациенты получали ИПП или плацебо, также не было выявлено существенных различий по рискам развития ВБП в обеих группах [76].

Риск дефицита микронутриентов

Кислота желудочного сока играет существенную роль в регуляции обмена железа, кальция, магния, витамина B₁₂. В ряде исследований было показано, что использование ИПП может обусловить дефицитные состояния по этим микронутриентам. Так, массивное подавление кислотопродукции может нарушить всасывания кальция. В то же время это не относится к водорастворимым солям кальция, содержащимся, например, в молоке и сыре [77, 78]. Кроме того, как выяснилось, использование слегка закисленной пищи полностью предотвращает эту проблему [79].

Использование ИПП более 6 лет не было ассоциировано с уменьшением общих запасов железа в организме пациентов и не приводило к развитию железодефицитной анемии [80]. Эти данные свидетельствуют об отсутствии необходимости профилактически восполнять запасы железа дополнительным назначением препаратом железа или биодобавок при длительном приеме ИПП.

Было зарегистрировано несколько случаев развития гипомagneмии у больных, принимавших ИПП [81]. Редкая частота таких случаев на фоне широкого распространения ИПП позволяет рассматривать данный феномен как случаи идиосинкразии.

Возможность развития дефицита витамина B₁₂ у больных, длительно принимающих ИПП, теоретически обоснована необходимостью участия кислоты желудочного сока для его усвоения. В ряде исследований была продемонстрирована возможность увеличения рисков развития B₁₂-дефицитных состояний в 2–4 раза при приеме ИПП в сравнении с теми, кто не получал эти средства [82]. Однако в настоящее время нет доказательной базы, обуславливающей необходимость восполнения дефицита витамина B₁₂ у пациентов, получающих ИПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эрозивная форма ГЭРБ является одной из наиболее изученных и в то же время зачастую недооцениваемой в широкой клинической практике. Риски рецидивов после отмены терапии создают впечатление «неизлечимости» болезни по мнению пациента и вследствие этого более низкую приверженность к назначаемым в последующем препаратам. Как и многие другие хронические заболева-

ния, эрозивная форма ГЭРБ требует длительной и постоянной терапии с использованием ИПП. Для поддержания ремиссии заболевания могут быть использованы более низкие дозы ИПП, чем для ее достижения в соответствии с инструкциями к используемому препарату (например, деклансопрозол 60 мг назначается для индукции клинико-эндоскопической ремиссии, а доза 30 мг используется для длительной ежедневной поддерживающей терапии).

В случае любого назначения ИПП следует оценивать баланс возможной пользы и потенциальных рисков. В случае эрозивного эзофагита риски, связанные с отказом от наиболее эффективных средств для достижения ремиссии заболевания и ее поддержания, очевидны – они заключаются как в возможности образования более глубоких повреждений слизистой оболочки пищевода (язв), так и в развитии таких осложнений, как малигнизация и стриктуры. Существенное снижение качества жизни у пациента, продолжающего испытывать симптомы заболевания, также обосновывает необходимость выбора наиболее эффективных лекарственных средств, способных быстро и эффективно эти симптомы купировать. Следует учитывать возможные риски длительного исполь-

зования ИПП, в особенности у пациентов, получающих несколько препаратов одновременно. Тем не менее в соответствии с текущими рекомендациями нет необходимости специальным образом контролировать минеральную плотность костной ткани, концентрации креатинина, магния или витамина В₁₂ сыворотки крови при длительном использовании ИПП. Потребление пищевых веществ выше норм физиологической потребности также не считается обоснованным [60].

И наконец, выбор препарата ИПП для обеспечения адекватного лечения больного эрозивной формой ГЭРБ, в соответствии с современными стандартами, остается за врачом, который должен учитывать целый ряд аспектов. При этом, по нашему мнению, предпочтение должно отдаваться использованию современных препаратов (оптимально – стереоизомерам ИПП), обеспечивающих максимальный эффект в короткие сроки, обладающие хорошим профилем безопасности и удобные для использования пациентом.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101(8): 1900–1943.
- Shaheen N J, Hansen R A, Morgan D Ret al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101(9): 2128–2138.
- Dent J, El-Serag H B, Wallander M A, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 2005, 54(5): 710–717.
- Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Seminars in Oncology*, 1994; 21(4): 403–410.
- Wahlqvist P, Reilly MC, Barkun A. Systematic review: the impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2006, 24(2): 259–272.
- El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007, 5(1): 17–26.
- Engel L S, Chow WH, Vaughan TL et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003, 95(18): 1404–1413.
- Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG et al. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2006, 40(5): 398–404.
- Agrawal A, Castell D. GERD is chronic but not progressive. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2006, 40(5): 374–375.
- Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. Reflux rising! An essay on witnessing a disease in evolution. *Dig Liver Dis*, 2006, 38: 163–168.
- ass R, Ofman J. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol*, 2002, 97: 1901–1909.
- Nwokodiuko SC. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. *ISRN Gastroenterol*, 2012, 2012: 391631. doi: 10.5402/2012/391631.
- Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: формы заболевания и особенности их лечения. *Лечебное дело (журнал)*, 2015, 4: 21–30. Morozov SV, Kucheryavy YuA. Gastroesophageal reflux disease: the forms of the disease and the features of its treatment. *Lechebnoe Delo (Journal)*, 2015, 4: 21–30.
- Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.С. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2008, 1: 20–30. Isakov VA, Morozov SV, Stavratsky ES, Komarov RS. Heartburn prevalence analysis: National Epidemiological Study of Urban Adult Population (ARIADNA). *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*, 2008, 1: 20–30.
- Mandel KG, Dagguy BP, Brodie DA, Jacoby HL. Review article: alginate-raft formations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 669–690.
- Ritschel WA. Antacids and Other Drugs in GI Diseases. Hamilton, IL, USA: Drug Intelligence Publications, Inc., 1984.
- Washington N. Antacids and Anti-Reflux Agents. Boca Raton, FL, USA: CRC Press Inc., 1991: 127.
- ones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Lancet*, 1989, 1: 47–51.
- Vatier J, Celice-Pingaud C, Farinotti R. A computerized artificial stomach model to assess sodium alginate-induced pH gradient. *Int J Pharmaceut*, 1998, 163: 225–9.
- night LC, Maurer AH, Ammar IA et al. Use of ¹¹¹In-labeled alginate to study the pH dependence of alginate acid anti-esophageal reflux barrier. *Int J Rad Appl Instrum (B)*, 1988, 15: 563–71.
- May HA, Wilson CG, Hardy JG. Monitoring radiolabeled antacid preparations in the stomach. *Inter J Pharmaceutics*, 1984, 19: 169–76.
- Malmud LS, Charles ND, Littlefield J, et al. The mode of action of alginate acid compound in the reduction of gastroesophageal reflux. *J Nuc Med*, 1979, 20: 1023–8.
- Goodall JS, Orwin JM, Imrie MJ. A combined pH and X-ray study of liquid alginate/antacid formulation using a novel X-ray contrast medium. *Acta Therapeutica*, 1977, 3: 141–53.
- Washington N, Parker MA, Steele RJC, et al. Time to onset of action of sodium alginate, ranitidine, omeprazole and water based on oesophageal pH. *Gastroenterology*, 1999, 116: A350(abstract).
- Uzan M, Uzan S, Surean C, Richard-Berthe C. Heartburn and regurgitation in pregnancy. Efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension. *Rev Fr Gynecol Obst*, 1988, 83: 569–72.
- Lang GD, Dougall A. Comparative study of Algicon suspension and magnesium trisilicate mixture in the treatment of reflux dyspepsia of pregnancy. *Br J Clin Pract*, 1990, 66: 48–51.
- Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P et al. Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease – The Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*, 2009, 80: 74–88.
- Langen ML, van Zanten SV. Does the evidence show that prokinetic agents are effective in healing esophagitis and improving symptoms of GERD? *Open Medicine*, 2007, 1(3): 181–3.
- Kim YS, Kim TH, Choi CS et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: A pilot study. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(27): 4210–4214.
- Ndraha S. Combination of PPI with a prokinetic drug in GERD. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*, 2011, 43 (4): 233–236.
- Manzotti ME, Catalano HN, Serrano FA et al. Prokinetic drug utility in the treatment of gastroesophageal reflux esophagitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Open Med*, 2007, 1(3): 171–80.
- Jones DB, Howden CW, Burget DW, et al. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut*, 1987, 28: 1120–1127.
- Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2: CD003244.

34. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: ИКЦ «Академкнига», 2001. 304 с./ Isakov VA. Proton pump inhibitors: properties and application in gastroenterology. M.: IKC Akademkniga, 2001. 304 p.
35. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1383–1391.
36. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 308–328.
37. Bell NJ, Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*, 1992 Jan, 33(1): 118–24.
38. Lind T, Rydberg L, Kyleback A, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 861–7.
39. Rohss K, Hasselgren G, Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*, 2002, 47: 954–8
40. Wilder-Smith CH, Rohss K, Nilsson-Pieschl C, et al. Esomeprazole 40 mg provides improved intragastric acid control as compared with lansoprazole 30 mg and rabeprazole 20 mg in healthy volunteers. *Digestion*, 2003, 68: 184–8.
41. Miner PJr, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 2616–20.
42. Rohss 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, 60: 551–9.
43. Miehke S, Madisch A, Kirsch C, et al. Intragastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily – a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 963–7
44. Johnson DA, Stacy T, Ryan M, et al. A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intragastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22: 129–34
45. Simon B, Muller P, Pascu O, et al. Intra-oesophageal pH profiles and pharmacokinetics of pantoprazole and esomeprazole: a crossover study in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15: 791–9.
46. Морозов С.В., Исаков В.А., Цодикова О.М. Влияние эзомепразола и рабепразола на закисление пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, интенсивно метаболизирующих ингибиторы протонного насоса. *Терапевтический архив*, 2005, 2: 21–25./ Morozov SV, Isakov VA, Tsodikova OM. Effect of esomeprazole and rabeprazole on esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease, intensively metabolizing proton pump inhibitors. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2005, 2: 21–25.
47. Kalaitzakis E, Björnsson E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2007, 3(4): 653–663.
48. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(6): 559–68.
49. Li MJ, Li Q, Sun M, Liu LQ. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(39): e8120. doi: 10.1097/MD.00000000000008120. PubMed PMID: 28953640.
50. Kukulka M, Eisenberg C, Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol*, 2011, 4: 213–20.
51. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 190–200
52. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*, 2006, 367: 2086–100.
53. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 27–34.
54. Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA, et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 333–41.
55. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, et al. Esomeprazole 20 mg vs pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22: 803–11.
56. Devault KR, Johanson JF, Johnson DA, et al. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4: 852–9.
57. Park JH, H Park, Lee DH et al. A randomized, double blinded, clinical trial to assess the efficacy and cost effectiveness of omeprazole compared to rabeprazole in the maintenance therapy of patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(2): 219–226.
58. Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation: current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet*, 1995, 29: 192–209.
59. Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(3): 183–91.
60. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. 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): 706–715.
61. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 238–246.
62. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 3153–316.
63. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One*, 2013, 8: e58837.
64. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 265: 419–428.
65. Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*, 2016, 73: 410–416.
66. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*, 2006, 296: 2947–2953.
67. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 1361–1369.
68. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone*, 2013, 57: 437–442.
69. Targownik L, Luo Y, Goertzen A, et al. Comparing Bone Structure and Bone Metabolism Between Long-Term Proton Pump Inhibitor Users and Non-Users. *Gastroenterology*, 2015, 148: S-153.
70. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1909–1917.
71. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, 2013, 128: 845–853.
72. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One*, 2015, 10: e0124653.
73. Rosen R, Hu L, Amirault J, et al. 16S community profiling identifies proton pump inhibitor related differences in gastric, lung, and oropharyngeal microflora. *J Pediatr*, 2015, 166: 917–923.
74. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10: e0128004.
75. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomized, controlled trial (OBERON). *Heart*, 2011, 97: 797–802.
76. Estborn L, Joelsson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42: 607–613.
77. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *American Journal of Medicine*, 2005, 118: 778–781.
78. Ivanovich P, Fellows H, Rich C. The absorption of calcium carbonate. *Ann Intern Med*, 1967, 66: 917–925.
79. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *Journal of the American College of Nutrition*, 1995, 14: 364–368.
80. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 1998, 12: 83–98.
81. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1834–1836.
82. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*, 2013, 310: 2435–2442.