

О.Н. МИНУШКИН, д.м.н., профессор, Л.В. МАСЛОВСКИЙ, д.м.н., профессор
 Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

ОМЕПРАЗОЛ

В ТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

При всех вариантах кислотозависимых состояний наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы. Несмотря на различия между ними, имеющиеся данные свидетельствуют о примерно одинаковой *клинической* эффективности различных представителей этой группы препаратов. Собственный опыт курсового лечения 115 больных ГЭРБ 0–4 ст. омепразолом, эзомепразолом, рабепразолом в стандартных дозах в течение 4 нед. показал высокую эффективность всех исследованных препаратов как в отношении купирования симптомов, так и заживления эрозий в пищеводе. В статье приведены данные, которые демонстрируют высокую эффективность омепразола (Омеза) в терапии различных кислотозависимых заболеваний, что позволяет в подавляющем большинстве случаев использовать его как препарат первой линии. Появление таких форм, как Омез Инста, Омез Д дает возможность оптимизировать лечение ГЭРБ, ДГЭР, ФД, постэрадикационной диспепсии.

Ключевые слова:

кислотозависимые состояния
 ГЭРБ
 дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс
 функциональная диспепсия
 эрадикационная терапия
 постэрадикационная диспепсия
 ингибиторы протонной помпы
 омепразол

Кислотозависимыми являются заболевания, в которых соляная кислота выступает как фактор, повреждающий или поддерживающий течение болезни, и в лечении которых без блокады секреции (или связывания кислоты) обойтись нельзя. К ним относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; гастропатия, обусловленная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии); острый и обострение хронического панкреатита; некоторые виды функциональных расстройств.

В патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни раздражающий (для негативной формы болезни) или повреждающий (для эрозивной формы) эффект оказывает забрасываемый из желудка секрет, который задерживается в терминальной части пищевода.

Формирование язвы объясняют с позиции возникающих изменений в соотношении факторов «агрессии» и «защиты», при этом всегда имеет место преобладание «агрессии» над «защитой». К факторам «агрессии» относят повышение кислотности и пептической активности желудочного сока в условиях нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Если говорить о роли *H. pylori* в повреждении слизистой, то инфекция инициирует каскад реакций, которые активно могут способствовать язвообразованию.

В патогенезе панкреатита соляная кислота оказывает стимулирующий эффект на выработку панкреатического секрета, что способствует повышению гидростатического внутрипротокового давления, повреждению эпителия и активации панкреатических ферментов в самой железе, тем самым не только начиная, но и поддерживая ее повреждение.

В патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни раздражающий или повреждающий эффект оказывает забрасываемый из желудка секрет, который задерживается в терминальной части пищевода

В развитии функциональных желудочно-кишечных расстройств, помимо генетической предрасположенности, психосоциальных факторов, нарушений моторно-эвакуаторной функции, большое значение придается гиперчувствительности к соляной кислоте, которая играет ключевую роль в возникновении диспепсических симптомов у больных функциональной диспепсией.

Приведенные данные показывают, насколько важно воздействие на синтез соляной кислоты в лечении заболеваний, где она выступает в качестве агента повреждения. Исходя из этого, лечение кислотозависимых заболеваний базируется на подавлении желудочной продукции соляной кислоты. От выбора препарата, блокирующего желудочную секрецию, зависит быстрота и стойкость купирования симптомов болезни, скорость заживления эрозивно-язвенных дефектов, продолжительность ремиссии.

Препараты, влияющие на кислотно-пептическую агрессию, представлены антацидами, блокаторами холинэргических рецепторов, блокаторами H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторами протонной помпы. Они различаются между собой по силе и продолжительности дей-

ствия и в представленном ряду выбраны в возрастающем порядке по силе блокирующего эффекта. ИПП в силу более выраженного антисекреторного эффекта значительно потеснили блокаторы гистаминовых рецепторов. Омепразол – наиболее широкоизвестный и изученный препарат из группы ингибиторов протонной помпы. В настоящее время его можно считать стандартом в лечении кислотозависимых заболеваний. Он прошел многочисленные клинические испытания, отвечающие критериям медицины, базирующейся на доказательствах (при язвенной болезни и других кислотозависимых заболеваниях), и его эффективность определяется как эталон антисекреторного ответа.

В РФ активно используются различные генерики омепразола, что способствует снижению затрат на лечение. С другой стороны, при этом необходим контроль стабильности, качества и эффективности генериков. В.Д. Пасечников и соавт. (2010) провели сравнение эффективности трех генериков омепразола, назначаемых в течение 7 дней в одинаковых дозах в параллельных группах больных ГЭРБ (3 группы по 20 пациентов в каждой). Уровень кислотосупрессии желудка и экспозиции кислоты в пищеводе оценивали по показателям 24-часовой рН-метрии желудка и пищевода, проводившейся за 7 дней до начала исследования и после 7 дней приема препаратов. Результаты исследования показали, что только назначение омега (фирма Dr. Reddy's) в дозе 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды в течение 7 дней обусловило достоверное снижение кислотообразующей функции желудка и привело к уменьшению показателей кислотной экспозиции в пищеводе. Использование других генериков омепразола не приводило к достоверно значимому изменению кислотной продукции в желудке и уменьшению времени кислотной экспозиции в пищеводе [1]. Следует отметить, что производство Омега – одного из наиболее доступных в РФ ингибиторов протонной помпы – осуществляется по стандартам GMP, что обеспечивает высокое качество препарата. Таким образом, при выборе ИПП следует учитывать качество препарата, обеспечивающее должный уровень эффективности.

К факторам «агрессии» против слизистой оболочки относят повышение кислотности и пептической активности желудочного сока в условиях нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Если говорить о роли *H. pylori* в повреждении слизистой, то инфекция инициирует каскад реакций, которые активно могут способствовать язвообразованию

При всех вариантах ГЭРБ наиболее эффективными лекарственными средствами являются ингибиторы протонной помпы. Они представлены омепразолом, лансопразолом, пантопразолом, рабепразолом и эзомепразолом. Существуют определенные различия между

ними, которые относятся к интенсивности и продолжительности кислотосупрессии; скорости наступления и стойкости эффекта на протяжении суток; межлекарственным взаимодействиям и особенностям метаболизма того или иного препарата. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о примерно одинаковой **клинической** эффективности различных представителей этой группы препаратов [2, 3]. Собственный опыт курсового лечения 115 больных (77 мужчин, 38 женщин, средний возраст $45,1 \pm 1,2$ лет) ГЭРБ 0–4 ст. омепразолом, эзомепразолом, рабепразолом в стандартных дозах в течение 4 нед. показал высокую эффективность всех исследованных препаратов как в отношении купирования симптомов, так и заживления эрозий в пищеводе [4–6]. Продолжительность курсовой терапии ИПП больных ГЭРБ, согласно современным рекомендациям, составляет 4–8 нед., после чего при полном разрешении симптомов рекомендуется одномоментное или постепенное (step-down) прекращение лечения при неэрозивной форме и продолжение терапии ИПП в минимально эффективной дозе при эрозивном эзофагите [7–9]. С другой стороны, было показано, что полная регрессия ультраструктурных изменений слизистой пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) наступает лишь через 3–6 мес. лечения омепразолом в дозе 40 мг в сутки независимо от формы (эрозивная или неэрозивная) заболевания [10].

Целесообразность проведения поддерживающей терапии ГЭРБ определяется необходимостью сохранения клиничко-эндоскопической ремиссии и профилактики осложнений заболевания

Влияние продолжительности курсовой терапии на дальнейшее течение ГЭРБ изучалось нами у больных ГЭРБ 0 и 1 ст. В 1-й группе из 20 больных курсовое лечение Омезом в дозе 20 мг 2 раза в сутки проводилось в течение 1 мес. – этот срок был достаточным для достижения клиничко-эндоскопической ремиссии у всех больных. 2-я группа (32 больных) аналогичное лечение получила в течение 3 мес. Впоследствии пациентам проводилась поддерживающая терапия Омезом в дозе 20 мг через день в течение 9 мес. Определяли и сравнивали количество больных с рецидивом заболевания в каждой из групп. Контрольные эндоскопические исследования проводили каждые 3 мес. Оценка степени ГЭРБ при ЭГДС проводилась по классификации Savary-Miller в модификации Carisson и соавт. Рецидива эрозивного эзофагита на фоне поддерживающего лечения ни в одном случае не наблюдали. В 1-й группе, получивших курсовое лечение в течение месяца, появление изжоги наблюдали у 6 (30%) пациентов, во 2-й группе изжогу отметили 3 (9,4%) больных ($\chi^2 = 3,7$; $p = 0,05$). Таким образом, увеличение продолжительности курсовой терапии приводит к более качественному восстановле-

нию слизистой оболочки пищевода и впоследствии дает уменьшение частоты рецидивов во время поддерживающего лечения больных ГЭРБ 0 и 1 ст. [11].

Высокая скорость наступления эффекта быстродействующего омепразола крайне важна в лечении ГЭРБ, т. к. более половины пациентов в первые дни после назначения самых современных ИПП продолжают страдать от изжоги

Целесообразность проведения поддерживающей терапии ГЭРБ определяется необходимостью сохранения клинико-эндоскопической ремиссии и профилактики осложнений заболевания. Предлагаются различные схемы проведения поддерживающей терапии: постоянный прием препарата в двойной, полной или половинной дозе ежедневно; прием препарата через день; прием в режиме «по требованию»; интермиттирующая терапия (проведение полных курсов при рецидиве симптомов); «терапия выходного дня»; поэтапно снижающаяся терапия (переход от ИПП к регулярному приему блокаторов гистаминовых рецепторов или прокинетиков с антацидами). Рекомендации по выбору той или иной схемы носят достаточно общий характер, поэтому нами была проведена оценка эффективности 4 режимов поддерживающей терапии (ежедневно, через день, в режиме «по требованию» и в режиме «выходного дня») Омезом в дозе 20 мг в течение 12 мес. у 105 больных ГЭРБ 0 и 1 ст. по достижении клинико-эндоскопической ремиссии при курсовом лечении. Контрольную группу составили пациенты, не получавшие поддерживающей терапии.

Эндоскопическая ремиссия сохранилась в 100% случаев при ежедневном приеме и приеме через день. У пациентов, исходно имевших эрозивный эзофагит 1 ст., при использовании режима «по требованию» и режима «выходного дня» частота рецидивов эзофагита составила 44,4 и 87,5% соответственно. Таким образом, поддерживающее лечение в режиме «по требованию» и «выходного дня» было малоэффективным. У больных контрольной группы рецидив наблюдали в 100% случаев через 6 мес. после окончания курсовой терапии [12]. Представленные данные свидетельствуют об эффективности поддерживающей терапии Омезом в дозе 20 мг ежедневно или через день. Прием препарата через день позволяет использовать минимально эффективную дозу.

Фармакоэкономический анализ 4 вариантов поддерживающей терапии Омезом и 2 вариантов поддерживающего лечения Париетом в дозе 10 мг (в режиме «по требованию» и при ежедневном приеме) показал, что наименее затратной является терапия Омезом 20 мг через день. При этом достоверных различий по эффективности в сравнении с 2 вариантами поддерживающей терапии Париетом и ежедневным приемом Омеза не наблюдали [23].

В настоящее время доступен для практического использования пока единственный в России быстродействующий омепразол – Омез Инста. Препарат выпускается в форме порошка для приготовления суспензии и содержит 20 мг омепразола и 1 680 мг гидрокарбоната натрия. Мгновенная нейтрализация кислоты в желудке гидрокарбонатом натрия защищает омепразол от разрушения и позволяет не заключать его в кишечнорастворимую оболочку и использовать в виде порошка. Это приводит к существенному возрастанию скорости всасывания омепразола. Пиковые концентрации в плазме развиваются в среднем через 30 мин (от 10 до 90 мин). Продолжительность действия препарата при этом такая же, как и при использовании препарата замедленного высвобождения [14]. Быстрое повышение pH желудка под действием гидрокарбоната натрия стимулирует выработку гастрина, который, в свою очередь, активирует работу протонных помп париетальных клеток желудка и делает их восприимчивыми к действию омепразола [13]. При этом необходимость принимать препарат перед едой отпадает. Следует отметить, что уровень кислотности при использовании Омез Инста снижается уже в первые минуты после приема препарата, что связано с нейтрализацией кислоты гидрокарбонатом натрия, после чего развивается кислотоблокирующий эффект омепразола. Эти данные свидетельствуют о том, что быстродействующий омепразол может быть препаратом выбора при лечении ГЭРБ в режиме «по требованию».

Высокая скорость наступления эффекта быстродействующего омепразола позволяет оптимизировать лечение и эрозивной формы ГЭРБ, т. к. более половины пациентов в первые дни после назначения самых современных ИПП продолжают страдать от изжоги [15]. В этой ситуации алгоритм ведения больных ГЭРБ может выглядеть следующим образом: назначение Омеза Инста в первые несколько дней лечения (это позволит достичь быстрого эффекта), после чего пациент может получать традиционные ИПП замедленного высвобождения в достаточных дозах.

Быстродействующий омепразол (Омез Инста) может эффективно использоваться в режиме «по требованию» и при «ночных кислотных прорывах», приниматься независимо от приема пищи и, кроме того, использоваться через назогастральный зонд при расстройствах глотания

Еще одной проблемой, возникающей при лечении ГЭРБ, являются ночные кислотные прорывы. Было показано, что около 50% пациентов с тяжелыми формами эрозивного эзофагита и пищеводом Барретта имеют продолжительные эпизоды закисления пищевода в ночное время при лечении двойными дозами ИПП замедленного высвобождения даже при отсутствии развития

симптомов [16, 17]. У больных с ночным кислотным прорывом наиболее эффективным было применение быстродействующего омепразола [18, 19].

Таким образом, быстродействующий омепразол (Омез Инста) может эффективно использоваться в режиме «по требованию» и при «ночных кислотных прорывах», приниматься независимо от приема пищи и, кроме того, использоваться через назогастральный зонд при расстройствах глотания.

ИПП служат базисными препаратами при проведении эрадикационной терапии, создавая благоприятные условия для реализации действия антибиотиков. Низкое качество ИПП может быть одной из причин неэффективности лечения, кроме того, формируется пул больных, резистентных к антибиотикам, используемым при проведении эрадикационной терапии [22]. При использовании Омеза в дозе 40 мг/сут в течение 7 дней в рамках стандартной тройной терапии у 92 больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки общая эффективность эрадикации составила 91,6% при анализе per protocol. В ходе исследования заживление язвы достигнуто у 91,5% больных, получавших монотерапию Омезом после антихеликобактерного курса, и у 93,3% больных, получавших только недельный курс эрадикации Нр [21].

При изучении эффективности трехкомпонентной схемы эрадикации у 40 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ассоциированной с *H. pylori*, также был использован Омез (40 мг/сут). В одной группе больных эрадикация проводилась в комбинации с пребиотиком нормазе для профилактики дисбиоза кишечника. Эрадикация *H. pylori* оказалась успешной в 88% случаев и была одинаковой в обеих группах. Добавление пребиотика способствовало уменьшению частоты нарушений стула и метеоризма [20].

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности омепразола (Омеза) в дозе 40 мг/сут при проведении эрадикационной терапии.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой одну из наиболее востребованных групп препаратов. Однако частота повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – эрозивно-язвенные поражения, перфорации, кровотечения – при регулярном применении этих препаратов может достигать 40%. Серьезную проблему представляет применение НПВС у больных с факторами риска повреждения верхних отделов ЖКТ. Обострение язвенной болезни, эрозивный гастродуоденит или рефлюкс-эзофагит, а также указания на них в анамнезе являются противопоказаниями к применению НПВС. Однако выраженность болевого синдрома нередко заставляет проводить противовоспалительную терапию и у таких больных. Одним из способов профилактики нежелательных гастроинтестинальных эффектов при лечении НПВС является использование ИПП.

Проводилась оценка эффективности и безопасности применения препарата Найз (нимесулид) в дозировке 100 мг 2 раза в день в течение 4 нед. для лечения забо-

леваний суставов и позвоночника (остеоартрита, остеоартроза и остеохондроза) у 30 больных с сопутствующими эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов ЖКТ в стадии ремиссии/умеренного обострения на фоне профилактической терапии препаратом Омез в дозировке 20 мг 2 раза в сутки. В связи с необходимостью назначения противовоспалительной терапии всем больным до лечения проводилась ЭГДС. Среди пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в анамнезе к моменту начала противовоспалительной терапии более 2/3 имели эрозивно-язвенные поражения, и лечение Найзом было начато на фоне рубцующихся язвенных дефектов. При эрозивных гастритах и бульбитах, в связи с болями в позвоночнике или суставах, терапию Найзом проводили, не дожидаясь заживления эрозий. Комбинированная терапия в 90% случаев сопровождалась заживлением эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ. В 10% случаев на фоне терапии отметили возникновение эрозивного эзофагита, острой язвы луковицы двенадцатиперстной кишки. Это сопровождалось появлением или усугублением изжоги, боли в эпигастральной области, тошноты. Результаты исследования показали, что применение Омеза для профилактики и лечения желудочно-кишечных осложнений терапии НПВС у больных с сопутствующими эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов ЖКТ было высокоэффективным [24].

ИПП служат базисными препаратами при проведении эрадикационной терапии, создавая благоприятные условия для реализации действия антибиотиков

В настоящее время в рамках функциональной диспепсии (ФД) выделяют два синдрома: синдром эпигастральной боли (СЭБ) и постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС), при этом оговорена возможность их сосуществования. ИПП являются препаратами первой линии терапии в отсутствие *H. pylori* у пациентов с СЭБ [26]. Предполагают, что у больных ФД имеет место: увеличение экспозиции кислоты в желудке; снижение дуоденального клиренса кислоты; развитие гиперчувствительности к кислоте и, как следствие, возникновение нарушений моторики желудка и двенадцатиперстной кишки [27, 28]. Применение ИПП снижает гиперчувствительность к кислоте, но не всегда обеспечивает нормализацию моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Использование фиксированной комбинации прокинетики и ИПП (Омез Д) позволяет оптимизировать лечение больных ФД. Изучение эффективности данного препарата проводилось у 60 пациентов (32 пациента имели СЭБ, 19 – ПДС, 9 – перекрест ПДС и ЭБС). Результаты исследования показали, что у значительной части пациентов использование Омеза Д, независимо от принадлежности к тому или иному подтипу ФД, обусловило редукцию основных симптомов: эпигастральной боли, распирания (переполнения), быстрого насыщения [25].

Хороший эффект показала комбинация омепразола с домперидоном в Омезе Д при лечении пациентов с симптомом горечи во рту, обусловленной дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом [29]. В случае сохранения симптомов диспепсии после проведения эрадикационной терапии также оптимальным препаратом будет комбинированный Омез Д.

Выбор ИПП может определяться разными параметрами: скоростью наступления эффекта, интенсивностью и продолжительностью кислотосупрессии; стойкостью дей-

ствия на протяжении суток; наличием разных форм препарата, которые могут быть использованы в различных, в т. ч. и urgentных ситуациях; сопутствующей патологией и ее терапией. Приведенные данные демонстрируют высокую эффективность омепразола (Омеза) в терапии различных кислотозависимых заболеваний, что позволяет в подавляющем большинстве случаев использовать его как препарат первой линии, а появление таких форм, как Омез Инста, Омез Д дает возможность оптимизировать лечение ГЭРБ, ДГЭР, ФД, постэрадикационной диспепсии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пасечников В.Д., Гогуев Р.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2010, 5: 10-16.
2. Vakil N, Fennerty MB, Systematic review: Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 18: 559-568.
3. Caro JJ, Salas M, Ward A, Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin. Ther.*, 2001, 23: 998-1017.
4. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулуева А.Г., Уварова О.В., Аникина Н.Ю. Оценка эффективности Омеза в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*, 2002, 5, приложение № 17 (материалы 8-й Российской гастроэнтерологической недели), с. 9.
5. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Аникина Н.Ю. Некоторые сравнительные аспекты лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2004, 3: 45-48.
6. Минушкин О.Н. Масловский Л.В. Эпидемиологические, патогенетические, диагностические и некоторые терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Русский медицинский журнал*, 2006, 14(16): 1230-1236.
7. Tytgat G.N., Mccoll K, Tack J, Holtmann G, Hunt RH, Malfertheiner P, Hungin APS, Batchelor NK. New Algorithm for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2008, 27(3): 249-256.
8. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol*, 2006, 101: 1900-20.
9. Kwong Ming Fock; Nicholas J Talley; Ronnie Fass et al. Asia-Pacific Consensus on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Update. *J Gastroenterol Hepatol.*, 2008, 23(1): 8-22.
10. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, Areni A, Cenacchi G, Scialpi C, Miglioli M, Di Febo G. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol.*, 2005, 100(3): 537-42.
11. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Аникина Н.Ю., Сафронов А.М., Шулуева А.Г. Оценка влияния продолжительности курсовой терапии омепразолом на эффективность поддерживающего лечения больных ГЭРБ 0-1 степени. *Эффективная фармакотерапия*, 2010, 1: 28-34.
12. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лощинина Ю.Н., Аникина Н.Ю. Оценка клинической эффективности и безопасности препарата Омез (омепразол) в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2006, 1: 15-22.
13. Armstrong D, Sifrim D. New pharmacologic approaches in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am*, 2010, 39: 393-418.
14. Castell D, Bagin R, Goldlust B, Major J, Hepburn B. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 1467-74.
15. Kahrilas PI, Falk IV, Johnson DA, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 1249-58.
16. Fass R, Sampliner RE, Malagon IB, et al. Failure of oesophageal acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 597-602.
17. Hatlebakk JG, Katz PO, Castell DO. Medical therapy. Management of the refractory patient. *Gastroenterol Clin North Am*, 1999, 28: 847-60.
18. Katz PO, Koch FK, Ballard ED et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 197-205.
19. Castell D, Bagin R, Goldlust B, Major J, Hepburn B. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 1467-74.
20. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Ардатовская М.Д. и соавт. Применение нормазы в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2007, 5: 21-25.
21. Пасечников В.Д., Минушкин О.Н., Алексеенко С.А. и соавт. Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* достаточной для заживления язв двенадцатиперстной кишки? *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2004, 5: 27-31.
22. Лапина Т.Л. Выбор схемы эрадикационной терапии при *helicobacter pylori* в случае необходимости повторного лечения. *Врач*, 2008, 4: 64-67.
23. Аникина Н.Ю. Оценка эффективности и выбор различных режимов поддерживающей терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 0-1 степени тяжести. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
24. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Леонов В.М. Профилактика НПВС-гастропатий у больных с факторами риска желудочно-кишечных повреждений. *Лечащий врач*, 2006, 2: 92-94.
25. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Оценка эффективности терапии функциональной диспепсии фиксированной комбинацией ингибитора протонной помпы (омепразол) и прокинетики (домперидон). *Фарматека*, 2011, 20: 77-81.
26. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1466-1479.
27. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I et al. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am. J. Gastroenterol*, 2004, 99: 1765-1773.
28. Lee KJ, Vos R, Janssens J, Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 2004, 286: 278-284.
29. Лапина Т.Л., Буеверов А.О. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога. *Клинические перспективы гастроэнтерологии*, 2013, 3.