

# Возможности S-энантиомера классической молекулы омепразола (эзомепразола) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Г.Л.Юренев, Е.В.Парцвания-Виноградова<sup>✉</sup>, Е.Г.Лебедева, А.В.Заборовский, Л.А.Тарарина

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Заболеваемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), как и число пациентов с осложнениями данной патологии (пищевод Барретта, аденокарцинома), неуклонно растет. С необходимостью лечения пациентов, страдающих ГЭРБ, сталкиваются не только гастроэнтерологи, но и врачи других терапевтических специальностей. В статье представлены современные методы диагностики и разные терапевтические подходы при ведении больных с ГЭРБ. Во многих клинических ситуациях препаратом выбора при лечении этого заболевания является эзомепразол в силу его высокой эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, S-изомеры омепразола, эзомепразол.

<sup>✉</sup>Katrin3108@mail.ru

**Для цитирования:** Юренев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Лебедева Е.Г. и др. Возможности S-энантиомера классической молекулы омепразола (эзомепразола) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 27–31.

## Features of classical S-enantiomer of omeprazole molecules (esomeprazole) in the treatment of gastroesophageal reflux disease

G.L.Yurenev, E.V.Partsvania-Vinogradova<sup>✉</sup>, E.G.Lebedeva, A.V.Zaborovskii, L.A.Tararina

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The incidence of gastroesophageal reflux disease (GERD), as well as the number of patients with complications of this disease (Barrett's esophagus, adenocarcinoma) has been steadily growing. Not only gastroenterologists but other medical specialists face the need of treating GERD patients. The article presents the modern methods of diagnosis and various therapeutic approaches in the management of patients with GERD. In many clinical situations, the drug of choice in the treatment of this disease is esomeprazole due to its high efficiency and safety.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, S-isomer of omeprazole, esomeprazole.

<sup>✉</sup>Katrin3108@mail.ru

**For citation:** Yurenev G.L., Partsvania-Vinogradova E.V., Lebedeva E.G. et al. Features of classical S-enantiomer of omeprazole molecules (esomeprazole) in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 27–31.

### Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это заболевание, которое часто встречается у лиц обоего пола и разного, в том числе и наиболее трудоспособного, возраста. В России, по данным исследования МЭГРЕ (Мультицентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России»), распространенность данной патологии варьирует в пределах от 11,6 до 23,6% в зависимости от региона [1]. В соответствии с данными зарубежной литературы этот показатель находится в диапазоне 10–30% [2, 3].

Рост заболеваемости ГЭРБ привел к увеличению числа научных исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов этой патологии, методов диагностики, первичной и вторичной профилактики ГЭРБ, а также путей совершенствования терапевтических подходов.

### Классификация ГЭРБ

В соответствии с материалами Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Монреале (2005 г.) ГЭРБ определяется как состояние, при котором рефлюкс желудочного содержимого в пищевод вызывает болезненные симптомы и/или осложнения. В соответствии с классификацией, принятой на этом конгрессе, среди клинических проявлений ГЭРБ выделяют пищеводные и внепищеводные синдромы (табл. 1) [4].

Наиболее типичным клиническим симптомом ГЭРБ является изжога (чувство жжения за грудиной). Важно отметить, что интенсивность и частота возникновения изжоги не коррелируют с выраженностью изменений слизистой оболочки пищевода [3, 5, 6]. Другими проявлениями классического рефлюксного синдрома являются кислая от-

рыжка и регургитация (заброс содержимого желудка в глотку и/или ротовую полость вместе с волной антиперистальтики, без выхода воздуха, как это бывает при отрыжке), дисфагия и одинофагия [8, 9].

Помимо определения пищеводных и внепищеводных синдромов выделяют также две клинические формы ГЭРБ: эрозивную и неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ). При НЭРБ вызванные гастроэзофагеальными рефлюксами (ГЭР) симптомы не сопровождаются патологическими изменениями слизистой оболочки пищевода либо при проведении эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) выявляются только гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода, т.е. катаральный эзофагит. При отсутствии эндоскопических проявлений заболевания наиболее доступным в широкой клинической практике методом верификации диагноза НЭРБ является суточное мониторирование pH, позволяющее определить частоту и продолжительность патологических ГЭР. Однако, как было показано в ряде исследований последних лет, 24-часовая pH-метрия, которая уверенно регистрирует кислые рефлюксы (с pH<4), не всегда позволяет выявить слабокислые ГЭР (особенно в диапазоне pH 5,0–5,9) [9, 10]. В таких случаях даже при наличии у пациентов клинической симптоматики ложноотрицательные результаты pH-метрии вызывают у врача ошибочное предположение о функциональном характере изжоги, что является причиной назначения неадекватной кислотосупрессивной терапии, не приносящей ожидаемого результата. Поэтому в настоящее время наиболее перспективным методом диагностики, позволяющим получить значительно более точную информацию по сравнению с обычной pH-метрией, является pH-импедансометрия – оценка электрического сопротивления слизистой оболочки пищевода

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>Классический рефлюксный синдром</li> <li>Синдром боли в грудной клетке</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рефлюкс-эзофагит</li> <li>Стриктура пищевода</li> <li>Пищевод Барретта</li> <li>Аденокарцинома</li> </ul>	Рефлюксной природы: <ul style="list-style-type: none"> <li>Кашель</li> <li>Ларингит</li> <li>Бронхиальная астма</li> <li>Эрозии зубной эмали</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фарингит</li> <li>Синуситы</li> <li>Идиопатический фиброз легких</li> <li>Рецидивирующий средний отит</li> </ul>

Степень тяжести	Характеристика изменений
A	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, каждое из которых длиной не более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки
B	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченные складками слизистой оболочки, не сливающихся между собой
C	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, располагающиеся по складкам и между ними, но занимающие менее 75% окружности пищевода
D	Повреждения слизистой оболочки пищевода, охватывающие 75% и более его окружности

одновременно с определением ее pH. Это позволяет эффективно выявлять даже слабокислые ГЭР, поскольку электрическое сопротивление (импеданс) слизистой оболочки изменяется при попадании на нее жидкого содержимого независимо от значения его pH [11, 12].

При эрозивной форме ГЭРБ в ходе ЭГДС выявляются эрозии и/или язвы слизистой оболочки пищевода. При этом оцениваются локализация, размеры, глубина, форма, характер краев дефектов слизистой оболочки, выраженность перифокальной реакции. Данные параметры лежат в основе разных эндоскопических классификаций рефлюкс-эзофагита, среди которых, на наш взгляд, наиболее обоснованной и воспроизводимой является Лос-Анджелесская классификация (табл. 2), поскольку характер и объем поражения пищевода, на которые она опирается, хорошо коррелируют с выраженностью ГЭР [13].

Таким образом, ЭГДС является «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ (особенно при эрозивной форме заболевания), позволяющим оценить тяжесть поражений слизистой оболочки пищевода, а также своевременно выявить развивающиеся осложнения заболевания, такие как пищевод Барретта, стриктура и аденокарцинома. Помимо этого, ЭГДС во многих случаях позволяет контролировать эффективность проводимой терапии. При эндоскопически негативной форме ГЭРБ наиболее информативным методом диагностики является 24-часовая pH-импедансометрия, а при ее недоступности – суточная pH-метрия пищевода.

### Патогенез ГЭРБ

С точки зрения патофизиологии ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта. Патологические ГЭР возникают вследствие нарушения барьерной функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Часто это связано с наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, снижением давления или учащением спонтанных релаксаций НПС (СРНПС) [7, 8, 10]. В том числе этому способствуют избыточная масса тела и ожирение, а также ряд сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, системная склеродермия) [14, 15]. Именно СРНПС более чем в 1/2 случаев являются причиной возникновения патологических ГЭР [16].

Определенную роль в патогенезе ГЭРБ могут играть также повышенная секреторная активность желудка и снижение тонуса гладкой мускулатуры грудного отдела пищевода, поскольку они могут влиять, соответственно, на химический и объемный клиренс пищевода. Химический компонент связан, кроме того, с достаточной саливацией и

содержанием в слюне гидрокарбонатов, а объемный – с состоянием двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта (к нарушениям приводят сниженная активность вторичной перистальтики и/или возникновение обратных волн антиперистальтики). У пациентов с ГЭРБ время кислотного клиренса пищевода превышает продолжительность его очищения у здоровых лиц в 2–3 раза [17–19]. Существенное значение для клиренса пищевода имеет сила тяжести, роль которой закономерно возрастает при вертикальном положении тела пациента. Именно поэтому при проведении 24-часовой pH-метрии отдельно регистрируется количество патологических ГЭР в положении стоя и лежа. Кроме того, уменьшение силы тяжести при горизонтальном положении тела у многих пациентов является одной из причин увеличения частоты и продолжительности ГЭР в ночные часы, хотя рефлюксы при этом могут оставаться «немыми», т.е. субъективно никак не ощущаться пациентами [3, 5, 10].

Повреждающие свойства рефлюктата определяются возможным наличием в его составе как желудочных (соляная кислота, пепсин), так и дуоденальных (желчные кислоты, лизолецитин, панкреатические ферменты) факторов агрессии. Дуоденальные факторы появляются при сочетании у пациента дуоденогастрального рефлюкса и ГЭР [20, 21].

В физиологических условиях СРНПС могут возникать при постпрандиальном растяжении желудка, что в том числе способствует его освобождению от воздуха, проглоченного во время еды. Часто после подобных эпизодов преходящих расслаблений НПС с определенным отставанием регистрируются ГЭР, что ассоциировано с изменением pH пищевода. В норме содержимое пищевода имеет показатели pH, близкие к нейтральным (6,0–7,0). Однако ГЭР считается патологическим, только если период, в течение которого pH в пищеводе регистрируется на уровне 4 и менее, превышает 4,5% всего времени записи (т.е. имеет общую продолжительность за сутки более 1 ч) и/или количество эпизодов такого рода снижения pH длительностью более 5 мин превышает 50 в течение суток. Это связано с тем, что непродолжительные ГЭР не наносят вреда пищеводу при сохранности механизмов его клиренса. Таким образом, ГЭРБ развивается при длительном контакте агрессивных компонентов желудочного и/или дуоденального содержимого со слизистой оболочкой пищевода на фоне нарушения ее защитных характеристик.

При опросе пациентов важно выяснять, какие они принимают лекарственные средства, в том числе при сопутствующей патологии органов дыхания и сердечно-сосуди-

стой системы, поскольку некоторые из препаратов могут оказывать заметное влияние на состояние НПС. В их числе  $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, блокаторы кальциевых каналов, теофиллин, холинолитики, спазмолитики, транквилизаторы и ряд других. Кроме того, необходимо отметить также употребление пациентом продуктов и напитков, увеличивающих продукцию соляной кислоты в желудке, снижающих тонус гладкой мускулатуры либо повышающих внутрижелудочное давление (что, в свою очередь, приводит к возрастанию желудочно-пищеводного градиента давления и способствует развитию ГЭР). Прежде всего это жирная, жареная и острая пища, шоколад, цитрусовые, томаты, газированные напитки, кофе, алкоголь [22].

### Лечение ГЭРБ

Понимание патогенетических механизмов ГЭРБ позволяет эффективно подбирать препараты для рациональной фармакотерапии данной патологии, поскольку медикаментозная терапия должна проводиться дифференцированно в зависимости от тяжести течения ГЭРБ, наличия и характера осложнений, а также с учетом сопутствующих заболеваний [22–25]. Лечение включает антисекреторные препараты, антациды, альгинаты, прокинетики, а при рефлюкс-эзофагите, вызванном забросом в пищевод дуоденального содержимого, используют урсодезоксихолевую кислоту. При отсутствии эффекта от адекватной консервативной терапии прибегают к хирургическому лечению ГЭРБ.

### Антациды

Целью назначения антацидов (в виде разных соединений алюминия, магния, кальция) является снижение кислотно-протеолитической агрессии желудочного сока. Эти препараты обладают свойствами химической нейтрализации соляной кислоты, что устраняет ее патогенное воздействие на слизистую оболочку пищевода. Антациды действуют непродолжительно (в среднем 1,5–2,5 ч), что в случаях, когда не используются препараты, регулирующие желудочную секрецию, приводит к необходимости частого их приема (до 5–6 раз в сутки) и ограничивает возможности их применения в качестве самостоятельного вида терапии ГЭРБ [26]. Альгинаты (натриевая соль альгиновой кислоты) при приеме внутрь быстро образуют альгинатный гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, что механически препятствует забросу из желудка в пищевод. Альгинаты являются средствами быстрой помощи при изжоге [27]. Прокинетики (домперидон, итаприд) обладают антирефлюксным действием за счет улучшения барьерной функции НПС, ускорения пищеводного клиренса и опорожнения желудка [28, 29].

Однако основу медикаментозного лечения ГЭРБ составляют антисекреторные препараты, поскольку, хотя первично в основе развития ГЭРБ лежат расстройства моторики верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, клиника и тяжесть течения этого заболевания напрямую зависят от продолжительности контакта рефлюктата со слизистой оболочкой пищевода. В 1992 году N.J.Bell и соавт. было сформулировано правило [18], согласно которому заживление эрозий пищевода происходит в 80–90% случаев, если удается поддерживать показатели  $\text{pH} > 4$  в пищеводе не менее 16–22 ч в сутки. К антисекреторным препаратам относят антагонисты  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

### $\text{H}_2$ -блокаторы

Серьезным недостатком  $\text{H}_2$ -блокаторов (ранитидин, фамотидин) являются «синдром рикошета», причиной которого является быстрое разблокирование  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов после отмены препарата, и стимуляция кислотообразования циркулирующим в крови гистами-

ном. В результате уже в 1-е сутки после прекращения лечения секреция кислоты возвращается к исходному уровню, а в ряде случаев и превышает его. Кроме того, описан феномен повышенной чувствительности  $\text{H}_2$ -рецепторов после отмены данного класса препаратов, когда париетальная клетка с «возбужденными»  $\text{H}_2$ -рецепторами становится более чувствительной даже к нормальному уровню гистамина. Возможно также, что на фоне использования блокаторов  $\text{H}_2$ -рецепторов удлиняется время жизни протонных помп, в результате чего их количество, в расчете на каждую обкладочную клетку, увеличивается. И это приводит к гиперпродукции кислоты при прекращении курса лечения блокаторами  $\text{H}_2$ -рецепторов [30]. Кроме того, необходимость при ГЭРБ в назначении высоких дозировок  $\text{H}_2$ -блокаторов в течение длительного времени повышает риск развития побочных эффектов. И наконец, при использовании данного класса антисекреторных препаратов нередко развивается тахифилаксия (быстрое снижение лечебного эффекта) за счет продукции гастринов G-клетками, который способен стимулировать секрецию соляной кислоты альтернативным путем [31].

### Ингибиторы протонной помпы

ИПП, т.е. ферменты  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, находящейся на апикулярной мембране париетальных клеток и играющей ключевую роль на последнем этапе синтеза соляной кислоты, являются наиболее мощными антисекреторными средствами. В настоящее время в России зарегистрированы 6 молекул ИПП: омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразолидеклансопризол, которые представлены как оригинальными препаратами, так и генериками.

Эзомепразол является оптическим S-изомером омепразола, что придает ему метаболическую устойчивость. Стереоиизомерами называются вещества, молекулы которых имеют одинаковый состав и последовательность химических связей атомов, но разное их взаимное расположение в пространстве. Оптические изомеры (или энантиомеры) – это стереоизомеры, являющиеся зеркальным отображением друг друга. При прохождении поляризованного света через такие вещества плоскость его поляризации поворачивается вправо или влево в зависимости от пространственной конфигурации атомов. Изомеры, поворачивающие плоскость поляризации света вправо, обозначаются буквой R (от лат. rectus – прямой, правильный), а влево – буквой S (от лат. sinister – левый). Будучи идентичными с химической точки зрения, такие изомеры могут значительно различаться по биологической активности [22], и именно пространственная ориентация эзомепразола обуславливает его преимущества по отношению к рацематам, т.е. препаратам, содержащим как S-, так и R-изомер. В частности, S-изомеры ИПП обладают более высокой биодоступностью, что во многом определяет их эффективность. Биодоступность эзомепразола (89%) одна из самых высоких среди всех ИПП [34]. Другой особенностью препарата является тенденция к увеличению продолжительности его действия. Если при первом прохождении печени выводится 98% R-изомера омепразола, то для его S-изомера (эзомепразол) этот показатель составляет 73%, что также повышает эффективность кислотосупрессивного действия препарата [35]. Эзомепразол полностью метаболизируется с участием системы изоферментов цитохрома P450 в печени: большая часть при участии изофермента CYP2C19, меньшая часть – с помощью изофермента CYP3A4 [36]. Однако метаболизация эзомепразола как S-энантиомера осуществляется в 3 раза медленнее по сравнению с рацемическим омепразолом, благодаря чему достигается более длительное воздействие эзомепразола на париетальные клетки желудка. Это подтверждается увеличением площади под кривой показателя «концентрация в плазме – время» (AUC) [37, 38].

В рандомизированном открытом пятипозиционном перекрестном исследовании P.Miner и соавт. [39] каждый из пациентов по 5 дней подряд принимал какой-либо из ИПП. Затем, после 10 дней периода «отмывки», в течение следующих 5 дней принимался другой препарат. Так продолжалось, пока все 34 пациента не испытали действие всех 5 включенных в исследование препаратов. Критерием эффективности воздействия являлось значение интрагастрального pH в течение 24 ч после однократного приема стандартной дозы ИПП. В исследовании было показано убедительное преимущество эзомепразола по сравнению с другими препаратами. В частности, поддержание интрагастрального значения pH > 4 на протяжении более 12 ч было достигнуто у 73% пациентов, принимавших эзомепразол, у 52,9% больных, получавших лансопризол, и у 50% лиц, которым были назначены омепразол или рабепразол ( $p < 0,05$  при сравнении пациентов, получавших эзомепразол, со всеми остальными группами). А средняя продолжительность поддержания pH на уровне выше 4 составила: для эзомепразола – 14 ч, для рабепразола – 12,1 ч, для омепразола – 11,8 ч, для лансопризола – 11,5 ч, для пантопризола – 10,1 ч ( $p < 0,001$  для различий между эзомепразолом и всеми другими препаратами).

Все ИПП неустойчивы к воздействию кислого содержимого желудка, поэтому они выпускаются в виде капсул или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Эзомепразол доступен в дозировках 20 и 40 мг. Препарат назначают 1 раз в сутки; как и для всех прочих ИПП, оптимальное время его приема – утренние часы, за 30 мин до еды. В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [40], при НЭРБ эзомепразол назначают по 20 мг в течение 4–6 нед. При эрозивных формах ГЭРБ больные должны получать по 40 мг/сут. Причем в зависимости от объема поражения (единичные эрозии или множественные эрозивно-язвенные поражения) лечение следует продолжать от 4 до 8 нед. При замедленном заживлении эрозий, а также при наличии внепищеводных проявлений ГЭРБ терапию пролонгируют до 12 нед и более. Важнейшим критерием эффективности лечения является стойкое устранение симптомов. Для профилактики рецидивов у пациентов с излеченным эзофагитом также может быть использован эзомепразол в дозировке 20 мг/сут. При необходимости эзомепразол используется и в режиме «по требованию».

### Заключение

Таким образом, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, приводящим в случае несвоевременного или неадекватного лечения к развитию таких серьезных осложнений, как пищевод Барретта, язвы, стриктуры и аденокарцинома пищевода. Поэтому столь важна своевременность в отношении обследования больных с ГЭРБ и назначения им эффективных антисекреторных препаратов в адекватных дозировках с достаточной длительностью курса лечения. Современный ИПП эзомепразол, представляющий собой S-энантиомер классической молекулы омепразола, является доступным для пациентов, надежным препаратом с выраженным и продолжительным антисекреторным эффектом, позволяющим достичь хороших результатов в лечении больных как с эрозивной, так и неэрозивной формами ГЭРБ.

### Литература/References

1. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2009; 6: 4–12. / Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. i dr. Mnogotsentrovoye issledovanie «Epidemiologiya gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni v Rossii (MEGRE): pervye itogi. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2009; 6: 4–12. [in Russian]

2. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54: 710–7.
3. Richter JE, Friedenberg FK. Gastroesophageal reflux disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010: chap 43.
4. Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P et al. The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1900–20.
5. Fock KM, Poh CP. Gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol 2010; 45 (8): 808–15.
6. Kandulski A, Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease—from reflux episodes to mucosal inflammation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 9 (1): 15–22.
7. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П.Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А.Спасского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Rukovodstvo po vnutrennei meditsine. Pod red. G.P.Arutiunova, A.I. Martynova, A.A.Spaskogo. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
8. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Bolezni zheludka. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
9. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012; 4: 18–22. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Podkhody k individualizatsii lecheniya gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya. 2012; 4: 18–22. [in Russian]
10. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Consilium Medicum. 2013; 15 (8): 30–4. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni: ot patogenez a k terapevticheskim aspektam. Consilium Medicum. 2013; 15 (8): 30–4. [in Russian]
11. Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение импеданс-pH-мониторинга. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2013. / Bordin D.S., Yanova O.B., Valitova E.R. Metodika provedeniia i klinicheskoe znachenie impedans-rN-monitoringa. Metodicheskie rekomendatsii. M.: Medpraktika-M, 2013. [in Russian]
12. Castell DO, Mainie I, Tutuian R. Non-acid Gastroesophageal Reflux: Documenting its Relationship to Symptoms Using Multichannel Intraluminal Impedance (MII). Trans Am Clin Climatol Assoc 2005; 116: 321–34.
13. Титгат Г. Эндоскопическое исследование при ГЭРБ. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. Специальный выпуск. 2004; (5): 29–31. / Titgat G. Endoskopicheskoye issledovanie pri GERB. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. Spetsial'nyi vypusk. 2004; (5): 29–31. [in Russian]
14. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. World J Gastroenterol 2010; 16 (30): 3745–9.
15. Patti MG, Gasper WJ, Fischella PM et al. Gastroesophageal reflux disease and connective tissue disorders: pathophysiology and implications for treatment. J Gastrointest Surg 2008; 12: 1900–6.
16. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Gut 1988; 29: 1020–8.
17. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рус. мед. журн. 2002; 3: 43–6. / Maev I.V. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni. Rus. med. zhurn. 2002; 3: 43–6. [in Russian]
18. Bell NJ, Burget D, Bell NT, Hunt R.H. Role of gastric acid suppression in the treatment of GERD. Gut 1992; 33: 118–24.
19. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Мед. совет. 2012; 2: 56–60. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Vozmozhnosti primeniia domperidona v kompleksnoi terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Med. sovet. 2012; 2: 56–60. [in Russian]
20. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. М.: Литтерра, 2014. / Maev I.V., Burkov S.G., Iurennev G.L. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni i assotsirovannaia patologiya. M.: Litterra, 2014. [in Russian]
21. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 17–22. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Klinicheskoye znachenie sindroma «perekrsta» funktsional'noi dispepsii i gastroezofageal'noirefluksnoi bolezni. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 5: 17–22. [in Russian]
22. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Многоликая ГЭРБ: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Maev I.V., Iurennev G.L., Burkov S.G. Mnogolikaia GERB: problemy i resheniya. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]

23. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Мед. совет. 2012; 2: 56–60. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Vozmozhnosti primeneniia domperidona v kompleksnoi terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Med. sovet. 2012; 2: 56–60. [in Russian]
24. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2013; 2: 9–14. / Andreev D.N., Kucheriavii Yu.A. Perspektivy lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2013; 2: 9–14. [in Russian]
25. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Биткова Е.Н. Место альгинатов в современных алгоритмах терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2012; 2: 12–7. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Bitkova E.N. Mesto alginatov v sovremennykh algoritmakh terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2012; 2: 12–7. [in Russian]
26. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: МЕДпресс, 2002. / Profilaktika i lechenie khronicheskikh zabolevanii verkhnikh otdelov zheludочно-kishechnogo trakta. Pod red. V.T.Ivashkina. M.: MEDpress, 2002. [in Russian]
27. Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С. Альгинатный тест как критерий диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2011; 1: 5–9. / Bordin D.S., Masharova A.A., Kozhurina T.S. Alginatnyi test kak kriterii diagnostiki gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2011; 1: 5–9. [in Russian]
28. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. РМЖ. 2003; 2: 43–8. / Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Sovremenniy podkhod k terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni vo vrachebnoi praktike. RMZh. 2003; 2: 43–8. [in Russian]
29. Review of domperidone started. The European Medicines Agency (EMA)/140423/2013-03.
30. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: несколько вопросов по теории и практике. Фарматека. 2006; 1: 1–4. / Lapina T.L. Ingibitory protonnoi pompy: neskol'ko voprosov po teorii i praktike. Farmateka. 2006; 1: 1–4. [in Russian]
31. Vignery S, Termini R, Leandro G. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. N Engl J Med 1995; 333 (17): 1106–10.
32. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2013; 7–8: 42–4. / Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Ingibitory protonnoi pompy kak osnova lecheniia kislotozavisimyykh zabolevanii. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013; 7–8: 42–4. [in Russian]
33. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 2: 15–24. / Kucheriavii Yu.A., Andreev D.N. Perspektivy lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2014; 2: 15–24. [in Russian]
34. Saccar CL. The pharmacology of esomeprazole and its role in gastric acid related diseases. Exp Opin Drug Metab Toxicol 2009; 5 (9): 1113–24.
35. Лапина Т.Л. Эзомепразол – первый блокатор протонной помпы – моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний. Клини. фармакология и терапия. 2002; 11 (2): 54–7. / Lapina T.L. Ezomeprazol – pervyy blokator protonnoi pompy – monoizomer: novye perspektivy v lechenii kislotozavisimyykh zabolevanii. Klin. farmakologiya i terapiya. 2002; 11 (2): 54–7. [in Russian]
36. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. Мед. вестн. МВД. 2013; 3: 9–14. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Goncharenko A.Yu. Farmakoterapevticheskie aspekty primeneniia ingibitorov protonnoi pompy. Med. vestn. MVD. 2013; 3: 9–14. [in Russian]
37. Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders. Drugs 2002; 62 (10): 1503–38.
38. Abelö A, Andersson TB, Bredberg U et al. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole. Drug Metab Dispos 2000; 28 (1): 58–64.
39. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. Am J Gastroenterol 2003; 98 (12): 2616–20.
40. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Gastroenterologia. Natsional'noe rukovodstvo. Kratкое izdanie. Pod red. V.T.Ivashkina, T.L.Lapinoi. M.: GEO-TAR-Media, 2011. [in Russian]
41. Bioequivalence study report summary of randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study of two esomeprazole 40 mg gastro-resistant dosage forms in healthy volunteers. Data on file, Krka, d.d., 2015.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юрнев Георгий Леонидович** – д-р. мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: yurenev@list.ru  
**Парцвания-Виноградова Екатерина Владимировна** – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: Katrin3108@mail.ru  
**Лебедева Екатерина Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: eg\_lebedeva@mail.ru  
**Заборовский Андрей Владимирович** – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова  
**Тарарина Лариса Анатольевна** – ст. преподаватель каф. фармакологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова