

О.Н. МИНУШКИН,
Л.В. МАСЛОВСКИЙ,
В.А. ЛОГИНОВ,
В.Л. ОСИН,
Е.М. МАЙОРОВА

ФГУ «Учебно-научный
медицинский центр» УД
Президента РФ

Опыт применения препарата Панум (пантопразол) при лечении эрозивного и неэрозивного эзофагита

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) велика. Ведущим симптомом ГЭРБ является изжога. Частота изжоги в развитых странах Европы и Северной Америки составляет 7,7–27% (8).

По данным популяционного исследования, проведенного в Новосибирске, изредка изжогу испытывают 48,5% женщин и 51,4% мужчин, часто жалуются на изжогу 3,7% женщин и 1,2% мужчин. Среди подростков 14–17 лет изжога с частотой более 1 раза в месяц регистрировалась у 16,9%, чаще 1 раза в неделю – у 6,7%, отрыжка кислым фиксировалась у 8,5% опрошенных (9).

Результаты собственных исследований показали, что распространенность ГЭРБ у гастроэнтерологических больных по данным ЭГДС составила 27,8%, при этом неэрозивные формы наблюдали в 17,4% случаев, эрозивный эзофагит – в 10,4% (1).

В настоящее время ГЭРБ подразделяется на эндоскопически негативную (неэрозивную) – НЭРБ – и позитивную форму (рефлюкс-эзофагит и пищевод Баррета). Диагностическим стандартом НЭРБ является клиническая симптоматика (в первую очередь изжога) в том случае, если она приводит к клинически значимому снижению качества жизни.

На сегодняшний день наиболее распространенный подход к лечению рефлюксной болезни – назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в разных вариантах (постоянном, курсовом и поддерживающем, симптоматическом). Данная группа

препаратов используется для лечения ГЭРБ с 1980-х годов. В ходе клинического использования было показано, что ИПП превосходят H₂-блокаторы по эффективности заживления эрозивного эзофагита, а поддерживающий прием позволяет значительно снизить частоту рецидивов заболевания. Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлены 5 ИПП: Омепразол, Лансопразол, Пантопразол, Рабепразол и Эзомепразол.

Выбор препарата из группы ИПП вызывает определенные сложности в связи с их большим разнообразием и противоречивыми данными об их сравнительной эффективности. Различия между ними определяются скоростью и продолжительностью кислотоблокирующего эффекта, а также влиянием на метаболизм других препаратов, «проходящих» через систему цитохрома P450.

Под действием ИПП протонная помпа инактивируется, однако затем ее активность вновь возвращается к прежнему уровню (2). После приема Лансопразола полупериод восстановления выработки кислоты составляет 12,9 ч; Омепразола и Рабепразола – 27,5 ч, а Пантопразола – 45,9 ч (3). Разница в продолжительности ингибирования обусловлена отличиями в длительности сохранения связей ИПП с остатками цистеина АТФазы. Омепразол и остальные препараты взаимодействуют с остатками цистеина в положении 813, Лансопразол – с цистеином 321, Пантопразол – с цистеином 822. Цистеин 822 обеспечивает устойчивость связывания, поэтому при использовании Пантопразола секреция соляной кислоты возобновляется преимущественно вследствие синтеза АТФазы, а не из-за разрушения

химической связи ИПП с протонной помпой. Таким образом, продолжительность эффекта Пантопразола больше, чем у других ИПП (4).

Метаболизм всех ИПП происходит в печени при участии цитохрома P450. Большинство ИПП ингибируют метаболизм многих лекарственных средств, таких как Диазепам, Фенитоин, Варфарин, β-адреноблокаторы, Дигоксин, Теофиллин, Диклофенак, Кларитромицин, Клопидогрел и др. (5). При необходимости сочетанного приема нескольких препаратов целесообразно использовать ИПП с минимальным влиянием на микросомальные ферменты гепатоцитов. Пантопразол по этому показателю превосходит другие ИПП, что было продемонстрировано в исследовании D. N. Juurlink и соавторов (6). Они провели популяционное когортное исследование типа «случай-контроль» за 5-летний период среди пациентов в возрасте 66 лет и старше, начавших прием Клопидогрела после стационарного лечения острого инфаркта миокарда. В исследование включили пациентов, которые были повторно госпитализированы с острым инфарктом миокарда в течение 90 дней после выписки.

Среди 13 636 пациентов, получавших Клопидогрел после острого инфаркта миокарда, выделили 734 случая с повторной госпитализацией с инфарктом миокарда и 2057 контрольных случаев. В ходе расширенного многофакторного анализа обнаружилась связь между текущим приемом ингибиторов протонного насоса и повышенным риском повторного инфаркта (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,57). В стратификационном анализе Пантопразол, который не ингибирует

цитохром P450 2C19, не был связан с повторной госпитализацией по поводу инфаркта миокарда (скорректированное ОШ 1,02, 95% ДИ 0,70–1,47).

Среди пациентов, получавших Клопидогрел после острого инфаркта миокарда, сопутствующая терапия ингибиторами протонного насоса, за исключением Пантопразола, сопровождалась уменьшением положительных эффектов Клопидогрела и повышенным риском повторного инфаркта (6).

Опыт использования Пантопразола в нашей стране к настоящему времени невелик. По этой причине нами была проведена оценка эффективности и безопасности курсовой терапии препаратом Панум (Пантопразол) («Юник Фармасьютикал Лабораториз», отделение фирмы «Дж.Б. Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд.», Индия) пациентов с эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ в течение 8 недель и поддерживающей терапии в течение 8 недель.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка эффективности курсовой терапии препаратом Панум (Пантопразол) 40 мг в сутки осуществлялась по количеству больных с полным заживлением эрозий и с полным купированием изжоги к 8-й неделе терапии. Эффективность поддерживающей терапии препаратом Панум (Пантопразол) 40 мг через день неэрозивной и эрозивной рефлюксной болезни в течение 8 недель оценивалась по количеству больных, сохранивших клиническую и эндоскопическую ремиссию. Оценка безопасности препарата основывалась на регистрации нежелательных явлений и побочных эффектов.

Дополнительными целями исследования были: оценка заживления эрозивного эзофагита к 4-й неделе лечения; оценка уровня сывороточного гастринина до и после 8 недель курсового лечения; изучение уровня качества жизни по данным визуальной аналоговой шкалы и опросника SF 36 до и после курсового и поддерживающего лечения.

В исследование были включены пациенты с ГЭРБ 0–4 степени выраженности по классификации Савари–Миллера, у которых до лечения наблюдалась изжога различной степени выраженности, отвечающие критериям включения и исключения.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ:

1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет, добровольно подписавшие информированное согласие. Женщины должны находиться в менопаузе или применять во время испытания надежный, по мнению исследователя, метод контрацепции.
2. Пациенты, которые испытывали изжогу как основной симптом заболевания в течение минимум 12 месяцев, не менее чем с 2 эпизодами симптоматики (включая симптомы до начала лечения).
3. Пациенты с 1–4 степенью ГЭРБ по шкале Савари–Миллера при ЭГДС.
4. Пациенты с отсутствием эрозивных изменений слизистой пищевода, но отмечавшие у себя умеренную или сильную изжогу (≥ 2 баллам по шкале Лайкерта) по крайней мере 1 раз в течение недели, предшествующей курсовой терапии и с наличием патологической экспозиции кислоты в просвете пищевода по критериям 24-часовой внутрипищеводной pH-метрии.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ:

1. Пациенты, которые не могут или не хотят совершить все необходимые визиты к врачу.
2. Пациенты с обострением язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, инфекционными или воспалительными заболеваниями тонкого или толстого кишечника, с нарушениями кишечного всасывания, обструкцией кишечника; со злокачественными заболеваниями желудочно-кишечного тракта или перенесшие хирургические вмешательства на желудке или кишечнике в анамнезе.
3. Пациенты с положительным результатом на *H. pylori*. *
4. Пациенты со склеродермией.
5. Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек и печени, с психическими заболеваниями, со злокачественными заболеваниями или ВИЧ-инфекцией.
6. Беременные женщины или женщины, планирующие беременность во время данного исследования.
7. Работающие по ночам.

8. Пациенты, злоупотреблявшие алкоголем или наркотиками в прошлом (в течение 5 последних лет) или их в настоящее время.

9. Пациенты, которые принимают и не смогут прекратить прием антихолинэргических, холинэргических, спазмолитических препаратов, H₂-блокаторов, опиатов, сукральфата.

10. Пациенты, регулярно принимающие НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты), пероральные стероидные гормоны или аспирин (> 325 мг/сут).

11. Пациенты с неэрозивной формой заболевания и нормальными показателями суточной pH-метрии (пациенты с функциональной изжогой).

12. Пациенты с пищеводом Барретта.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ статистического анализа Statistica 6. Описательная статистика представлена в виде средних величин и их стандартного отклонения ($M \pm SD$). Сравнения средних величин проводили с расчетом t-критерия Стьюдента, за статистически значимые принимали отличия на уровне $p < 0,05$.

При выполнении условия наличия всех критериев включения и исключения пациент вступал в период лечения. На втором визите (1 день лечения) пациенту выдавали препарат на 28 дней лечения и инструкции по его применению. В течение всего лечебного периода пациенты регистрировали в индивидуальном дневнике наличие и выраженность симптомов (изжоги и кислой регургитации) в дневное и ночное время, а также прием дополнительных препаратов (антацидов) при сохранении изжоги. На всех контрольных визитах (28, 56, 84 и 112-й день) проводились физикальное обследование и оценка выраженности симптомов, регистрация нежелательных явлений и побочных эффектов,

* при обнаружении НР и согласии пациента проводили курс эрадикационной терапии в течение 2 недель с последующим контрольным исследованием на НР через 4 недели от окончания курса эрадикации; при эффективной эрадикационной терапии пациент принимался в исследование.



Таблица 1. Количество больных с полным заживлением эрозий к 4 и 8 неделе лечения

	4 неделя		8 неделя	
	ИТТ	РР	ИТТ	РР
Количество больных	21/25 (84%)	21/23 (91,3%)	22/25 (88%)	22/23 (95,6%)

Таблица 2. Количество больных с полным купированием изжоги к 8 неделе лечения

	8 неделя	
	ИТТ	РР
Количество больных	26/30 (86,6%)	26/28 (92,9%)

Таблица 3. Оценка уровня сывороточного гастринина 17 до и после 8 недель курсового лечения

	До лечения	После лечения
Сывороточный гастрин 17	34,6 ± 15,5	75,8 ± 61,4

а также ЭГДС с оценкой степени воспалительных изменений слизистой пищевода. Оценка качества жизни по данным ВАШ и опросника SF-36 проводилась на 56 и 112 день лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

К исследованию были приняты 30 Нр-негативных больных (20 мужчин, 10 женщин). Средний возраст 45,6±2,8 лет. Степень эрозивного эзофагита определяли по классификации Савари-Миллера. В зависимости от степени ГЭРБ пациенты распределились следующим образом: 0-я степень – 5, 1-я степень – 15, 2-я степень – 5, 3-я степень – 2, 4-я степень – 3 человека.

Оценка эффективности при лечении эрозивного эзофагита 0–4 степени по количеству больных с полным заживлением эрозий к 4-й и 8-й неделе терапии

Результаты данных ЭГДС к 4-й и 8-й неделе лечения больных эрозивным эзофагитом представлены в таблице 1.

При лечении 25 пациентов с эрозивным эзофагитом 2 пациента выбыли в связи с развитием побочных эффектов. Таким образом, анализ результатов проводился:

- в группе из 25 больных по «намерению лечить» (ИТТ – intent-to-treat);
- в группе из 23 пациентов, закончивших эту часть исследования «по протоколу» (РР – per protocol).

Как видно из представленных данных, при анализе ИТТ частота заживления к 4-й и 8-й неделе терапии составила 84% и 88% соответственно. При анализе РР эффективность терапии по данным ЭГДС к 4-й и 8-й неделе лечения составляла 91,3% и 95,6% соответственно. Заживления эрозий

не удалось достичь у 1 пациентки с 4-й степенью эрозивного эзофагита.

Оценка эффективности при лечении ГЭРБ по количеству больных с полным купированием изжоги к 8-й неделе терапии

Результаты изучения количества пациентов с полным купированием изжоги к 8 неделе лечения представлены в таблице 2.

При анализе ИТТ полное купирование изжоги из 30 больных эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ было достигнуто в 86,6%. При анализе РР изжога была полностью купирована в 92,9% случаев, у 2 пациентов сохранялась изжога слабой степени выраженности: у 1 пациентки с 4 степенью эрозивного эзофагита и сохранением эрозий к 8 неделе курсовой терапии и у 1 больной с полным заживлением эрозий к окончанию курсовой терапии по данным индивидуального дневника также сохранялась изжога.

ОЦЕНКА УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ГАСТРИНА ДО И ПОСЛЕ 8 НЕДЕЛЬ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Определение концентраций гастринина выполнялось на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite2000 (DPC, США). Метод позволяет определить с высокой точностью уровень гастринина 17, но не другие молекулярные формы гастринина (big и big-big gastrin). Результаты определения уровня сывороточного гастринина 17 до и после 8 недель терапии препаратом Панум представлены в таблице 3.

Различия были достоверными, критерий Стьюдента составил 3,5; p = 0,001.

Таким образом, лечение в течение 8 недель приводило к увеличению уровня сывороточного гастринина 17 более чем в 2 раза. Эти данные косвенно отражают эффективную кислотосупрессию под влиянием терапии препаратом Панум.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КУРСОВОЙ ТЕРАПИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИЗУЧЕНИЯ ДАННЫХ ВАШ И ОПРОСНИКА SF-36

Динамика данных ВАШ представлена в таблице 4.

Представленные данные свидетельствуют о достоверном повышении качества жизни по данным ВАШ уже к 4-й неделе лечения и улучшении его к 8-й неделе терапии. Результаты изучения данных опросника SF-36 представлены в таблице 5.

36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, таким образом, более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

После 8 недель терапии препаратом Панум отмечалось достоверное улучшение показателей физического функционирования; ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием; интенсивности боли; жизненной активности; социального функционирования; ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием; психического здоро-

Таблица 4. Данные ВАШ до лечения, к 4 и 8 неделе курсовой терапии

	До лечения	4 недели	8 недель	Критерий t-Стьюдента, p
ВАШ, мм	36,0±19,5	63,7±22,7*	69,6±16,3**	T - 6,8, p=0,00001* T - 9,9, p=0,00001**
* различия между показателем до лечения и через 4 недели терапии ** различия между показателем до лечения и через 8 недель терапии				

вья. Следствием этого явилось достоверное улучшение физического (Physical health – PH) и психологического (Mental Health – MH) компонентов здоровья (таблица 5).

Оценка эффективности поддерживающей терапии неэрозивной и эрозивной рефлюксной болезни по количеству больных с полным купированием изжоги к 4-й и 8-й неделе поддерживающей терапии

К 4-й неделе поддерживающей терапии рецидив изжоги отметили 4 (14,8%) пациента из 27 больных, продолживших исследование. Рецидив возник у больных эрозивным эзофагитом. У двух пациентов изжога была слабой, не ежедневной и составила 4 и 5 баллов по расчетному показателю. Таким образом, к 4-й неделе поддерживающей терапии ее эффективность составила 85,2%.

Окончательная оценка эффективности к 8-й неделе поддерживающего лечения была следующей: рецидив симптомов отмечен у 4 больных (14,8%), рецидив эрозивного эзофагита наблюдали у 5 пациентов (18,5%). Общая эффективность 8-недельной поддерживающей терапии с учетом и клинической, и эндоскопической картины составила 77,8%.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИЗУЧЕНИЯ ДАННЫХ ВАШ И ОПРОСНИКА SF-36.

Динамика данных ВАШ представлена в таблице 6.

Представленные данные свидетельствуют о том, что достоверное повышение качества жизни по данным ВАШ, полученное после курсовой терапии, сохранялось и на фоне поддерживающего лечения. Результаты изучения данных опросника SF-36 представлены в таблице 7.

Положительные изменения в качестве жизни по данным опросника SF-36, полученные после курсовой терапии, сохранились и после 8 недель поддерживающего лечения.

Оценка безопасности препарата Панум (Пантопрозол) в дозе 40 мг в сутки основана на регистрации нежелательных явлений и побочных эффектов у всех пролеченных больных.

Оценкой безопасности являлась частота нежелательных явлений, оцениваемых по следующим критериям: серьезность, тяжесть, взаимоотношение между побочным эффектом и исследуемым препаратом, исход и принятые меры.

Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования отмечено не было. Побочные эффекты в виде болей в животе наблюдали у 3 больных, в 2 случаях препарат был отменен. У одного из пациента боли были слабыми и прошли самостоятельно после уменьшения дозы при переводе его на поддерживающее лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курсовое лечение препаратом Панум в дозе 40 мг в день больных 1–4 степенями эрозивного эзофагита было высокоэффективным: при анализе ИТТ частота заживления к 4 и 8 неделе терапии составила 84% и 88% соответственно. При анализе РР эффективность терапии по данным ЭГДС к 4 и 8 неделе лечения составляла 91,3% и 95,6% соответственно. Заживления эрозий не удалось достичь лишь у 1 пациентки с 4 степенью эрозивного эзофагита.

Оценка клинической эффективности препарата Панум показала, что препарат эффективно купирует изжогу: при анализе ИТТ полное купирование изжоги из 30 больных эрозивной и неэрозивной формы ГЭРБ было достигнуто в 86,6%. При анализе РР изжога была полностью купирована в 92,9% случаев, у 2 пациентов сохранялась изжога слабой степени выраженности.



Таблица 5. Данные опросника SF-36 до лечения и к 8 неделе курсового лечения

Показатель	До лечения	8 недель	Критерий t-Стьюдента, p
PF	75,7±24,1	84,8±16,7*	2,17; 0,038
RP	41,96±43,1	77,67±32,1*	5,0; 0,00002
BP	52,5±21,0	70,75±20,7*	5,0; 0,00002
GH	54,78±19,9	59,3±17,8	1,75; 0,09
VT	50,0±20,7	58,8±13,3*	3,86; 0,0006
SF	60,0±24,8	73,1±18,6*	4,4; 0,0001
RE	38,0±39,3	72,7±32,8*	5,1; 0,00002
MHn	55,3±18,0	62,4±16,4*	2,8; 0,009
PH	48,5±7,1	53,5±6,0*	3,5; 0,001
MH	38,3±11,1	43,9±9,5*	3,8; 0,0007

* различия по сравнению с данными до лечения достоверны

Таблица 6. Данные до лечения, к 4 и 8-й неделе поддерживающей терапии

	До лечения	4 неделя	8 неделя	Критерий t-Стьюдента, p
ВАШ, мм	36,0±19,5	69,8±17,6*	75,7±15,6**	T - 8,7, p=0,00001* T - 8,9, p=0,00001**

* различия между показателем до лечения и через 4 недели терапии.
** различия между показателем до лечения и через 8 недель терапии.

Таблица 7. Показатели опросника SF-36 до лечения и к 8 неделе поддерживающего лечения

Показатель	До лечения	8 недель	Критерий t-Стьюдента, p
PF	75,7±24,1	85,6±17,4*	2,24; 0,034
RP	41,96±43,1	79,00±29,5*	4,5; 0,0001
BP	52,5±21,0	77,76±22,9*	6,7; 0,00001
GH	54,78±19,9	61,96±15,9	1,6; 0,1
VT	50,0±20,7	64,2±18,7*	3,24; 0,003
SF	60,0±24,8	78,7±19,2*	7,7; 0,00006
RE	38,0±39,3	78,7±37,1*	4,79; 0,00007
MHn	55,3±18,0	68,1±13,6*	3,6; 0,001
RH	48,5±7,1	52,3±4,9*	3,7; 0,0009
MH	38,3±11,1	47,3±9,4*	4,3; 0,0003

* различия по сравнению с данными до лечения достоверны

Курсовое лечение препаратом Панум приводило к достоверному повышению качества жизни по данным ВАШ уже к 4 неделе лечения и улучшению его к 8 неделе терапии. Достоверное повышение качества жизни по данным ВАШ, полученное после курсовой терапии, сохранялось и на фоне поддерживающего лечения.

После курсовой терапии препаратом Панум отмечалось достоверное улучшение следующих показателей опросника SF 36: физического функционирования; ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием; интенсивности боли; жизненной активности; социального функционирования; ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием; психического здоровья. Следствием этого явилось достоверное улучшение физического

и психологического компонентов здоровья. Положительные изменения в качестве жизни по данным опросника SF-36, полученные после курсовой терапии, сохранились и после 8 недель поддерживающего лечения.

Оценка эффективности поддерживающего лечения препаратом Панум в дозе 40 мг через день в течение 8 недель показала, что рецидив симптомов отмечен у 4 больных (14,8%), рецидив эрозивного эзофагита наблюдали у 5 пациентов (18,5%). Общая эффективность 8-недельной поддерживающей терапии с учетом и клинической, и эндоскопической картины составила 77,8%. Таким образом, поддерживаемое лечение в указанной дозе было достаточно эффективным.

Лечение в течение 8 недель приводило к достоверному увеличению уровня сывороточного га-

стрина 17 более чем в 2 раза, что косвенно отражает эффективную кислотосупрессию при лечении данным препаратом.

Результаты настоящего исследования подтверждают высокую клиническую эффективность Пантопразола в терапии больных различными формами ГЭРБ. Недавно проведенное популяционное исследование показало, что применение Пантопразола в дозе 40 мг в сутки достоверно чаще приводило к уменьшению жалоб через 28 дней лечения, чем применение Эзомепразола в такой же дозе (7). Дополнительными преимуществами Пантопразола являются: длительное подавление кислотной продукции, что делает безопасным пропуск очередного приема препарата; низкая аффинность к цитохрому P450, позволяющая эффективно и безопасно проводить необходимую сопутствующую терапию.



Список литературы:

1. Масловский Л.В. Эпидемиологические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диссертация на соискание ученой степени д. м. н., 245 с.
2. Gedda K., Scott D., Besanson M. Et al. Turnover of the gastric H+, K+ -adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of gastric acid secretion. Gastroenterology 1995, 109: 1134–41.
3. Katashima M. et al. Comparative pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1998, 23: 19–26.
4. Sachs G. Et al. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors/Drugs of today 2003, 39: 11–14.
5. Логинов А.Ф. Возможности использования Пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. 2009. Т. 13. №187. С. 29–33.
6. Juurlink D. N., Gomes T., Ko D.T., Szmítko P.E., Austin P. C., Tu J. V., Henry D. A., Kopp A., Mamdani M. M. Популяционное исследование лекарственного
7. P.H. Katelaris, V. Stanghellini, H. Doerfler, A. Tholen. A comparison of pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg for reduction of 'acid complaints' after 28 days of treatment gut. 2009;
8. Eisen G., 2001; El-Serag H.B., 2004; Locke G.R., 1997; Sonnenberg A., 1999; Diaz-Rubio M. et al., 2004.
9. Курилович С.А., Решетников В.О. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Новосибирск. 2000. 165 с.