

Гармонизация моторики пищевода у пациентов с ГЭРБ как основа повышения эффективности терапии

Л.Н. Белоусова, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский

СПбГМА им. И.И. Мечникова

В последние годы в структуре гастроэнтерологической патологии все большую клиническую и социальную значимость приобретает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [1, 5]. Достоверных цифр заболеваемости ГЭРБ нет. Связано это с тем, что не все больные обращаются к врачу, большинство из них занимаются самолечением [6]. Согласно данным широких эпидемиологических исследований, в странах Западной Европы, США и России распространенность изжоги как основного клинического эквивалента ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40–60%, причем за последние годы отмечается неуклонный рост данного показателя [1]. В 1998 году ГЭРБ была отнесена к основным популяционно значимым заболеваниям, в наибольшей степени ухудшающим качество жизни человека [2].

Высокая распространенность, существующая тенденция к увеличению заболеваемости во всех странах на всех континентах, хроническое рецидивирующее течение и отрицательное влияние на качество жизни и психологический статус, трудности лечения ГЭРБ выделяют ее среди других заболеваний органов пищеварения и определяют необходимость разработки новых алгоритмов ведения и терапии этой группы пациентов. Кроме того, к отдаленным негативным последствиям ГЭРБ относятся развитие пищевода Барретта (до 30% у лиц с эзофагитом) с последующей возможной трансформацией в аденокарциному пищевода, частота заболеваемости которой в последние десятилетия заметно возросла (до 800 случаев на 100 тысяч населения в год у пациентов с пищеводом Барретта) [1]. Интерес к проблеме ГЭРБ обусловлен также расширением за последние годы спектра предъявляемых пациентами жалоб, в том числе и внепищеводного характера, в частности, возникновением «загрудинной боли», что диктует необходимость проведения дифференциального диагноза ГЭРБ с ишемической болезнью сердца. Важную роль в инициации клинических проявлений заболевания играет повышенная чувствительность (гиперсенситивность) слизистой оболочки пищевода, характерная для функциональной патологии [4]. И, наверное, отнюдь не случайно в работах последних лет регулярно отмечается высокая частота ассоциации ГЭРБ с различной функциональной патологией органов желудочно-кишечного тракта, преимущественно с синдромом раздраженного кишечника [17].

В лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход, традиционно включающий следующие мероприятия: диету и модификацию образа жизни, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищевода клиренса, защиту слизистой оболочки пищевода. Для медикаментозного лечения ГЭРБ применяются лекарственные препараты, обладающие кислотонейтрализующей или кислотопоглощающей способностью или ингибирующие кислотопroduкцию в желудке в целях повышения pH желудочно-пищеводного рефлюктата: ингибиторы протонной помпы, H₂-гистаминоблокаторы, а также антациды.

Согласно результатам итоговой конференции экспертов в Генвале (1997), проведенной с целью подготовки таких реко-

мендаций по диагностике и лечению данного заболевания, которые бы отвечали уровню доказательной медицины, в качестве стартовой терапии любой формы ГЭРБ рекомендуется использовать ингибиторы протонной помпы (ИПП), а половина стандартной дозы препаратов данной группы признана оптимальным выбором для поддерживающей терапии заболевания [11]. Вместе с тем, несмотря на Генвальские рекомендации, в последние годы все чаще высказываются мнения против назначения антисекреторной терапии всем категориям больных ГЭРБ [15, 17, 18]. Данное обстоятельство обусловлено рядом причин. Во-первых, учитывая различные аспекты как клинического течения, так и диагностического поиска ГЭРБ, Международной рабочей группой гастроэнтерологов в 2005 году в Монреале было пересмотрено определение заболевания, описание симптомов и классификация ГЭРБ. В качестве оптимизированного было предложено следующее определение: «ГЭРБ – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. При этом наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (срыгивание, кислая отрыжка), а наиболее распространенным осложнением – рефлюкс-эзофагит». Для оценки выраженности симптомов в отличие от Генвальского определения было принято решение ориентироваться на самочувствие пациента, а не на качество жизни. Концептуально новый подход Монреальского определения ГЭРБ акцентирует особое внимание на эпизодической изжоге, которая часто скрывается под зонтиком неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ). При этом различия между неэрозивной ГЭРБ и эпизодической изжогой при отсутствии эзофагита определяются термином «troublesome» («трудные, хлопотные, беспокоящие больного симптомы»).

Во-вторых, результаты лечения ИПП различных клинических форм ГЭРБ остаются неоднозначными, что в большей мере относится к эндоскопически негативной ГЭРБ [7, 17]. Так, стратегия эмпирической терапии ИПП ограничена наблюдениями, согласно которым она не столь сильна в разрешении симптомов ГЭРБ, как в разрешении эзофагита [7]. И действительно, при лечении ЭРБ использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 недель. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80% пациентов в течение года независимо от исходной тяжести эзофагита [2, 9]. Гораздо сложнее ситуация с эндоскопически негативной ГЭРБ, превалирование которой в структуре ГЭРБ по сравнению с ЭРБ достигает 60–70% [3], и которая у определенной части пациентов не отвечает должным образом на терапию стандартными или даже удвоенными дозами ИПП [13, 17]. Данное обстоятельство зачастую связано с отсутствием кислых рефлюксов, наличием нормальных показателей закисления дистального отдела пищевода у значительной части пациентов с НЭРБ [4, 12]. Важно отметить,

что при исследовании кислотности в пищеводе не получено достоверных различий в результатах у лиц, ответивших и не ответивших на терапию ИПП (p > 0,05) [10, 12].

Нельзя упускать из внимания и тот факт, что использование ИПП не свободно от нежелательных явлений, к которым относятся, в частности:

- значительное торможение кислотной продукции в желудке вплоть до ахлогидрии, что может нарушить естественный процесс пищеварения (желудочной фазы гидролиза нутриентов), а также способствовать развитию синдрома избыточно-бактериального роста вследствие резкого снижения бактерицидной способности желудочного сока;

- обратной увеличение секреции соляной кислоты вследствие увеличения концентрации в крови гормона гастрина по принципу обратной связи;

- при длительном (в течение нескольких лет) непрерывном применении ИПП в высоких дозах, прежде всего у пожилых пациентов – повышение риска развития пневмонии и возникновения переломов шейки бедра [16, 19].

Вместе с тем, реакция пациентов на прием препаратов данной группы может существенно различаться: например, для достижения адекватного терапевтического эффекта у пациентов с гиперчувствительным пищеводом требуются более высокие дозы ИПП [4]. Кроме того, при использовании мощных ингибиторов кислотопродуцирующей функции желудка может нарушаться моторная функция, приводящая к гастродуоденостазу и появлению патологических гастроэзофагеальных и дуоденогастральных рефлюксов. Таким образом, можно утверждать, что кислотосупрессивная терапия, несмотря на несомненную ее эффективность для больных с эрозивной рефлюксной болезнью, способна оказывать значительное негативное воздействие на здоровье человека. При этом следует признать, что она воздействует далеко не на все патогенетические механизмы ГЭРБ. Отечественное определение заболевания обращает внимание на существование иных факторов в его формировании и прогрессировании. Так, в рамках «первого московского соглашения по терапии кислотозависимых заболеваний» было предложено более полное определение ГЭРБ как «хронического, как правило, постепенно прогрессирующего заболевания, в основе которого лежат различные факторы (нарушение двигательной функции пищевода и желудка, продолжительное и периодически возникающее воздействие желудочного и дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода, нервно-трофические и гуморальные нарушения), приводящие к возникновению воспалительно-дегенеративных поражений пищевода» [2].

Использование препаратов группы антацидов дает быстрый, но кратковременный эффект и также может сопровождаться развитием ряда негативных эффектов. Так, назначение всасывающихся антацидов может приводить к развитию феномена «рикошета» (вторичной гиперсекреции), нарушению кислотно-щелочного равновесия с развитием алкалоза, повышенному газообразованию. С применением невсасывающихся

антацидов могут быть связаны нарушения стула, развитие побочных эффектов, обусловленных всасыванием алюминия, магния, висмута. Так, в 1977 г. W. Kaehny и соавт. обнаружили повышение уровня алюминия в плазме и моче после приема алюминийсодержащих антацидов у людей с нормальной функцией почек, тогда как ранее считалось, что он не всасывается при приеме внутрь, а по данным Berthon G. (2002) при взаимодействии алюминия гидроокиси, входящей в состав антацидов, с кислотой в желудке может всасываться от 17 до 30% образующегося алюминия хлорида [8, 14].

Таким образом, несмотря на высокую терапевтическую активность (разумеется, по отношению к ИПП), основные группы препаратов, применяемых для лечения ГЭРБ, имеют определенные побочные эффекты и ограничения в использовании. Следовательно, сохраняет свою актуальность разработка новых подходов к лечению данного заболевания. Существующие проблемы в лечении ГЭРБ, в первую очередь ее эндоскопически негативной формы, стимулируют поиск оптимальных подходов к ведению таких больных. С целью оптимизации терапии пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, представляется целесообразным активное включение в схемы лечения препаратов, гармонизирующих моторику пищевода.

Ганатон (итоприда гидрохлорид) – новый представитель группы прокинетики. Реализацию своего эффекта итоприда гидрохлорид осуществляет посредством двух механизмов действия. Во-первых, итоприда гидрохлорид активирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма D2-рецепторов. С другой стороны, препарат обеспечивает дозозависимое ингибирование активности ацетилхолинэстеразы, активируя высвобождение ацетилхолина и подавляя его разрушение. Кроме того, итоприда гидрохлорид дает также противорвотный эффект за счет взаимодействия с D2-рецепторами, расположенными в триггерной зоне. Итоприда гидрохлорид не влияет на сывороточные уровни гастрина. Итоприда гидрохлорид быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), его относительная биодоступность составляет 60%, что связано с метаболизмом при первом прохождении через печень под действием флавинов-зависимой монооксигеназы (FM03), пища не оказывает влияния на биодоступность препарата.

Нами были обследованы 18 пациентов (7 мужчин, 11 женщин; возраст: от 20 до 63 лет), которым на основании клинической картины и данных фиброэзофагогастродуоденоскопии был установлен диагноз эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Группа пациентов была разнообразна по длительности заболевания (варьировала от нескольких месяцев до нескольких лет, в среднем – 2,0 ± 0,3 года) и степени выраженности основных симптомов ГЭРБ. Предшествующая терапия включала общие рекомендации по режиму и питанию, а также медикаментозную коррекцию – от самолечения пищевой содой до терапии ИПП (курсами или по требованию). Предшествующую лекарственную терапию,

Таблица 1. Сравнительная характеристика прокинетики.

	Итоприда гидрохлорид	Метоклопрамид	Домперидон
Прокинети́ческая активность	Высокая	Высокая	Умеренная
Механизм действия	Двойной: • D ₂ -антагонист • Ингибитор АцХЭ	Двойной: • D ₂ -антагонист • 5-НТ ₄ -агонист	Одинарный: • D ₂ -антагонист
Экстрапирамидные эффекты (паркинсонизм)	Нет	Часто	Нет

если она была, пациенты отменили самостоятельно (не менее чем за 14 дней до обследования). Все пациенты получали монотерапию прокинетику «Ганатон» в стандартной дозе – 1 таблетка (50 мг) трижды в день за 20–30 минут до еды в течение 14 дней. В дополнение к монотерапии всем пациентам было рекомендовано продолжить соблюдение поведенческого режима и диеты. Методы обследования пациентов включали в себя суточное мониторирование pH верхних отделов пищеварительного тракта, а также проведение электрогастроэнтерографии до лечения и на фоне терапии (на 10–11 сутки) с целью оценки влияния препарата на активность различных отделов ЖКТ. Кроме того, всем пациентам был предложен к ежедневному заполнению дневник оценки основных клинических симптомов (в баллах):

0 – отсутствие признака;

1 – признак выражен слабо, не мешает активности в течение дня, может быть проигнорирован;

2 – признак выражен умеренно, несколько мешает активности, не может быть проигнорирован;

3 – признак выражен сильно, мешает активности в течение дня.

К оценке были предложены следующие жалобы: изжога, являющаяся основным клиническим симптомом ГЭРБ (Genval statement 14, accepted with some reservation; Genval GERD Guidelines, Dent et al., 1999), горечь во рту, наиболее вероятно свидетельствующая о наличии щелочных рефлюксов, отрыжка воздухом, пищей и кислым, тошнота.

На рис. 1 и 2 представлены частота встречаемости симптомов (изжога – 93%, отрыжка воздухом – 100%, отрыжка кислым – 93%, ощущение горечи во рту – 93%, тошнота – 73%) у

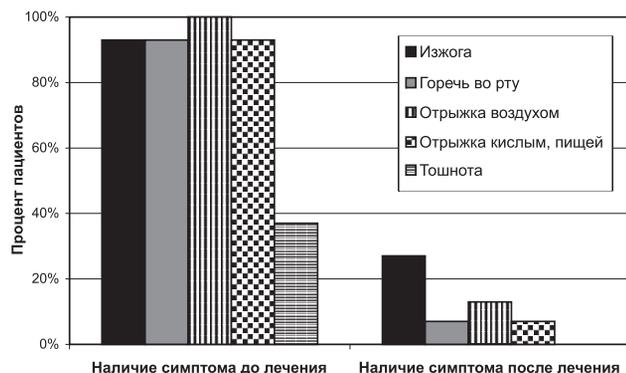


Рис. 1. Полнота купирования симптомов – изжоги, отрыжки воздухом, отрыжки кислым, ощущения горечи во рту и тошноты у больных с НЭРБ на 14 сутки лечения препаратом «Ганатон».

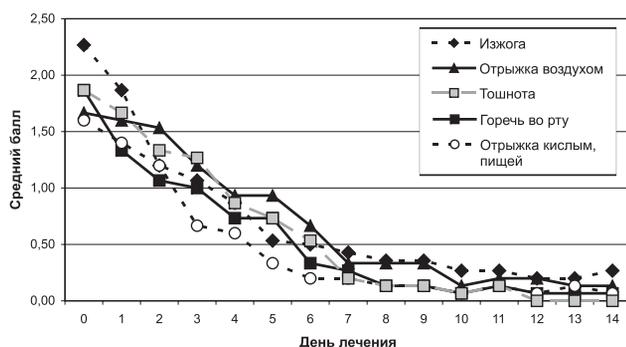


Рис. 2. Динамика купирования симптомов – изжоги, отрыжки воздухом, отрыжки кислым, ощущения горечи во рту и тошноты у больных с НЭРБ на фоне лечения препаратом «Ганатон» с разбивкой по дням.

пациентов, получавших терапию ганатоном, а также динамика выраженности данных симптомов.

Из представленных графиков наглядно видна быстрая положительная динамика купирования всех симптомов. Существенным явилось значительное уменьшение выраженности жалоб уже через 3 дня терапии, у большинства пациентов симптомы проходили полностью к 5–9 дню терапии. Симптомы не мешали ежедневной активности к 7 дню терапии ганатоном у 100% пациентов.

Следует отметить уменьшение выраженности такого симптома ГЭРБ как тошнота, особенно отсутствие тошноты по утрам (учитывая тот факт, что наличие тошноты до начала лечения приводило к отказу от завтрака). Данное обстоятельство способствовало соблюдению пациентами врачебных рекомендаций по питанию.

24-часовая pH-метрия относится к числу важных инструментальных методов. Особенно необходимо ее проведение при эндоскопически негативной форме ГЭРБ, а также при ее атипичных формах – для верификации некардиальной боли за грудиной, хроническом кашле. При расшифровке 24-часовых pH-грамм в пищевод в первую очередь оцениваются следующие показатели:

- общее время, в течение которого pH в пищевод имеет значения менее 4 (не более 1 часа);
- общее число рефлюксов за сутки (не более 50);
- число рефлюксов продолжительностью более 5 минут (не более 3);
- длительность максимального рефлюкса (не более 20 минут).

При оценке результатов 24-часовой pH-метрии выявлено снижение количества гастроэзофагеальных рефлюксов с pH в пищевод менее 4, а также уменьшение количества времени с pH менее 4 в пищевод на фоне терапии ганатоном. В качестве примера, иллюстрирующего эффективность ганатона, приводятся данные суточного pH-мониторирования пациента Г., 22 года, показания с пищевода датчика (рис. 3 и 4).

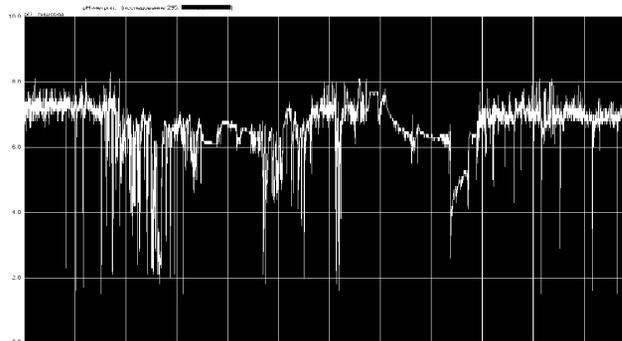


Рис. 3. pH-метрия (пищевод): до лечения.

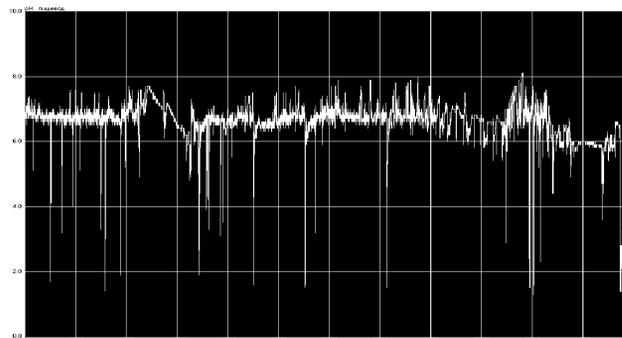


Рис. 4. pH-метрия (пищевод): на 10 сутки терапии препаратом «Ганатон».

Таблица 2. Динамика данных ЭГЭГ на фоне терапии препаратом «Ганатон».

Показатель	Отдел ЖКТ	Норма	До лечения	На фоне терапии
Суммарная мощность PS			21,491	53,995*
Мощность в отделе ЖКТ P (i)	Желудок		8,186	18,823*
	Двенадцатиперстная кишка (ДПК)		0,673	1,233*
	Тощая кишка		1,078	2,328
	Подвздошная кишка		3,31	8,224*
	Толстая кишка		8,002	23,388*
Отношение мощностей P (i)/PS, %	Желудок	22,41	36,977	35,035
	ДПК	2,1	3,855	3,362
	Тощая кишка	3,35	5,812	5,293
	Подвздошная кишка	8,08	15,333	15,612
	Толстая кишка	64,04	38,023	40,699
Коэффициент сравнения P (i)/P (i+1)	Желудок/ДПК	10,4	14,068	18,673
	ДПК/тощая кишка	0,6	0,732	0,703*
	Тощая кишка/подвздошная кишка	0,4	0,4	0,354*
	Подвздошная кишка/толстая кишка	0,13	0,668	0,522
Коэффициент ритмичности Kritm	Желудок	4,85	6,912	8,555
	ДПК	0,9	1,509	1,858*
	Тощая кишка	3,43	2,135	2,921
	Подвздошная кишка	4,99	3,307	4,676*
	Толстая кишка	22,85	8,604	12,406*

* p < 0,05

Периферическая электрогастроэнтерография (ЭГЭГ) – метод оценки электрической активности различных отделов ЖКТ. Для ее проведения нами использовался прибор ЭГЭГ-01К. Накожные электроды располагаются на правом предплечье и правой голени, электрод сравнения – на левой голени. Исследование проводится в два этапа длительностью по 40 минут (тощаковое исследование после 10–12-часового голода и исследование после приема стандартного завтрака).

Основные показания к применению метода периферической ЭГЭГ в повседневной клинической практике:

- оценка биоэлектрической активности ЖКТ и на основании полученных данных оценка состояния моторно-эвакуаторной функции различных отделов ЖКТ;

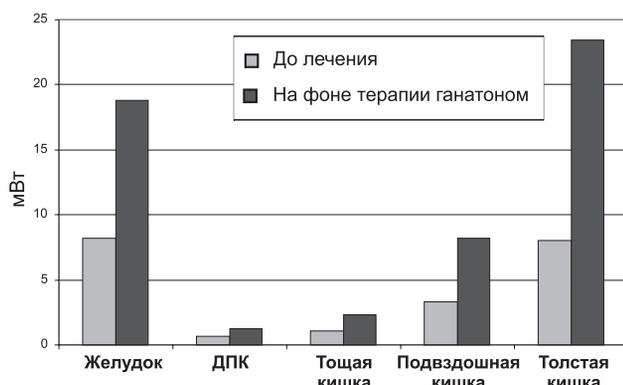


Рис. 5. Динамика уровня мощности в различных отделах ЖКТ на фоне терапии препаратом «Ганатон». По оси абсцисс – отделы ЖКТ, по оси ординат – мощность (мВт).

- выявление на ранних стадиях функциональной и органической патологии ЖКТ;
- адекватный подбор корректирующей терапии, оценка ее эффективности, изучение механизмов воздействия лекарственных препаратов на моторную функцию ЖКТ;
- диагностика формирующегося стеноза выходного отдела желудка на ранних стадиях;
- прогноз развития гастростаза после операций на желудке;
- диагностика послеоперационного пареза ЖКТ на ранних стадиях.

На основании данных, полученных при проведении ЭГЭГ, оцениваются следующие показатели:

- уровень электрической активности суммарный (**PS**);
- уровень электрической активности по каждому из обследуемых отделов ЖКТ (**Pi**);
- электрическая активность (**Pi/PS**) – процентный вклад каждого из отделов ЖКТ в общий частотный спектр, амплитудная характеристика, говорящая о силе сокращений каждого отдела ЖКТ;
- коэффициент соотношения **Pi/P (i+1)** – соотношение электрической активности вышележащего отдела к нижележащему, свидетельствует о координированности сокращений различных отделов ЖКТ;
- коэффициент ритмичности (**Kritm**) – частотная характеристика, характеризующая ритмичность сокращения различных отделов ЖКТ.

При анализе данных, полученных при проведении электрогастроэнтерографии (табл. 2), отмечались нормализация функциональной активности ЖКТ, улучшение амплитудных и частотных характеристик различных отделов пищеварительного тракта.

На фоне приема препарата нежелательных явлений не наблюдалось.

Заключение

Таким образом, препарат «Ганатон» гармонизировал моторику пищевода и желудка пациентов с эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, что выразилось в снижении количества гастроэзофагеальных рефлюксов с рН в пищеводе менее 4. Ганатон проявлял высокую активность в купировании основных клинических симптомов – изжоги, отрыжки воздухом, отрыжки пищей, кислым, ощущения горечи во рту, тошноты к 5–9 дням терапии и приводил к быстрому снижению интенсивности изжоги уже через 3 дня терапии. Следует отметить, что ганатон проявлял свои клинические возможности в отношении как кислых, так и щелочных рефлюксов. Кроме того, ганатон приводил к пропорциональному увеличению мощности во всех отделах желудочно-кишечного тракта, также отмечалась нормализация функциональной активности ЖКТ по данным ЭГЭГ.

Подводя итог вышеизложенному, следует высказать мысль о гетерогенности ГЭРБ, и особенно эндоскопически негативной формы, важную роль в патогенезе которой играют нарушения моторики пищеварительного тракта. Соответственно, одним из подходов при выборе тактики лечения пациента с рефлюксной болезнью является назначение препаратов, гармонизирующих моторику пищевода, в частности, ганатона.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Триада-Х, 2000. – 180 с.
2. *Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Григорьев П.Я. и др.* Терапия кислотозависимых заболеваний (проект [первое московское соглашение, 5 февраля 2003 г.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 4. – С. 1–15.
3. *Маев И.В., Трухманов А.С.* Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 23. – С. 1344–1348.
4. *Пасечников В.Д.* Функциональная изжога – проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцерального восприятия в пищеводе? // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 312–318.
5. *Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. акад. РАМН Ивашкина В.Т.* – М., 2002. – 128 с.
6. *Panonorm С.И.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Пособие для врачей. – М., 2009. – 11 с.
7. *American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135. – P. 1383–1391.
8. *Berthon G.* Aluminium speciation in relation to aluminium bioavailability, metabolism and toxicity // *Coord. Chem. Rev.* – 2002. – Vol. 228. – P. 319–341.
9. *Bytzer P.* Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, No. 3. – P. 31–39.
10. *Cat T.B.* // *The Annals of Pharmacotherapy.* – 2008. – Vol. 42, No. 2. – P. 185–191.
11. *Dent J., Brun J., Fendrick A.M.* An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report // *Gut.* – 1999. – Vol. 44 (Suppl. 2). – P. 1–16.
12. *Fass R.* Distinct phenotypic presentations of Gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history // *Dig. Dis.* – 2004. – Vol. 22. – P. 100–107.
13. *Ishino Y., Sugano K.* Acid-suppressive strategy against gastroesophageal reflux diseases and non-erosive reflux diseases: the alternative of proton-pump inhibitors or H₂-receptor antagonists // *Nippon Rinsho.* – 2007. – Vol. 65, No. 5. – P. 891–894.
14. *Kaehny W., Hegg A., Alfrey A.* Gastrointestinal absorption of aluminium from albumin-containing antacids // *N. Engl. J. Med.* – 1977. – Vol. 296. – P. 1389–1390.
15. *Laine L., Ahnen D., McClain C. et al* Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 651–668.
16. *Laheij R., Sturkenboom M., Hassing R.-J. et al.* Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs // *J. Am. Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 292. – P. 1955–1960.
17. *Momikes H., Dorfler H. et al.* Does the presence of IBS-like symptoms influence the response of GERD patients to PPI therapy // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (Suppl II). – A101.
18. *Targownik L.E., Lix L.M., Prior H.J. et al.* Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures // *Can. Med. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 179. – P. 319–326.
19. *Yang Y., Lewis J., Epstein S. et al.* Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // *J. Am. Med. Assoc.* – 2006. – Vol. 296. – P. 2947–2953.