

Современные подходы к диагностике, классификации и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

С.М.Ткач, В.В. Чернявский

Национальный медицинский университет, Киев

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) среди кислотозависимых заболеваний занимает особое положение. Это связано с ее высокой распространенностью, четкой тенденцией к увеличению заболеваемости во всех странах мира, существенным влиянием на качество жизни пациентов, трудностями диагностики и сложностью лечения.

В развитых странах мира распространенность ГЭРБ может достигать 50% среди всего взрослого населения. В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40-50% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу - основной симптом ГЭРБ. Среди тех, кому было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, эзофагит различной степени выраженности выявляется в 12-16% случаев. Развитие стриктур пищевода отмечено в 7-23%, кровотечения - в 2% случаев эрозивно-язвенного эзофагита.

Среди лиц старше 80 лет с желудочно-кишечными кровотечениями эрозии и язвы пищевода были их причиной в 21% случаев, среди пациентов отделений интенсивной терапии, перенесших операции, - в 25% случаев. Пищевод Баррета, на который стали обращать пристальное внимание в последние годы и который является предвестником аденокарциномы пищевода, развивается у 15-20% больных с ГЭРБ. Аденокарцинома обнаруживается у больных с пищеводом Баррета при низкой степени дисплазии эпителия с частотой 0,5% в год, при дисплазии высокой степени - с частотой 6% в год.

Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни заключается также не только в ее высокой распространенности и наличии типичных симптомов, значительно ухудшающих качество жизни больных, но и нередко появлении нетипичных клинических проявлений, которые затрудняют диагностику ГЭРБ и приводят к гипердиагностике некоторых болез-

ней, например ИБС, ухудшают течение бронхиальной астмы, чреваты тяжелыми осложнениями (стриктуры пищевода, кровотечения из эрозий и язв пищевода и др.).

Этиология и патогенез ГЭРБ мультифакториальны и до конца не изучены. Хорошо известно, что основным патогенетическим фактором развития ГЭРБ выступает соляная кислота. Также установлено, что каждый эпизод рефлюкса является следствием недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (НПС) на фоне его пониженного базального давления или увеличения числа эпизодов спонтанного расслабления (ПРНПС). Время взаимодействия кислоты со слизистой пищевода определяется пищеводным клиренсом, и в этом механизме перистальтика пищевода играет решающую роль.

В качестве основных механизмов развития ГЭРБ в настоящее время рассматриваются: 1) снижение функции антирефлюксного барьера (вследствие первичного сни-

жения давления в нижнем пищеводном сфинктере; увеличения числа эпизодов спонтанных ПРНПС; полной или частичной деструктуризации НПС, например, при грыже пищеводного отверстия диафрагмы; усиленной проницаемости слизистой пищевода для ионов H^+ и ее повышенная чувствительность к кислоте); 2) снижение клиренса пищевода (химическое - вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи; объемное - из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода; повреждающих свойств агрессивного рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты); неспособности слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию; нарушения опорожнения желудка; повышения внутрибрюшного давления).

Причинами недостаточности НПС, способствующими развитию ГЭРБ являются также склеродермия, беременность, курение, применение препаратов, снижающих тонус гладких мышц (нитраты, антагонисты Ca , бета-адреноблокаторы, теофиллин), хирургическое вмешательство или пневмокардиодилатация.

Таким образом, с патофизиологической точки зрения, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

В последние годы большое внимание уделяется взаимоотношениям ГЭРБ и инфекции *Helicobacter pylori* (*Hp*). Эпидемиологические исследования показывают, что у *Hp*-инфицированных больных эзофагиты и аденокарцинома пищевода встречается реже, чем у *Hp*-негативных пациентов. Этот факт является одним из главных «козырей» противников эрадикации *Hp*. Вопрос о том, способствует ли эрадикация *Hp*-инфекции возникновению или обострению ГЭРБ, до настоящего времени до конца не решен,

поскольку существуют диаметрально противоположные мнения. Однако большинство исследователей считает, что эрадикация *Hp* не является этиологическим фактором или фактором риска возникновения ГЭРБ. В настоящее время общепринято также, что *Hp*-инфицирование не влияет на то, какие изменения (эрозивные или неэрозивные) развиваются в пищеводе.

Среди тех, кому для подтверждения ГЭРБ проводится рутинное эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, видимые повреждения пищевода (эрозии или изъязвления) обнаруживаются, по данным разных контролируемых исследований, только в 30-50% случаев [2,5,6,19,22]. Таким образом, у 50-70% пациентов с классическими клиническими признаками ГЭРБ достоверные изменения пищевода при рутинной эндоскопии не выявляются. Эти данные позволили еще в Генвальском консенсусе [6], до сегодняшнего дня являющимся основополагающим рекомендательным документом по диагностике и лечению ГЭРБ, выделить 2 ее основные формы: эндоскопически-позитивную, или эрозивную ГЭРБ (рефлюкс-эзофагиты), склонную к осложнениям (язвы, кровотечения, стриктуры) и эндоскопически-негативную, или неэрозивную ГЭРБ (НЭРБ), как правило, не склонную к прогрессированию [16,19,22]. Для установления степени тяжести эрозивной ГЭРБ общепринята Лос-Анжелесская классификация эзофагитов, при которой выделяются 4 степени (А, В, С, D). Отдельно также выделяется пищевод Баррета, (эндоскопические признаки цилиндрического эпителия в пищеводе с гистологическим подтверждением кишечной метаплазии), который развивается примерно у 0,5-2% больных с рефлюкс-эзофагитом и является потенциально опасным предраковым состоянием. Конечным этапом спектра изменений в пищеводе является аденокарцинома [3,14].

В настоящее время во всем

мире НЭРБ уделяется значительно большее внимание, чем эзофагиту. Это связано с трудностями ее диагностики, сложностью лечения и существенным влиянием на качество жизни многочисленных больных. Как правило, НЭРБ не прогрессирует, хотя выраженность изжоги при ней не меньше, чем при эрозивной ГЭРБ. Установлено, что НЭРБ чаще встречается в молодом возрасте, у женщин, среди лиц меньшей массой тела и меньшей частотой сопутствующих диафрагмальных грыж (примерно 24%), чем при эрозивной ГЭРБ (примерно 56%) [19,22]. Такие факторы, как курение, злоупотребление алкоголем, продолжительность симптомов, инфицирование *Helicobacter pylori*, в обеих группах больных встречаются без достоверных различий.

Доказательства общего этиопатогенеза указанных вариантов ГЭРБ были подкреплены двумя недавними исследованиями (PROGERD и SHEER), которые показали, что специфические микроскопические изменения (включая расширение межклеточного пространства, папиллярное удлинение и гиперплазию базальных клеток) были обнаружены как при эрозивной ГЭРБ, так и при НЭРБ, а также была позитивная динамика этих изменений после кислотосупрессивной терапии [21]. До настоящего времени точно не известно, переходит ли НЭРБ в рефлюкс-эзофагит, в связи с чем, отдельные ученые считают, что это могут быть 2 самостоятельных заболевания [7,9].

Предполагается, что в больные с НЭРБ представляют собой патогенетически неоднородную группу, складывающуюся из подгрупп больных с повышенным кислотным рефлюксным воздействием, повышенным воздействием не кислотных внутрипищеводных стимулов (некислотный рефлюкс, дисмоторные явления), гиперсенситивным пищеводом (повышенная чувствительность к физиологическому воздействию кислоты) и др. [7,22].

Понятно, что ввиду неполной

диагностики большая часть больных с НЭРБ может выпадать из поля зрения клиницистов. Как уже было сказано, к сожалению, рутинная эзофагоскопия в таких случаях не только не оказывает диагностической помощи, но может являться фактором, негативно воздействующим на формирование правильного диагноза и соответствующего лечения. Поэтому чрезвычайно актуальным является подбор метода диагностики НЭРБ, который бы позволял с большой вероятностью и наименьшими сложностями для больного, поставить диагноз и назначить соответствующее лечение.

Как известно, до настоящего времени “золотого стандарта” диагностики ГЭРБ при отсутствии эзофагита не существует, что подчеркивается в Генвальском консенсусе и других работах, готовящих новый консенсус [6, 13].

Возвращаясь к эндоскопическому исследованию, следует сказать, что в настоящее время в ведущих клиниках мира применяются высокоинформативные специальные эндоскопические методики. По данным некоторых авторов, использование современной эндоскопической техники (эндоскопия с усилением, эндоскопия с высоким разрешением) позволяет с высокой точностью диагностировать не только эрозивную ГЭРБ, но и НЭРБ, что может сделать эти эндоскопические методы диагностики НЭРБ, методами, альтернативными суточной рН-метрии [8, 13, 17]. К сожалению, в Украине соответствующего оборудования пока нет.

Чувствительность рентгенологического метода при НЭРБ невелика, поскольку даже при наличии эзофагита рентгенологические изменения выявляются только у небольшой части больных. Преимуществом рентгенологического метода является выявление диафрагмальных грыж, однако, они, как уже было сказано, выявляются только у небольшой части больных (не более, чем у 25-29%). Остальные тесты являются инвазивными.

Тест Бернштейна (инстиляция 0,1N раствора соляной кислоты в пищевод с частотой 4-8 мл/мин через назогастральный зонд, введенный на 5-15 см проксимальнее нижнего пищевода сфинктера), был предложен еще в 1958 году, однако в Украине практически не применяется. К сожалению, клиническая значимость этого теста до настоящего времени окончательно не определена, поскольку в разных исследованиях его чувствительность колеблется от 42% до 100% [2, 13], что, по-видимому, связано с различиями в методологических подходах, отборе пациентов и критериях оценки самого теста.

Метод внутрипищеводного баллонного растяжения пищевода (ВПБРП) был предложен еще раньше теста Бернштейна, в 1955 году, для разграничения пищевода и кардиальной боли. В 1988 году он был вновь предложен как нефармакологическая провокационная проба при загрудинной боли [13, 19]. При этом в дистальный пищевод вводится стандартный манометрический катетер с латексным баллончиком на конце, содержащим 10 мл воздуха. Баллончик раздувается и спускается каждые 10 сек, при этом каждая ступень повышает объем содержимого воздуха на 1 мл. Положительным критерием считается возникновение загрудинной боли. Распространения данный тест также не получил, поскольку только отдельные авторы отмечали достоверное различие результатов ВПБРП среди здоровых, больных НЭРБ, эрозивной ГЭРБ и пищеводом Баррета [13].

Наиболее оптимальным тестом на сегодняшний день является суточное мониторирование внутрипищеводного рН, при котором оценивается количество и продолжительность эпизодов рефлюкса (рН<4) на протяжении суток, их связь с появлением изжоги или загрудинной боли. К сожалению, наряду с инвазивностью и определенными неудобствами для больного, чувствительность суточного рН-теста при НЭРБ оставляет желать лучше-

го. В среднем он бывает положительным у 45-50% больных с НЭРБ, по сравнению с 75% больных с эрозивной ГЭРБ и 95% больных с пищеводом Баррета [2, 6, 13, 18]. Только в одном из исследований сообщается о 63% пациентов с НЭРБ, которые имели внутрипищеводную рН<4 более 4% времени регистрации [13]. При этом только 30-35% пациентов демонстрируют четкую связь между эпизодами рефлюкса (фиксируемыми при рН-метрии) и появлением изжоги, позволяющими заподозрить гиперчувствительность пищевода даже к физиологическому воздействию кислоты [19]. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР), который, как правило, коррелирует с тяжестью воспаления в слизистой пищевода, при НЭРБ встречается только в 50% случаев, тогда как при эрозивной ГЭРБ – в 79% и при пищеводом Баррета – в 95% случаев [13, 14, 16]. В таких случаях одним из наиболее информативных методов диагностики ДГЭР является измерение концентрации билирубина в желудке или пищеводе с помощью системы Bilitex 2000 [13].

Более точные и обнадеживающие данные получаются при радиотелеметрическом рН-тесте с помощью капсулы Браво, которая позволяет удлинить срок мониторирования до 48 часов и более комфортно для больного [13]. Однако накопленных на сегодняшний день данных об информативности этого метода при НЭРБ пока недостаточно, а широкое внедрение данного метода сдерживает высокая стоимость исследования. Наш собственный опыт (8 исследований) также пока не позволяет делать далеко идущих выводов. Одним из новых методов, который может оказаться эффективным при НЭРБ, является внутрижелудочная и внутрипищеводная импедансометрия, позволяющая разграничивать кислотные и не кислотные рефлюксы, однако данных о клиническом применении этого метода также пока недостаточно [13, 19, 24].

Разработка и широкое применение высокоэффективных кислотоснижающих препаратов, какими являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), позволило использовать их не только для лечения кислотоснижающих расстройств, но и применять в качестве дополнительного метода диагностики ГЭРБ. В 1997 году был предложен омепразоловый тест, заключающийся в эмпирическом 2-х недельном назначении стандартной дозы омепразола (20 мг) и оценки результатов лечения *ex juvantibus* [2]. Последующие исследования показали, что чувствительность ИПП-теста в диагностике ГЭРБ составляет 68-80% [2,6,10,13]. К несомненным преимуществам ИПП-теста относят неинвазивность и безвредность, а также выраженный терапевтический эффект в случае наличия ГЭРБ. Более того, во многих случаях ИПП-тест оказывается положительным (полное исчезновение симптомов) тогда, когда наличие ГЭРБ не подтверждается никакими другими инструментальными методами. То есть, в таких случаях его можно рассматривать как диагностический метод выбора [10,13]. Чувствительность ИПП-теста зависит от того, какой препарат и в какой дозе применяется. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что результаты ИПП-теста с использованием Нексиума при диагностике ГЭРБ с высокой достоверностью можно оценивать уже на 5-й день приема ИПП.

Лечение ГЭРБ направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищевого клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. Основой немедикаментозного антирефлюксного лечения у большинства пациентов остается модификация стиля жизни и диеты. В первую очередь, необходимо исключить курения и нормализовать массу тела. Следует избегать употребления кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, а также жиров, шоколада, кофе, чеснока, лука, перца. Не-

обходимо исключение употребления алкоголя, очень острой, горячей или холодной еды и газированных напитков. Пациенты должны избегать переедания и не должны есть за несколько часов до сна. Значительно уменьшить интенсивность ночных рефлюксов может подъем головной части кровати с помощью подставок. Пациенты должны быть предупреждены о нежелательности приема таких препаратов, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (теофиллин, прогестерон, антидепрессанты, нитраты, антагонисты кальция), а также могут сами явиться причиной повреждения слизистой оболочки (нестероидные противовоспалительные средства, доксициклин, хинидин). Желательно избегать нагрузки на мышцы брюшного пресса, работы с наклоном туловища, ношения тугих поясов, ремней и т.п. Однако, эти мероприятия оказывают определенный эффект только при легких формах НЭРБ. В большинстве случаев приходится прибегать к медикаментозному лечению.

Принципы медикаментозного лечения ГЭРБ в последние годы несколько изменились. Поскольку уже к началу 90-х годов XX столетия стало ясно, что для эффективного лечения рефлюкс-эзофагитов необходимо, чтобы внутрижелудочный pH оставался выше 4 не менее 18 часов в сутки, ранее широко применявшиеся антациды и H₂-гистаминоблокаторы стали применяться значительно реже. Их применение ограничивается, в основном, легкими случаями ГЭРБ, когда симптомы появляются нечасто. В таких случаях, как правило, эти препараты используются «по требованию».

На второй план также отошли и прокинетики (домперидон и цизаприд), хотя они по-прежнему широко используются в лечении легких и среднетяжелых форм ГЭРБ как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. Прокинетики повышают давление в нижнем пищеводном сфинктере, улучшают пищеводный

клиренс и опорожнение желудка. Основной прокинетический препарат домперидон (мотилиум) является средством патогенетического лечения ГЭРБ, обладая антидофаминергическим действием и нормализуя двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта. При лечении мотилиумом в дозе 10 мг 3-4 раза в день при эндоскопически негативной ГЭРБ или катаральном эзофагите у большинства пациентов наблюдается существенное уменьшение симптомов. Длительное применение мотилиума в половинной дозе позволяет долгое время сохранять ремиссию у большинства больных. Кроме того, мотилиум, как правило, применяется при сопутствующем дуодено-гастральном рефлюксе и входит в состав комплексной терапии при тяжелом эрозивном рефлюкс-эзофагите. Еще несколько лет назад для лечения ГЭРБ с успехом применялся еще один селективный прокинетик - цисаприд (координакс). Однако в связи с выявленной кардиотоксичностью у отдельных больных, в настоящее время применение этого препарата значительно ограничено, а в некоторых странах — запрещено.

Во всех случаях ГЭРБ препаратами выбора являются современные ингибиторы протонной помпы (ИПП), причем базовый курс лечения составляет не менее 1 месяца (в среднем - 8 недель). Дозировка ИПП колеблется от двойной стандартной (при инициальном лечении) до одинарной или половинной (для поддерживающего лечения после достижения ремиссии). Если больному не назначено поддерживающее лечение, то вероятность рецидива эрозивного эзофагита в течение года составляет 80-90%.

Наиболее эффективными оригинальными препаратами для лечения среднетяжелых и тяжелых форм ГЭРБ, которые имеются на рынке Украины, являются пантопразол (контролок), рабепразол (париет) и эзомепразол (нексиум).

Рабепразол (париет) — ориги-

нальный ИПП, синтезированный специалистами фирмы Янссен-Силаг. В исследованиях *in vitro* рабепразол оказывает более быстрое блокирование функции протонной помпы по сравнению с другими ИПП. Активация рабепразола при рН 1,2 происходит за 1,3 мин., в то время как лансопразола и омепразола – примерно за 2 минуты, а пантопразола – за 4 минуты. Даже при рН 5,1 время, необходимое для активации рабепразола, является наиболее коротким и составляет примерно 7,1 минуты, в то время как омепразол и лансопразол при таком рН активируются через 1,4 и 1,5 часов, а пантопразол – через 4,7 часа. Благодаря скорости активации принятый внутрь рабепразол (париет) обеспечивает самый быстрый среди всех ИПП антисекреторный эффект. Рабепразол обладает уникальными фармакологическими свойствами. Уже первая доза препарата, принятая в первый день лечения, обеспечивает 88% от возможного подавления кислотной секреции. К основным преимуществам париета относятся: быстрота проявления максимального эффекта (действие первой дозы) и улучшение качества жизни пациентов с момента начала лечения, отсутствие «прорыва гастроэзофагеального рефлюкса», стандартная доза для больных любого возраста, а также с сопутствующей патологией, отсутствие взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися печеночной ферментной системой цитохрома P450. Продолжительный прием рабепразола не вызывает гиперплазии энтерохромафинных клеток, метаплазии и дисплазии желудочного эпителия, хорошо переносится пациентами и имеет минимальное количество побочных эффектов.

В 2000 г. был синтезирован принципиально новый ИПП, представляющий собой левовращающий изомер омепразола – эзомепразол (Нексиум). По сравнению с омепразолом он обладает улучшенными фармакокинетическими характеристиками, позволяющими более про-

должительно и стойко удерживать необходимый для эффективного лечения ГЭРБ интрагастральный рН (<4). В настоящее время Нексиум рассматривается как один из наиболее эффективных ИПП для лечения ГЭРБ [4,5,10,11,12,15,20,23,25,26]. Эзомепразол подвергается меньшему гидроксигированию системой цитохрома P450, его концентрация в плазме выше, чем у омепразола. Его фармакокинетика существенно не отличается у молодых и пожилых людей. Даже легкая и среднетяжелая дисфункция печени (по Чайлд-Пью) не влияет на его фармакокинетику. В 2-х больших рандомизированных двойных слепых исследованиях эзомепразол в дозе 20 и/или 40 мг в течение 8 недель обеспечивал более высокий уровень заживления эрозивных эзофагитов и лучший контроль за симптоматикой, чем омепразол в дозе 20 мг. Также и прием эзомепразола «по требованию» при ГЭРБ в течение 6 мес. показал его существенные преимущества. Для сохранения эффекта в среднем требуется прием 1 дозы эзомепразола в 3 дня. Переносимость эзомепразола примерно такая же как и у омепразола. Длительное (на протяжении 12 месяцев) лечение эзомепразолом, хотя и сопровождалось небольшой гиперплазией ECL-клеток, однако никаких признаков дисплазии или малигнизации выявлено не было.

Широкое применение современных высокоэффективных ИПП по разным схемам позволило существенно улучшить результаты лечения и качество жизни этой большой группы пациентов. В настоящее время при ГЭРБ наиболее часто применяется стратегия лечения «Step-down», когда сначала назначаются двойные суточные дозы ИПП (сроком на 2-4 недели в зависимости от выраженности эзофагита), после чего переходят на обычные дозы (сроком на 2-4 недели в зависимости от эффективности предшествующего лечения) и поддерживающее противорецидивное лечение. Среди схем после-

днего наиболее популярными среди практических врачей являются терапия «по требованию», а также длительный прием обычной дозы ИПП (нексиума, контролока, париета) 1 раз в 3 дня или длительный ежедневный прием ИПП в половинной дозе.

Антирефлюксное хирургическое лечение считается показанным при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Баррета), а также при неэффективности медикаментозной терапии. Хирургическое лечение неосложненной ГЭРБ проводится редко. Рассматривать вопрос об оперативном лечении нужно совместно с опытным в данной области хирургом, если длительное консервативное лечение ГЭРБ, проводившееся очень активно, оказалось безуспешным, выполнены все мероприятия по нормализации образа жизни и доказано (с помощью рН-метрии) наличие выраженного желудочно-пищеводного рефлюкса. В качестве процедур, альтернативных операции фундопликации, для контроля за симптомами ГЭРБ все чаще начинают использовать введение в нижний пищеводный сфинктер специального полимера (Энтерикс) или специального устройства (gate-keeper), препятствующего рефлюксу.

Пери наличия пищевода Баррета обязательным является активное диспансерное наблюдение, основной целью которого является предупреждение развития аденокарциномы пищевода путем ранней диагностики дисплазии эпителия, потенциально излечимого предракового состояния. Гистологическое исследование слизистой оболочки пищевода Баррета должно быть проведено для верификации диагноза и установления степени дисплазии. Если выявляется дисплазия низкой степени, необходимо назначать стандартную дозу ИПП сроком не менее чем на 3 месяца с повторением гистологического исследования. При сохранении дисплазии низкой степени продолжить посто-

янный прием ИПП и провести гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев. Затем проводить гистологическое исследование ежегодно. При дисплазии высокой степени необходим постоянный прием ИПП с оценкой результатов гистологического исследования каждые 3-6 мес. и последующим решением вопроса либо о проведении эндоскопических методов лечения (диатермокоагуляция, лазерное воздействие, эндоскопическая резекция слизистой) или фотодинамической терапии, либо о хирургическом лечении.

Список литературы

1. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение. БОП, 2001, Т.3, №1.
2. Brun J, Bengtsson L, Somgard H. Diagnostic test and treatment of acid related GERD in a general practice population (abstract). *Gut* 1997;41 (Suppl 3):A63.
3. Bytzer P, Christensen P, Damkier P, Vinding K, Seersholm N. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999;94:86-91.
4. Castell D, Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Johnson DA, Vakil NB, et al. Esomeprazole provides more effective healing than lansoprazole in GORD patients with erosive oesophagitis (EO). *Gut* 2001;49 Suppl III: Abstract 3363.
5. Dent J. Esomeprazole and gastro-oesophageal reflux disease. Science Press, 2001, 79 p.
6. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – Genval Workshop Report 1999: 44 Suppl.2, 1-16
7. Fass R. Epidemiology and Pathophysiology of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2-7
8. Guerlud M., Herrera I., Essenfeld H., Castro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 53: 559-65
9. Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E, et al. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:37-41.
10. Johnsson F., Hatleback J., Klintenberg A. et al. One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol.*, 2001; 120:A426
11. Johnson D, Benjamin S, Vakil N, Goldstein J, Lamet M, Whipple J, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001;96:27-34.
12. Kahrilas P, Falk G, Johnson D, Schmitt C, Collins D, Whipple J, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58.
13. Kahrilas P. Disgnosis of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. *Am.J.Gastroenterol.* 2003; 98: 15-23
14. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999; 340: 825-31.
15. Lind T, Rydberg L, Kyleback A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:861-7.
16. Locke G.R, III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted Country, Minnesota. *Gastroenterology.* 1997;112:1448-56.
17. Lundell L, Dent J, Bennett J, Blum A, Armstrong D, Galmiche J, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
18. Maslee AAM, de Best CAM, de Graaf R, et al. Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease - determination of criteria and relation to endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:225-30.
19. Martinez S., Malagon I., Garewal H. Et al. Nonerosive reflux disease (NERD) – is it really just a mild form of gastroesophageal reflux disease? *Gastroenterol.*, 2001; 2001: 120 (Suppl. 1): A424
20. Richter J, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter J, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-5.
21. Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG, et al. Diagnostic value of histology in nonerosive gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1996;39:151-4.
22. Smout AJPM. Endoscopy-negative acid reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (Suppl 2):81-5.
23. Vakil N, Shaker R, Johnson D, Kovacs T, Baerg R, Hwang C, et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive esophagitis. A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:926-35.
24. Vela M., Camacho L., Srinivasan. Et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001, 120: 1599-1606
25. Wilder-Smith C, Rohss K, Lundin C, Rydholm H. Esomeprazole (E) 40 mg provides more effective acid control than pantoprazole (P) 40 mg. *Gastroenterology* 2000;118:A22-3.
26. Wilder-Smith C, Rohss K, Claar-Nilsson C, Rydholm H. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than rabeprazole 20 mg. *Gut* 2000;47 Suppl 3:A63.