

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗИРОВОК УЛЬТОПА В ТЕРАПИИ НЕЭРОЗИВНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (НЭРБ)

Бурков С. Г., Арутюнов А. Т., Окоемов М. Н.

ФГУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ, Кафедра семейной медицины УНМЦ УД Президента РФ.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания пищевода занимают особое место среди болезней органов пищеварения, при этом на изучении различных аспектов патогенеза, клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) сосредоточено внимание гастроэнтерологов во всем мире. Это обстоятельство обусловлено имеющим место в последние годы реальным ростом обращаемости пациентов, предъявляющих жалобы на изжогу (как следствие происходящего повсеместно изменения стиля и ритма жизни, характера питания), а также внедрением в клиническую практику ЭГДС (в том числе высокого разрешения, хромоэндоскопии) и 24 (48-, 72-) часовой рН-метрии, позволивших дифференцировать патологию пищевода от других кислотозависимых заболеваний.

Впервые как заболевание пищевода, связанное с забросом кислого желудочного содержимого в пищевод, рефлюксная болезнь была выделена Albert в 1839 году, а первое ее морфологическое описание сделал Quinke в 1879. Термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» был предложен в 1966 году Rossetti, как самостоятельная нозологическая единица заболевание получило официальное признание в материалах по его диагностике и лечению, принятых в 1997 году на меж-

дисциплинарном конгрессе гастроэнтерологов и эндоскопистов в Генвале (Бельгия).

Патогномоничным симптомом страдания признана изжога, наблюдающаяся как минимум у 75% пациентов, страдающих ГЭРБ. Причем изжога, прочие симптомы болезни оказывают существенное отрицательное влияние на качество жизни пациентов/1, 2/.

Поскольку далеко не у всех больных, испытывающих изжогу, диагностируются изменения слизистой оболочки пищевода, а ее влияние на самочувствие пациента не различается при наличии или отсутствии эзофагита, экспертами выделено две формы ГЭРБ: рефлюкс-эзофагит, характеризующийся наличием эндоскопически доказанных повреждений слизистой оболочки (эрозии, язвы), и эндоскопически негативная (ГЭРБ без эзофагита) форма или НЭРБ.

В 2005 году на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов, проходившем в Монреале (Канада), были внесены изменения и достигнуто новое международное соглашение по проблеме ГЭРБ. Монреальское определение предложило концептуально новый подход к трактовке ГЭРБ. Во-первых, диагноз заболевания признан правомерным при наличии беспокоящих пациента симптомов рефлюкса.

Таблица 1.

ОПИСАНИЕ НЭРБ		
	Совершили 1 визит (n=301)	Соответствуют условиям протокола (n=298)
Длительность		
Mean (SD) [лет]	4,0 (5,4)	4,0 (5,4)
Median (SD) [лет]	2,7 (5,4)	2,8 (5,4)
Range	0,0–40,0	0,0–40,0
НЭРБ [n (%)]	301 (100,0)	298 (100,0)
Отсутствие видимых повреждений слизистой пищевода [n (%)]	299 (99,3)	296 (99,3)

Таблица 2.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЭРБ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ (n=298)							
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		р
Один симптом [n, %]	6	6,0	7	7,3	8	7,9	нд
Два симптома [n, %]	17	16,8	19	19,8	19	18,8	
Три симптома [n, %]	78	77,2	74	72,9	74	73,3	
Изжога							
Отсутствует [n, %]	0	0,0	1	1,0	1	1,0	нд
Проявляется время от времени [n, %]	2	2,0	1	1,0	2	1,0	
Умеренно выраженный симптом [n, %]	39	38,6	40	41,7	37	36,6	
Выраженный симптом [n, %]	60	59,4	54	56,3	61	60,4	
Продолжительность, месяцев [Mean, SD]	50,2	82,4	29,7	32,0	42,9	69,2	нд
Range	0,2–486,7		0,2–134,3		0,2–486,7		
Регургитация							
Отсутствует [n, %]	83	82,2	76	79,2	87	86,1	нд
Проявляется время от времени [n, %]	7	6,9	5	5,1	6	5,9	
Умеренно выраженный симптом [n, %]	8	7,9	11	11,5	4	4,0	
Выраженный симптом [n, %]	3	3,0	4	4,1	4	4,0	
Продолжительность, месяцев [Mean, SD]	43,6	41,2	23,6	25,3	33,9	36,7	нд
Range	0,3–121,7		0,3–85,6		0,7–121,7		
Дисфагия							
Отсутствует [n, %]	94	93,0	90	93,8	91	91,0	нд
Проявляется время от времени [n, %]	2	2,0	2	2,1	4	4,0	
Умеренно выраженный симптом [n, %]	2	2,0	1	1,0	4	4,0	
Выраженный симптом [n, %]	3	3,0	3	3,1	2	2,0	
Продолжительность, месяцев [Mean, SD]	32,3	0,7	38,2	28,6	25,6	38,5	нд
Range	0,5–85,2		10,0–73,0		1,0–121,7		
Ретростеральная боль							
Отсутствует [n, %]	78	77,2	82	85,4	85	84,2	нд
Проявляется время от времени [n, %]	6	5,9	3	3,1	3	3,0	
Умеренно выраженный симптом [n, %]	12	11,9	9	9,4	7	6,9	
Выраженный симптом [n, %]	5	5,0	2	2,1	6	5,9	
Продолжительность, месяцев [Mean, SD]	26,7	44,4	16,0	21,9	14,1	32,3	нд
Range	0,2–182,7		0,2–60,8		0,2–121,7		
Эпигастральная боль							
Отсутствует [n, %]	53	52,5	50	52,1	58	57,4	нд
Проявляется время от времени [n, %]	15	14,9	13	13,5	8	7,9	
Умеренно выраженный симптом [n, %]	24	23,8	23	24,0	22	21,8	
Выраженный симптом [n, %]	9	8,8	10	10,4	13	12,9	
Продолжительность, месяцев [Mean, SD]	34,5	68,2	35,0	54,4	26,3	47,9	нд
Range	0,2–413,7		0,2–231,2		0,2–243,3		
Отрыжка							
Отсутствует [n, %]	46	45,5	45	46,9	40	39,6	нд
Проявляется время от времени [n, %]	21	20,8	16	16,7	24	23,8	
Умеренно выраженный симптом [n, %]	28	27,7	24	25,0	27	26,7	
Выраженный симптом [n, %]	6	5,9	11	11,4	10	9,9	
Продолжительность, месяцев [Mean, SD]	28,7	41,5	24,0	29,6	25,0	42,7	нд
Range	0,2-243,3		0,2-121,7		0,2-243,3		



Таблица 3.

ПРИЧИНЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ЗАВЕРШЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Пациенты, принимавшие Ультоп (n=301)	
Количество пациентов, выбывших после 1 визита	3 (1,0%)
Причина преждевременного завершения исследования	
Нежелательное явление	2 (0,7)
Неизвестна	1 (0,3)

Таблица 4.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЭРБ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ (n=298)				
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Количество симптомов 0/1/2 [n (%)]	96/4/1 (95/4/1)	92/3/1 (96/3/1)	97/4/0 (96/4/0)	нд
Изжога есть/нет [n (%)]	99/2 (98/2)	94/2 (98/2)	100/1 (99/1)	нд
Продолжительность лечения до исчезновения симптома, дней Mean (SD)	20,7 (12,1)	17,8 (10,1)	18,2 (9,2)	нд
Регургитация [n (%)]	100/1 (99/1)	96/0 (100/0)	101/0 (100/0)	нд
Продолжительность лечения до исчезновения симптома, дней Mean (SD)	19,1 (15,7)	17,4 (8,6)	20,2 (13,6)	нд
Дисфагия [n (%)]	101/0 (100/0)	96/0 (100/0)	101/0 (100/0)	нд
Продолжительность лечения до исчезновения симптома, дней Mean (SD)	13,0 (9,7)	16,3 (5,3)	13,5 (10,2)	нд
Ретростеральная боль [n (%)]	101/0 (100/0)	95/1 (99/1)	101/0 (100/0)	нд
Продолжительность лечения до исчезновения симптома, дней Mean (SD)	20,4 (14,0)	15,4 (8,0)	13,6 (11,5)	нд
Эпигастральная боль [n (%)]	99/2 (98/2)	96/0 (100/0)	101/0 (100/0)	нд
Продолжительность лечения до исчезновения симптома, дней Mean (SD)	21,0 (12,4)	17,8 (10,1)	17,4 (9,8)	нд
Отрыжка [n (%)]	101/0 (100/0)	94/2 (98/2)	100/1 (99/1)	нд
Продолжительность лечения до исчезновения симптома, дней Mean (SD)	19,2 (9,7)	17,9 (10,1)	15,4 (8,3)	нд

Таблица 5.

ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПО ОКОНЧАНИИ 4-Х НЕДЕЛЬНОГО КУРСА ТЕРАПИИ [MEAN (SD)] (n=298)				
	Исходно	После лечения	Δ	p
Группа 1	5,9 (1,5)	9,0 (1,2)	3,1 (1,5)	<0,0001
Группа 2	6,0 (1,6)	8,9 (1,3)	2,9 (1,7)	<0,0001
Группа 3	6,0 (1,6)	9,1 (1,1)	3,1 (1,6)	<0,0001
p межгрупповое	нд	нд	нд	

Во-вторых, при оценке выраженности симптомов в отличие от генерического определения было принято решение ориентироваться на самочувствие пациента, а не качество жизни. При этом диагноз ГЭРБ может быть установлен только на основании характерных симптомов или инструментальных методов, подтверждающих рефлюкс содержимого желудка, наличие изменений слизистой оболочки пищевода/3/.

Научное общество гастроэнтерологов России с учетом вышеизложенных рекомендаций, на основе традиций отечественной школы, предложило национальное определение изжоги, одобренное 7 съездом НОГР в 2007 году. Реализуется проект НОГР «Общество против изжоги»/4/.

В последние годы разработана достаточно чёткая градация лекарственной терапии в зависимости от выраженности изменений слизистой оболочки пищевода (ГЭРБ или НЭРБ), включающей антацидные, антисекреторные и цитопротективные препараты, прокинетики. Подавляющее большинство экспертов единодушны во мнении, что ведущая роль в терапии принадлежит ингибиторам протонной помпы. Поскольку оптимальная терапия должна быстро и эффективно ликвидировать не только объективные, но и субъективные проявления заболевания, продолжаются работы по оптимизации терапии, определению оптимальных сроков лечения и дозировок препаратов.

Необходимо учитывать тот факт, что ГЭРБ/НЭРБ — заболевание при котором наблюдается очень низкий уровень самоизлечения. Например, если больному не назначена поддерживающая терапия, то вероятность рецидива эрозивного эзофагита в течение года достигает 90%. Из этого следует обязательная необходимость проведения поддерживающего лечения. Если базовый курс лечения — не менее одного месяца, то в течение последующих 6–12 месяцев больной должен получать поддерживающее лечение/5, 6/.

Современные взгляды на терапию НЭРБ ориентированы на динамику симптоматики заболевания, в первую очередь изжоги, поскольку уменьшение симптоматики на фоне лечения оказывается достаточно точным показателем успеха. Установлено, что для НЭРБ ликвидация клинических проявлений — решающий критерий эффективности терапии/7/.

Поскольку ГЭРБ/НЭРБ является заболеванием всей жизни и относится к наиболее материально затратной патологии пищеварительной системы, немалое значение приобретает факт доступности лечения для пациента. В этой связи многие исследователи возлагают большие надежды на генерики, интерес к использованию которых во всем мире растет в силу ряда вполне объяснимых экономических причин. Так, по данным Generic Pharmaceutical Association (www.gphaonline.org), в 2006 году в США

общий уровень продаж генериков достиг 54,1 миллиардов долларов, на их долю приходилось 63% всех выписываемых врачами США лекарственных препаратов. Генерики позволяют сэкономить потребителю от 8 до 10 миллиардов долларов в год, поскольку их стоимость на 30–80% ниже, чем у оригинальных препаратов. В нашей стране на долю генериков также приходится существенная доля рынка лекарственных препаратов.

В 2005 году в России было проведено открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности Ультопа у больных ГЭРБ, доказавшее высокую эффективность препарата в лечении эрозивного эзофагита/8/.

В настоящей статье представлены результаты многоцентрового, открытого, рандомизированного, проспективного, сравнительного, контролируемого в параллельных группах исследования «Эффективность и безопасность Ультопа (омепразол, КРКА) и его влияние на динамику симптомов неэрозивной эзофагеальной рефлюксной болезни», проведенного в 2007 году в 10 клинических центрах Российской Федерации в соответствии с протоколом, разработанным компанией КРКА (Словения).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности Ультопа и его влияние на частоту рецидивов НЭРБ.

Первичные задачи исследования включали определение:

- влияния продолжительности лечения на динамику НЭРБ;
- эффективности доз 10, 20, 40 мг Ультопа у больных НЭРБ;
- числа больных с рецидивом заболевания через 3 месяца после окончания терапии.

Вторичные задачи, поставленные в исследовании, состояли в определении:

- факторов, влияющих на эффективность терапии Ультопом;
- числа больных с нежелательными явлениями, связанными с приемом Ультопа;
- влияния Ультопа на качество жизни больных, страдающих НЭРБ.

Критериями включения в исследование служили:

- Мужчины и женщины старше 18 лет.
- Установленный диагноз НЭРБ (на основании «пищеводных» симптомов заболевания/изжога, регургитация/, наличие не менее 2 эпизодов



основного «пищеводного» симптома в течение 7 дней).

- Пациенты, которые в течение 30 дней до включения в исследование не принимали ИПП, H2-блокаторы.
- Пациенты, которые в течение трех суток не принимали антациды.
- Для женщин детородного возраста, адекватная контрацепция.
- Подписанное информированное согласие.
- Критерии исключения из исследования включали:
- Наличие эзофагита, сопровождающего ГЭРБ (по данным ЭГДС).
- Злокачественное новообразование пищевода или желудка.
- Пищевод Барретта, доказанная дисплазия пищевода.
- Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстная кишки в стадии обострения, либо менее 6 месяцев с момента последнего обострения.
- Повышенная чувствительность к омепразолу или невосприимчивость к терапии омепразолом в анамнезе.
- Беременность и кормление грудью.
- Почечная недостаточность.
- Терминальная стадия любого заболевания.
- Пациенты, которые по любой причине самостоятельно не могут принимать решение об участии в исследовании, или не могут соблюдать требования протокола.

На первом этапе исследования все пациенты были разделены на три группы. Больные, вошедшие в первую группу, принимали Ультоп в дозе 10 мг, однократно утром до первого приема пищи, в течение 4-х недель. Пациентам второй группы Ультоп назначался в дозе 20 мг, а третьей — 40 мг в течение 4 недель.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям:

1. Уменьшение или исчезновение симптомов НЭРБ.
2. Отсутствие рецидива НЭРБ через 3 месяца после проведенного лечения.
3. Основным симптомом отсутствует как минимум 7 дней.

На II этапе исследования (к 90 дню) устанавливалось число пациентов с рецидивом НЭРБ (рецидив определялся по возобновлению симптомов заболевания: регистрации 2–3 рефлюксных эпизодов в час, продолжительностью более 5 минут, более чем 1 раз в неделю, или рефлюксные эпизоды, продолжаются более 1 часа, более чем один день в неделю).

После завершения исследования проводился статистический анализ. Введенная база подвергалась нескольким проверкам. При проведении

анализа исходных данных и оценки динамики показателей на фоне лечения использовались парный и непарный t-критерий Стьюдента, тест Уилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Исчислялись среднее значение (MEAN), стандартное отклонение (STD), максимальное (MAX) и минимальное (MIN) значение количественных переменных, частота количественных переменных (%). Сравнение этих показателей проводилось с использованием теста χ -квадрат, точного теста Фишера и теста Cochran-Mantel-Haenszel. Для отдельных данных использовался 95% доверительный интервал, а проведения анализа — программа Microsoft Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, которые вошли в исследование были включены в анализ «Совершили 1 визит» ($n=301$). Пациенты, завершившие все визиты, были суммированы как «Закончившие исследование» ($n=298$). Не имевшие существенных нарушений протокола, из «Закончивших исследование» были включены в анализ «Соответствуют условиям протокола» ($n=298$). У всех больных, которые приняли хотя бы одну капсулу Ультопа, проводился «Анализ безопасности» ($n=301$).

Из 301 наблюдавшегося больного, мужчин было 113 или 37,5%, а женщин — 188 (62,5%), средний возраст составил 45,3 года (от 18 до 79 лет), избыточная масса тела отмечена у 82 (27,2%) человек. 103 (34,2%) являлись курильщиками. Сопутствующие заболевания были диагностированы у 220 пациентов (73,1%), при этом сопутствующая терапия проводилась 115 (38,2%). Средняя длительность течения НЭРБ составила 4 года (Табл. 1).

Во всех группах пациентов до начала лечения из симптомов НЭРБ превалировала изжога, у большинства имело место сочетание симптомов (табл. 2).

Как сказано выше, исследование завершили 298 пациентов, причем лишь двое были исключены в связи с развившимися нежелательными явлениями (табл. 3).

После окончания четырехнедельного курса терапии изжога была купирована во всех случаях. Интересно отметить, что доза Ультопа существенно не отразилась на продолжительности лечения необходимого для полного купирования изжоги, других симптомов (табл. 4).

Терапия Ультопом оказала существенное положительное влияние на качество жизни пациентов, оценивавшееся по визуальной аналоговой шкале (табл. 5, 6), как в процессе лечения, так и после завершения последнего. В то же время, достоверных различий между группами пациентов, принимавших 10, 20 или 40 мг Ультопа отмечено не было.

Таблица 6.

ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛНОСТЬЮ ЗАВЕРШИВШИХ ИССЛЕДОВАНИЕ (n=298)				
	После окончания лечения	Через 3 месяца	Δ	p
Группа 1	9,0 (1,2)	9,5 (0,8)	0,5 (1,0)	<0,01
Группа 2	8,9 (1,3)	9,4 (0,8)	0,5 (1,1)	<0,01
Группа 3	9,1 (1,1)	9,6 (0,7)	0,5 (0,8)	<0,01
p межгрупповое	нд	нд	нд	

Таблица 7.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ УЛЬТОПОМ, БАЛЛЫ (n=298)				
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Mean (SD)	4,8 (0,5)	4,9 (0,3)	4,9 (0,3)	нд
2 [n (%)]	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	нд
3 [n (%)]	3 (3,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	
4 [n (%)]	8 (7,9)	5 (5,2)	5 (5,0)	
5 [n (%)]	89 (88,1)	90 (93,8)	95 (94,0)	

Таблица 8.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЭРБ У ПАЦИЕНТОВ, ЗАВЕРШИВШИХ II ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ (n=298)				
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Длительность наблюдения, дней	88,2 (7,7)	87,9 (9,0)	88,3 (8,5)	нд
Наличие обострения, [n (%)]	28 (27,7)	15 (15,6)	11 (10,9)	0,006
Через какое время, дней	39,5 (24,8)	50,2 (23,0)	37,2 (28,6)	нд
Пациенты, имеющие 2–3 эпизода реф- люкса в час в течение 5 минут, более чем 1 день в неделю [n (%)]	23 (22,8)	12 (12,5)	9 (8,9)	0,02
Пациенты, имеющие симптомы реф- люкса более чем 1 час в день более 1 дня в неделю [n (%)]	23 (22,8)	13 (13,5)	9 (8,9)	0,02
Нет симптомов [n (%)]	73 (72,3)	81 (84,4)	90 (89,1)	0,006
Один симптом [n (%)]	15 (14,9)	9 (9,4)	7 (6,9)	
Два симптома [n (%)]	7 (6,9)	2 (2,1)	3 (3,0)	
Три симптома [n (%)]	2 (2,0)	3 (3,1)	1 (1,0)	
Четыре симптома [n (%)]	3 (3,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	
Шесть симптомов [n (%)]	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Изжога [n (%)]				
Отсутствует [n (%)]	74 (73,3)	81 (84,4)	91 (90,0)	0,03
Проявляется время от времени [n (%)]	9 (8,9)	4 (4,2)	2 (2,0)	
Умеренно выраженный симптом [n (%)]	16 (15,8)	10 (10,4)	5 (5,0)	
Выраженный симптом [n (%)]	2 (2,0)	1 (1,0)	3 (3,0)	
Регургитация [n (%)]				
Отсутствует [n (%)]	99 (98,0)	96 (100,0)	100 (99,0)	нд
Проявляется время от времени [n (%)]	2 (2,2)	0 (0,0)	1 (1,0)	



Общая оценка результатов терапии оказалась положительной, о чем свидетельствуют данные, приведенные в таблице 7.

Отдаленные результаты четырехнедельного курса терапии также свидетельствовали о высокой эффективности Ультопа (табл. 8), хотя число рецидивов заболевания было ниже в группах пациентов, лечившихся более высокими дозами препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование в очередной раз наглядно продемонстрировало, что для НЭРБ характерна разнообразная симптоматика, но ведущим признаком заболевания является изжога. При этом лечение Ультопом во всех трех предложенных дозировках (10, 20 и 40 мг) успешно купировало симптомы болезни как по частоте, так и выраженности, объективно доказав высокую эффективность препарата. Обоснованный подход к проведению 4-х недельного курса лечения привел к купированию симптомов заболевания во всех случаях, хотя, частота возникновения рецидивов неэрозивной рефлюксной

болезни после завершения терапии оказалась достоверно ниже среди пациентов, получавших Ультоп в дозе 20 и 40 мг.

В исследовании было убедительно показано, что на эффективность терапии Ультопом наибольшее влияние оказывают выраженность регургитации ($r=0,27$, $p=0,05$) и выраженность ретростеральной боли ($r=0,27$, $p=0,05$). Терапия Ультопом в дозах 10, 20 и 40 мг, обеспечивая эффективный контроль симптомов НЭРБ, достоверно улучшает качество жизни пациентов.

На основании оценки данных анализа нежелательных реакций, возникших в связи с приемом Ультопа, можно сделать вывод о высокой степени безопасности и хорошей переносимости терапии.

Таким образом, проводя лечение НЭРБ, как, впрочем, и ГЭРБ, в первую очередь необходимо избавить пациента от страданий, обусловленных симптомами болезни, а назначая терапию выбрать наиболее эффективное и безопасное средство, каковым по данным приведенного исследования является Ультоп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dent J., Burn J., Fendric A.M., et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop report//Gut. — 1999. — Vol. 44 (Suppl. 2). — P. 1–16.
2. Stanghellini V., Armstrong D., Monnikes H., Bardhan K.D. Systematic review: do we need a new gastro-oesophageal reflux disease questionnaire?//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 463–479.
3. Vakil N. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus//N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas et al.//Am. J. Gastroenterol. 2006. — № 101. — P. 1900–1920.
4. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генвала к Монреалю//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — № 5. — С. 4–10.
5. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. — М., 2000. — 184 с.
6. Калинин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Методические указания. — М.: ГИУВ МО РФ, 2004. — 40 с.
7. Трухманов А. С., Маев И. В. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов//РМЖ Гастроэнтерология. — 2004. — № 23. — С. 1344–1348.
8. Бондаренко О. Ю., Захарова Н. В., Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л., Маев И. В., Самсонов А. А., Симаненков В. И. Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — № 1. — С. 40–45.