

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-085

Современные возможности применения прокинетиков в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.А. Шептулин, В.А. Киприанис

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова)

Modern potentials of prokinetics in treatment of gastroesophageal reflux disease

A.A. Sheptulin, V.A. Kiprianis

Цель обзора. Оценить современные возможности и перспективы применения прокинетиков в лечении *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

Основные положения. В настоящее время основными препаратами, используемыми в лечении ГЭРБ, являются *ингибиторы протонной помпы* (ИПП). Вместе с тем в последние годы участились случаи неэффективности их применения, что может быть обусловлено сохраняющимися «ночными кислотными прорывами», а также не кислотными рефлюксами. Поскольку ГЭРБ относится к заболеваниям с первичным нарушением моторики пищевода и желудка, в ее лечении могут применяться прокинетики (домперидон, итоприда гидрохлорид)

Заключение. В случаях резистентности ГЭРБ к ИПП к лечению могут быть добавлены прокинетики (итоприда гидрохлорид, домперидон).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетики.

The aim of review. To estimate up-to-date options and prospects of application of prokinetics in treatment of *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Original positions. Nowadays *proton pump inhibitors* (PPI) are the basic drugs used in treatment of GERD. At the same time in last years cases of their inefficacy became frequent that can be caused by «night acid out-break», and also non-acid refluxes. As GERD is diseases with primary disorders of motility of the esophagus and the stomach, in its treatment prokinetics (domperidone, itopride hydrochloride) can be applied

Conclusion. In the case of resistance of GERD prokinetics can be added to PPI treatment (itopride hydrochloride, domperidone).

Key words: gastroesophageal reflux disease, prokinetics.

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Росздрава». Контактная информация для переписки: arkalsherp@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр.1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Росздрава»

Как известно, под *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) понимают заболевание, при котором отмечается патологический заброс содержимого желудка в пищевод с развитием характерной клинической картины, сопровождающейся или не сопровождающейся видимыми изменениями слизистой оболочки пищевода. В первом случае говорят о рефлюкс-эзофагите или об эндоскопически позитивной форме ГЭРБ, во втором — об эндоскопически негативной.

ГЭРБ является сегодня одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Было показано, что изжога — основной клинический симптом ГЭРБ — встречается с той или иной периодичностью у 20–40% всего населения [25]. При этом заболеваемость ГЭРБ продолжает неуклонно расти. Так, за последние 20 лет относительная частота обнаружения язв желудка и двенадцатиперстной кишки при эндоскопических исследованиях уменьшилась соответственно с 15,9 до 4,6% и с 39,1 до 9,3%, а частота выявления эрозивной формы ГЭРБ, напротив, возросла с 3,1 до 16% [5].

Основную патогенетическую роль при ГЭРБ играет в большинстве случаев длительный контакт слизистой оболочки пищевода с соляной кислотой (в результате более продолжительного, чем в норме, снижения рН в пищеводе <4), поэтому ведущее место в лечении ГЭРБ в настоящее время отводится применению *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) [1]. Однако результаты последних работ показали, что у целого ряда больных клинические симптомы сохраняются и на фоне приема данных препаратов [14, 31]. Это дало основание ведущим гастроэнтерологам сделать заключение, что «волна первоначального энтузиазма, связанная с результатами применения ИПП при лечении ГЭРБ, после появления ряда отрезвляющих публикаций несколько стихла» [30].

Недостаточная эффективность ИПП при ГЭРБ может объясняться, в частности, сохраняющимися «ночными кислотными прорывами» (nocturnal acid breakthrough). Этим термином обозначают периоды снижения рН в пищеводе <4 в ночное время продолжительностью более 1 ч. Ночные кислотные прорывы отмечаются у 10% больных ГЭРБ, получающих различные ИПП, в том числе в режиме их приема 2 раза в сутки [14, 25].

В то же время резистентность к лечению у больных ГЭРБ может быть связана и с наличием неадекватных рефлюксов, при которых клинические симптомы (в первую очередь, изжога) возникают в результате действия на слизистую оболочку пищевода желчи и панкреатических ферментов, а также из-за растяжения стенки пищевода, обусловленного рефлюксом. Применение ИПП в таких случаях оказывается малоэффективным. Классическим примером неадекватного

дуодено-эзофагеального рефлюкса может служить рефлюкс-эзофагит, возникающий после операции гастрэктомии. В выявлении неадекватных рефлюксов помогает комбинированное применение суточного мониторирования рН в пищеводе и внутрипросветной многоканальной импедансометрии [6, 10, 20]. Показано, что неадекватные рефлюксы являются причиной неэффективности терапии у 7–23% больных ГЭРБ, у которых на фоне приема ИПП 2 раза в день сохраняется изжога [23, 35].

Недостаточная эффективность ИПП при лечении ГЭРБ дает основание вспомнить, что в патогенезе этого заболевания большое значение имеют *нарушения моторики пищевода и желудка* [17]. Возникновению ГЭРБ способствуют, в первую очередь, снижение тонуса *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), ослабление пищевода клиренса (способности пищевода удалять обратно в желудок попавшее в него при рефлюксе содержимое), повышение внутрижелудочного давления вследствие нарушения эвакуации из желудка. Установлено, например, что замедление опорожнения желудка с задержкой содержимого в фундальном отделе наблюдается у 10–33% больных ГЭРБ [26].

С учетом роли нарушений моторики в развитии ГЭРБ прокинетика широко использовались в свое время при лечении данного заболевания. Так, распространенная схема «поэтапно усиливающейся» терапии («step-up treatment») предусматривала назначение на разных стадиях болезни различных по силе препаратов и их комбинаций. Так, на первом этапе основное место в лечении отводилось изменению образа жизни и при необходимости приему антацидных препаратов. При сохранении клинических симптомов на втором этапе назначались прокинетика, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина или их комбинации. Если такая терапия оказывалась неэффективной, то на третьем этапе применялись ингибиторы протонной помпы. Схема «поэтапно снижающейся» терапии («step-down treatment») предполагала с самого начала назначение ИПП (например, при наличии тяжелого эрозивно-язвенного эзофагита) с последующим переходом после достижения ремиссии на прием прокинетиков или H_2 -блокаторов [32]. В дальнейшем схемы «step-up treatment» и «step-down treatment» сменились схемой «step-in treatment», при которой ИПП назначаются на всех этапах лечения (курсовая, поддерживающая терапия), но в разных дозах и курсами разной продолжительности. Однако случаи неэффективности применения ИПП при лечении ГЭРБ, о которых говорилось выше, дали основание вновь поднять вопрос о целесообразности применения прокинетиков в лечении ГЭРБ.

Как подчеркнули М.М. Wolfe и R.C. Lowe [34] в ходе согласительного совещания, проходившего в канадском городе Уистлере (2006)

и посвященного вопросам оптимизации лечения ГЭРБ, «с учетом того, что ГЭРБ — это заболевание с первичным нарушением моторики, прокинетики были бы идеальными препаратами для ее лечения». А известный американский гастроэнтеролог J. Dent, выступая на курсе последипломного совершенствования, проводившегося в рамках 17. Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии в Лондоне (2009), с лекцией о новом понимании патофизиологии данного заболевания подчеркнул, что «наиболее важным патогенетическим фактором ГЭРБ является увеличение числа спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и что предупреждение его релаксации служит лучшим способом профилактики эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса» [12]. Было отмечено, что, ускоряя эвакуацию из желудка, прокинетики повышают показатели рН в пищевода [26], хотя и не до такой степени, как ИПП.

В лечении ГЭРБ применялись и продолжают применяться прокинетики различных фармакологических групп: антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), агонисты 5-НТ₄-рецепторов (цизаприд, тегасерод), препарат с комбинированным механизмом действия — итоприда гидрохлорид (ганатон) и др.

Фармакологические эффекты *метоклопрамида* и *домперидона* связаны с блокадой допаминовых рецепторов. При этом если метоклопрамид обладает как центральным, так и периферическим антидопаминергическим действием, то домперидон влияет преимущественно на допаминовые рецепторы, расположенные в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Метоклопрамид и домперидон повышают тонус НПС, усиливают сократительную способность желудка и препятствуют его релаксации, улучшают эвакуаторную функцию, антродуоденальную координацию. Была отмечена умеренная эффективность блокаторов допаминовых рецепторов при лечении ГЭРБ [3]. Однако в клинической практике метоклопрамид находит очень ограниченное применение из-за высокой частоты возникновения побочных эффектов (до 25%), к которым относятся экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные явления со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), а также гормональные расстройства (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия). При назначении домперидона приведенные побочные эффекты встречаются не столь часто и выражены в меньшей степени [9].

Агонисты 5-НТ₄-рецепторов способствуют освобождению ацетилхолина в нейронных сплетениях

мышечной оболочки желудочно-кишечного тракта. Широко применявшийся в 90-х годах прошлого века препарат этой группы цизаприд оказывал выраженное стимулирующее действие на моторику пищевода и желудка, повышая тонус НПС, усиливая сократительную активность желудка и нормализуя антродуоденальную координацию.

Было опубликовано большое число работ об эффективности цизаприда при курсовом и поддерживающем лечении ГЭРБ, которая соответствовала таковой при применении ранитидина или даже превосходила ее. Наилучший результат достигался при комбинированном назначении цизаприда и Н₂-блокаторов [7, 13, 16, 28]. Наши собственные результаты сравнительного исследования эффективности применения цизаприда в дозе 10 мг 4 раза в сутки у 53 больных ГЭРБ (в том числе у 21 пациента с эрозивными формами) и метоклопрамида в дозе 10 мг 4 раза в сутки у 62 больных ГЭРБ (из них у 17 — с эрозивными формами) показали, что цизаприд оказывал более отчетливое клиническое действие, способствовал более выраженному улучшению эндоскопической картины и в большей степени повышал тонус НПС по сравнению с метоклопрамидом [4]. Однако из-за обнаруженных серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала Q-T, опасные желудочковые аритмии) цизаприд в 2000 г. был изъят из обращения в подавляющем большинстве стран.

Другой препарат, относящийся к этой группе, *тегасерод*, первоначально хорошо зарекомендовал себя при наличии синдрома раздраженного кишечника у женщин (вариант с преобладанием запоров). Были получены также обнадеживающие результаты применения тегасерода при лечении ГЭРБ [18, 26]. Но в марте 2007 г. реализация тегасерода на фармацевтическом рынке была приостановлена из-за повышения на фоне приема данного препарата риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений (острого инфаркта миокарда, инсульта).

Новым прокинетиком с комбинированным механизмом действия служит *итоприда гидрохлорид* (ганатон), который является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Был осуществлен ряд исследований, посвященных изучению эффективности указанного средства при лечении ГЭРБ. Так, О.Н. Минушкин и Ю.Н. Лощина [2] применяли ганатон в течение 4 нед в дозе 50 мг 3 раза в сутки у 20 больных ГЭРБ с 0–I стадиями заболевания. При этом оценивалась выраженность изжоги, осуществлялся контроль динамики эндоскопической картины в процессе лечения, определялось изменение качества жизни по шкале SF-36

на фоне терапии. Авторы отметили уменьшение выраженности изжоги уже к 7-му дню лечения и полное ее исчезновение у 90% больных к 9-му дню терапии. При этом улучшались показатели качества жизни, а также общее самочувствие больных, оцениваемое с помощью визуально-аналоговой шкалы.

В Японии проведено исследование эффективности 8-недельного курса терапии итопридом гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки у больных хроническим гастритом, у которых, кроме того, отмечались клинические (изжога) и эндоскопические (эзофагит стадии А–С по Лос-Анджелесской классификации) признаки ГЭРБ [15]. На фоне лечения уменьшение изжоги наблюдалось у 56% пациентов, улучшение эндоскопической картины – у 34,6% (при стадиях эзофагита А и В). Авторы сделали вывод о том, что итоприда гидрохлорид может с успехом применяться у больных хроническим гастритом, имеющих сопутствующие симптомы рефлюкс-эзофагита (легкой и умеренной степени выраженности).

Кроме того, было проведено сравнительное изучение эффективности применения итоприда гидрохлорида в течение 4 нед в лечении больных с легким течением ГЭРБ в двух различных дозах – 150 и 300 мг. Выраженность клинических симптомов на фоне лечения уменьшалась в равной мере в обеих группах обследуемых, тогда как продолжительность времени внутрипищеводного рН<4 в течение суток, а также показатели индекса DeMeester достоверно уменьшались лишь в группе пациентов, получавших итоприда гидрохлорид в дозе 300 мг в сутки [19].

Опубликован также опыт успешного длительного поддерживающего применения итоприда гидрохлорида при лечении ГЭРБ в стандартной дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 6–9 мес. При этом побочные эффекты и необходимость отмены препарата или снижения его дозы возникали лишь у 1–2% больных [11].

В настоящее время изучается целесообразность применения при лечении ГЭРБ прокинетиков других фармакологических групп. Так, 8–10 лет назад в литературе появились упоминания о способности *баклофена* – агониста рецепторов гамма-аминооксимасляной кислоты [GABA (В)-рецепторов] – уменьшать у больных ГЭРБ число спонтанных расслаблений НПС [21, 33, 36]. Мета-анализ 6 контролируемых исследований показал, что помимо спонтанного расслабления НПС применение баклофена способствует уменьшению продолжительности снижения рН в пищеводе [22]. Однако в широкую клиническую практику препарат так и не вошел из-за серьезных побочных неврологических эффектов (головокружение, спутанность сознания).

Сейчас проводятся клинические испытания применения при лечении ГЭРБ нового агониста GABA (В)-рецепторов – AZD3355, который при назначении в дозе 65 мг 2 раза в день в комбинации с ИПП способствует снижению общего числа рефлюксов и повышению показателей внутрипищеводного рН [8]. Изучается также возможность использования антагониста рецепторов холецистокинина (ССК₁-рецепторов) *локсиглумида*, препятствующего релаксации НПС у больных ГЭРБ [29].

Таким образом, объективная оценка эффективности проводимой при ГЭРБ монотерапии антисекреторными препаратами привела к пересмотру места прокинетиков в лечении рассматриваемой категории пациентов. Сохранение у больных ГЭРБ жалоб на фоне терапии ИПП (особенно при подтверждении наличия некислотных рефлюксов) может служить показанием для назначения прокинетиков (в частности, итоприда гидрохлорида). В настоящее время многие терапевтические алгоритмы лечения ГЭРБ предполагают включение в них – в качестве средства дополнительной терапии (add-on medication) – прокинетиков, способных улучшить результаты лечения таких пациентов [24].

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шентулин А.А.* и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей. – М., 2003. – 30 с.
2. *Мишушкин О.Н., Лощинина Ю.Н.* Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – 2008. – № 3. – С. 1–4.
3. *Шентулин А.А., Голочевская В.С.* Прокинетики в лечении гастроэнтерологических заболеваний // Клиническая фармакология. – 1996. – № 1. – С. 94–96.
4. *Шентулин А.А., Хромов В.Л.* Возможности применения Координакса в лечении рефлюкс-эзофагита // Практикующий врач. – 1997. – № 10. – С. 30–31.
5. *Assimakopoulos S.F., Thonopoulos K.C., Louvros E., Theocharis G.* Changes in the prevalence of upper gastrointestinal tract diseases in patients referred for endoscopy during the last fifteen years // 15. UEGW. Abstracts. – Gut. – 2007. – Vol. 56 (suppl. III). – P. 202.
6. *Becker V., Bajbouj M., Waller C.* et al. Intraluminal-impedance guided therapy for PPI-resistant gastroesophageal reflux – A follow-up study // Gut. – 2007. – Vol. 56 (suppl. III). – P. 208.
7. *Blum A.L., Baldi F.* and Eurocis Study Group. Effect of two dosage regimens of cisapride on relapse of reflux esophagitis, treated with an antisecretory drug // J. Drug. Dev. – 1993. – Vol. 5 (suppl. 2). – P. 7–13.
8. *Boeckstaens G.E., Denison H., Ruth M.* Effect of AZD3355, a novel GABA(B) agonist, on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with GERD with symptoms despite proton pump inhibitor treatment // Gut. – 2009. – Vol. 58 (suppl. II). – P. 6.
9. *Brogden R., Carmine A., Heel R.* et al. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as antiemetic // Drugs. – 1982. – Vol. 24. – P. 360–400.

10. *Casini V., Pace F., Pallotta S.* et al. Usefulness of pH-impedance monitoring (pH-Mii) in a tertiary referral centre // *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (suppl. III). – P. 208.
11. *Chandrasekar T.S.* Medical management of gastroesophageal reflux disease: focus on itopride // *The Indian Practitioner.* – 2004. – Vol. 57. – P. 725–729.
12. *Dent J.* Pathophysiology of GORD: a new understanding // 17 United European Gastroenterology Week. Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme. – London, 2009. – P. 153–155.
13. *Galmiche J.P., Brandsaetter A., Evreux M., Hentschel E.* Combined therapy with cisapride and cimetidine in severe peptic esophagitis: a double blind controlled trial // *Gut.* – 1988. – Vol. 29. – P. 675–681.
14. *Hunt R.H., Yuan Y., Yaghoobi M.* GERD: new strategies and new failures // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 72–77.
15. *Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O.* Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis // *Clin. Med.* – 1999. – Vol. 15. – P. 1803–1808.
16. *Janish H.D., Huttemann W., Bonzo M.H.* Cisapride versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis // *Hepatogastroenterology.* – 1988. – Vol. 35. – P. 51–53.
17. *Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux disease // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276. – P. 983–988.
18. *Kahrilas P.J., Quigley E.M., Castell D.O., Spechler T.J.* The effects of tegaserod (HTF 919) on esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 503–509.
19. *Kim Y.S., Kim T.H., Chi C.S.* et al. Effect of itopride, a new prokinetic in patients with mild GERD: a pilot study // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 4210–4214.
20. *Lenglinger J., Eisler M., Ringhofer C.* et al. Diagnostic yield of oesophageal impedance- and pH-monitoring in patients with typical symptoms of gastroesophageal reflux disease of therapy // *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (suppl. III). – P. 210.
21. *Lidiums I., Lehmann A., Checklin H.* et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA agonist baclofen in normal subjects // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118. – P. 7–13.
22. *Macatula T.C., Nolasko E.R., Gloria V.I.* et al. Use of baclofen in the treatment of gastroesophageal disease: a meta-analysis // *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (suppl. III). – P. 216.
23. *Mainie I., Tutuian R., Shay S.* et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1398–1402.
24. *Malfertheiner P.* Gastroesophageale Refluxkrankheit // *Falk Gastro-Kolleg.* – 2009. – N 2. – S. 21–41.
25. *Peres de la Serna J., Ruiz de Leon A., Sevilla-Mantilla C.* et al. Acid breakthrough in GERD patients under proton pump inhibitors (PPI) treatment in a daily practice // 15. UEGW. Abstracts. – *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (suppl. III). – P. 217.
26. *Sifrim D.* Disorders of gastric emptying // Innovations in assessing gastric emptying and new pharmacology in the foregut. Workshop. – 9th World Congress OESO. – Monaco, 2008 (oral presentation).
27. *Spechler S.J.* Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease // *Digestion.* – 1992. – Vol. 51 (suppl. 1). – P. 24–29.
28. *Toussaint J.* Relapse prevention on esophagitis with cisapride – a multicentre placebo-controlled study // *J. Drug Dev.* – 1993. – Vol. 5 (suppl. 2). – P. 15–19.
29. *Trugdill N.J., Hussain F.N., Moustafa M.* et al. The effect of cholecystokinin antagonism on postprandial lower esophageal sphincter function in asymptomatic volunteers and patients with reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1357–1364.
30. *Tytgat G.N.J.* Gastroesophageal reflux disease: reflection ANO 2006 // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 222–225.
31. *Tytgat G.N.J.* Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 13 (suppl.). – P. 29–33.
32. *Tytgat G.N.J., Janssens J., Reynolds J.C., Wienbeck M.* Update on the pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease: the role of prokinetic therapy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 603–611.
33. *Vela M., Tutuian R., Katz P.O., Castell D.O.* Baclofen decreases acid and non-acid postprandial gastroesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 243–251.
34. *Wolfe M.M., Lowe R.C.* Investing in the future of GERD // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 204–208.
35. *Zerbib F., Roman S., Ropert A.* et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1956–1963.
36. *Zhang Q., Lehmann A., Rigda R.* et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxation and reflux by the GABA agonist baclofen in patients with gastroesophageal reflux disease // *Gut.* – 2002. – Vol. 50. – P. 19–24.