

# Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В. И. Симаненков, С. В. Тихонов, Н. Б. Лищук

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Treatment compliance at initial and maintenance therapy at gastroesophageal reflux disease

V.I. Simanenkov, S.V. Tikhonov, N.B. Lischuk

*Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, St. Petersburg, Russian Federation*

**Цель исследования.** Проанализировать приверженность инициальному и поддерживающему курсу терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

**Материал и методы.** В проспективном исследовании приняли участие 84 пациента с ГЭРБ: 50 (59,5%) мужчин и 34 (40,5%) женщины в возрасте от 18 до 74 лет. По результатам проведенной эзофагогастроудоденоскопии и морфологического исследования слизистой оболочки у 32 (38,1%) пациентов диагностирована неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), у 52 (61,9%) обнаруживался рефлюксный эзофагит. Общий срок наблюдения за пациентами составлял 12 месяцев, на протяжении которых больные совершали пять визитов в исследовательский центр: инициальный, через 1½, 3, 6 и 12 месяцев с заполнением опросников Спилбергера–Ханина, Бека, SF-36, сокращенного многофакторного опросника личности (СМОЛ).

**Aim of investigation.** To analyze treatment compliance at initial course and maintenance treatment by proton pump inhibitors at gastroesophageal reflux disease (GERD).

**Material and methods.** Overall 84 GERD patients with took part in prospective study: 50 (59.5%) men and 34 (40.5%) women aged from 18 to 74 years. By results of esophagogastroduodenoscopy and morphological investigation of mucosal biopsies non-erosive reflux disease (NERD) was diagnosed in 32 (38.1%) patients, reflux esophagitis was found in 52 cases (61.9%). Total period of patients monitoring was 12 months at which patients made five visits to the research center: initial, through 1.5, 3, 6 and 12 months with filling in of questionnaires of Spielberger-Khanin, Beck, SF-36 and abridged multifactorial questionnaire of the personality (AMQP). Treatment compliance was established according to duration of study participation, along with that patients self-estimated it on 2, 3, 4 and 5 visits by Morisky-Green

**Симаненков Владимир Ильич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»

**Simanenkov Vladimir I.** — MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases and clinical pharmacology, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Тихонов Сергей Викторович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова». Контактная информация: sergeyvt2702@gmail.com; Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

**Tikhonov Sergey V.** — MD, assistant, Chair of internal diseases and clinical pharmacology, Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: sergeyvt2702@gmail.com; Russia, St. Petersburg, Kirochnaya Str., 41

**Лищук Надежда Берджановна** — аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»

**Lishchuk N.** — graduate student, Chair of internal diseases and clinical pharmacology, Mechnikov North-western State Medical University

Поступила: 25.10.2016 / Received: 25.10.2016

Приверженность к лечению устанавливалась на основании длительности участия в исследовании, кроме того, больные самостоятельно оценивали ее на 2, 3, 4 и 5-м визитах при заполнении опросника Мориски–Грина и 5-балльных аналоговых шкал по определению приверженности приему препарата и изменению образа жизни. На первом визите путем рандомизации 1:1 определялись участники образовательной программы, посвященной рефлюксной болезни.

**Результаты.** 17,9% пациентов не явились на второй визит, логистический регрессионный анализ не выявил факторов, ответственных за ранний низкий комплайнс; 38% больных посетили все пять визитов на протяжении 12 месяцев. Последние достоверно отличались от лиц, выбывших из исследования на различных этапах: они имели большее количество хронических заболеваний ( $p < 0,01$ ), принимали большее количество лекарственных препаратов на постоянной основе ( $p < 0,01$ ), получали меньшее число баллов по шкале паранойяльности опросника СМОЛ ( $p < 0,05$ ). Путем проведения логистического регрессионного анализа выявлены факторы, влияющие на долгосрочную приверженность: количество хронических заболеваний (ОШ=1,64;  $p=0,0033$ ), количество получаемых лекарственных препаратов (ОШ=1,63;  $p=0,0158$ ), количество баллов по шкале паранойяльности опросника СМОЛ (ОШ=0,95;  $p=0,042$ ).

**Заключение.** У пациентов с ГЭРБ однократно проведенная образовательная программа повышает приверженность инициальной терапии и не влияет на приверженность поддерживающей терапии. К числу предикторов высокой мотивации на лечение относятся: наличие хронических заболеваний и прием на постоянной основе лекарственных средств по поводу другой патологии, минимальная выраженность аффективно-ригидных черт личности. Оптимальным вариантом у российских пациентов с ГЭРБ является постоянная поддерживающая терапия, при этом у больных с НЭРБ при отсутствии индикаторов низкой приверженности может использоваться курсовая поддерживающая терапия.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, приверженность к лечению, ингибиторы протонной помпы, образовательная программа, поддерживающая терапия.

test and 5-score analog scales of pharmaceutical treatment compliance and lifestyle verification. The first visit patients underwent 1:1 randomization to the educational program devoted to reflux disease.

**Results.** Of all patients 17.9% missed the second visit, the logistic regression analysis revealed no factors associated to the early low compliance; 38% of patients made all five visits for 12 months. The latter differed significantly from those who dropped out of the study at different stages: they had high number of chronic diseases ( $p < 0.01$ ), received higher quantity of drugs on the constant basis ( $p < 0.01$ ), got lower scores by the paranoid trait scale of AMQP ( $p < 0.05$ ). Logistic regression is revealed factors associated to the low level of treatment compliance: number of chronic concomitant diseases (OR=1.64;  $p=0.0033$ ), quantity of the received drugs (OR=1.63;  $p=0.0158$ ), scores by paranoid trait AMQP scale (OR=0.95;  $p=0.042$ ).

**Conclusion.** Single course educational program in GERD patients increases treatment compliance for initial course while does not affect maintenance therapy compliance. Following predictors of high treatment motivation were found: existence of chronic diseases and intake of medications on the regular basis for concomitant diseases, minimal intensity of rigidity of affect personality trait. Constant maintenance therapy is optimal for GERD patients in the Russian population, at the same time in NERD patients without low compliance markers the course maintenance therapy can be applied.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, treatment compliance, proton pump inhibitors, educational program, maintenance therapy.

**Для цитирования:** Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лишук Н.Б. Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):29-34.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-29-34

**For citation:** Simanenkov V.I., Tikhonov S.V., Lischuk N.B. Treatment compliance at initial and maintenance therapy at gastroesophageal reflux disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):29-34 (In Russ.).  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-29-34

В соответствии с современными международными согласительными документами *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) является широко распространенным хроническим часто рецидивирующим заболева-

нием, требующим инициального курса кислотосупрессивной терапии и длительного, иногда пожизненного, поддерживающего лечения [1, 2]. Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют, что ГЭРБ страдают 10–20%

населения западных стран и 13,3% отечественной популяции, рефлюксный эзофагит выявляется у 45–80% больных [3, 4]. Серьезность рефлюксной болезни обуславливается не только возможностью развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений, таких как стриктура, язва, аденокарцинома пищевода, но и значимым влиянием на качество жизни пациентов. В ряде исследований показано, что у больных ГЭРБ отмечается более выраженное снижение качества жизни, чем у пациентов со стенокардией, сахарным диабетом и опухолевыми заболеваниями [5].

Высокая приверженность больных ГЭРБ к лечению является залогом эффективности терапии и помогает избежать значимого снижения качества жизни и развития осложнений. Установлено, что в развитых странах приверженность к терапии хронических заболеваний находится на уровне 50%, а в развивающихся странах данный показатель еще ниже [6]. В Соединенных Штатах Америки от 33 до 66% госпитализаций пациентов, принимающих лекарственные препараты, связано с низкой приверженностью к лечению, что наносит ущерб системе здравоохранения в размере 100 млн долларов ежегодно [7]. Повышение приверженности к терапии является более эффективной мерой, чем создание новых лекарственных средств или модернизация режимов дозирования уже имеющихся [8].

Изучение приверженности к стартовому и поддерживающему лечению, эффективности различных вариантов поддерживающей терапии, выявление факторов, оказывающих влияние на приверженность к лечению у пациентов с ГЭРБ, несомненно, должно иметь положительные эффекты, в том числе фармакоэкономические, поскольку поможет избежать как прямых, так и косвенных затрат на лечение заболевания и его осложнений. В ряде работ было продемонстрировано, что применение образовательных программ в клинике внутренних болезней является результативной и перспективной мерой повышения мотивации на лечение [9].

В настоящей статье описывается исследование, посвященное изучению приверженности к инициальной и поддерживающей терапии *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) у пациентов с ГЭРБ. В процессе проспективного наблюдения выявляются факторы, ответственные за приверженность к лечению, оценивается эффективность образовательной программы.

## Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 84 пациента с ГЭРБ: 50 (59,5%) мужчин и 34 (40,5%) женщины в возрасте от 18 до 74 лет (средний  $47 \pm 18$  года). По результатам эзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования

слизистой оболочки у 32 (38,1%) больных диагностировалась *неэрозивная рефлюксная болезнь* (НЭРБ), у 52 (61,9%) – *рефлюксный эзофагит* (РЭ), в том числе у 33 (39,3%) – А степени, у 16 (19,05%) – В степени, у 2 (2,4%) – С степени и у 1 (1,2%) – D степени по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

Общий срок наблюдения за пациентами составлял 12 месяцев, на протяжении которых больные совершали пять визитов в исследовательский центр: инициальный, через 1½, 3, 6 и 12 месяцев.

На первом визите путем рандомизации 1:1 определялись участники образовательной программы, посвященной вопросам этиологии, патогенеза, клинического течения и лечения ГЭРБ (20 слайдов). Особое внимание уделялось возможным осложнениям ГЭРБ и необходимости четкого выполнения врачебных рекомендаций. Образовательная программа применялась в диалоговом режиме: больные активно задавали интересующие их вопросы, обсуждали различные варианты лечения, особенности диетического питания. В среднем на интерактивное взаимодействие с пациентом в рамках образовательной программы уходило от 25 до 30 минут. Затем пациентам выдавались ИПП для проведения курса инициальной кислотосупрессивной терапии (омепразол 20 мг 2 раза в сутки в течение 45 дней).

Второй визит проходил по окончании 45-дневного курса инициальной терапии. На этапе завершения второго визита больных рандомизировали при помощи таблицы случайных чисел в соотношении 1:1:1 в три группы, получающие: 1) постоянную поддерживающую терапию, 2) терапию «по требованию» и 3) курсовую поддерживающую терапию. Поддерживающая терапия осуществлялась в течение 10,5 месяца. Под курсовой поддерживающей терапией подразумевался 2,5-месячный перерыв в приеме ИПП после завершения инициальной полторамесячной кислотосупрессивной терапии, а затем прием омепразола курсами по 1 месяцу в дозе 20 мг один раз в сутки с перерывами на 2,5 месяца между ними. Прием омепразола по 20 мг один раз в 2 суток обозначался как постоянная поддерживающая терапия. Использование омепразола в дозе 20 мг в течение 5 дней в случае возникновения изжоги и/или регургитации считалось терапией в режиме «по требованию». На третьем, четвертом и пятом визитах, проходивших соответственно через 3, 6 и 12 месяцев после начала исследования, регистрировались клинические данные, свидетельствующие об обострении ГЭРБ, определялась приверженность больных лечению.

Всем пациентам на каждом из пяти визитов проводилось динамическое экспериментально-психологическое тестирование опросниками Спилбергера–Ханина, Бека, SF-36, *сокращен-*

ным многофакторным опросником личности (СМОЛ).

Приверженность к лечению оценивалась на основании длительности участия в исследовании, кроме того больные самостоятельно оценивали ее на 2, 3, 4 и 5-м визитах путем применения опросника Мориски–Грина и 5-балльной аналоговой шкалы по определению приверженности приему препарата и изменению образа жизни.

Полученные данные статистически обрабатывались в программе Statistica 6.0. Подтверждение нормальности распределения признака осуществлялось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Если гипотеза о нормальности распределения показателей отвергалась, для анализа использовались непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона для парных показателей, критерий корреляции Спирмена). В случае подтверждения гипотезы о нормальном распределении данных применялись методы параметрической статистики ( $t$ -критерий Стьюдента,  $t$ -критерий Стьюдента для парных показателей, критерий корреляции Пирсона). Для выявления статистических отличий между тремя группами пациентов, получавших различные варианты поддерживающей терапии, использовался однофакторный дисперсионный анализ с фиксированными эффектами. Логистический регрессионный анализ применялся для выявления предикторов высокой приверженности лечению.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

## Результаты исследования

Из 84 участников исследования 15 (17,9%) не явились на второй визит, проходивший по окончании 45-дневной инициальной кислотосупрессивной терапии. Логистический регрессионный анализ не выявил факторов, ответственных за ранний низкий комплайнс.

Все пять визитов на протяжении 12 месяцев посетили 32 (38%) пациента. Эти лица достоверно отличались от выбывших из исследования на различных этапах: они имели большее количество хронических заболеваний ( $p < 0,01$ ), принимали большее количество лекарственных препаратов на постоянной основе ( $p < 0,01$ ), получали меньшее число баллов по шкале паранойяльности опросника СМОЛ ( $p < 0,05$ ). Путем проведения логистического регрессионного анализа были выявлены факторы, влияющие на долгосрочную приверженность: количество хронических заболеваний (ОШ=1,64;  $p=0,0033$ ), количество получаемых лекарственных препаратов (ОШ=1,63;  $p=0,0158$ ), количество баллов по шкале паранойяльности опросника СМОЛ (ОШ=0,95;  $p=0,042$ ).

Пациенты, находившиеся на различных схемах противорецидивного лечения, отличались по



Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Design of the study

динамике симптоматики, количеству обострений и приверженности рекомендациям.

Целостная картина изменения клинических, психометрических показателей была возможна лишь для 32 больных, завершивших все визиты в рамках исследования: 12 в группе постоянной поддерживающей терапии, 6 в группе терапии «по требованию» и 14 в группе курсовой терапии.

Длительность участия в исследовании пациентов, получавших различные варианты поддерживающей терапии, варьировала (рис. 2). Так, пациенты, рандомизированные в группу поддерживающей терапии в режиме «по требованию», достоверно раньше отказывались от участия в исследовании, участвовали в нем  $5,4 \pm 4,4$  месяца; у получавших постоянную терапию этот срок составлял  $8,6 \pm 4,7$  месяца, у получающих поддерживавшее лечение в курсовом режиме —  $8,5 \pm 4,8$  месяца ( $p < 0,05$ ). В группе получавших поддерживающую терапию в режиме «по требованию» было достоверно меньше лиц, завершивших 12-месячное исследование, по сравнению с получавшими курсовую и постоянную поддерживающую терапию — соответственно 6 (27%), 12 (54%) и 12 (63%) ( $p=0,05$ ).

Количество обострений у больных, находящихся на постоянной поддерживающей терапии, было достоверно меньше, чем в группах кур-



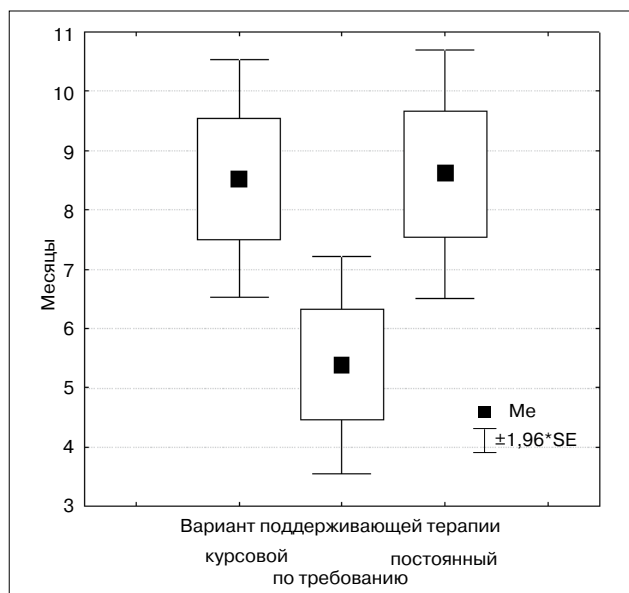


Рис. 2. Длительность участия пациентов в исследовании в зависимости от варианта поддерживающей терапии

Fig. 2. Duration of participation of patients in the study depending on variant of maintenance therapy

совой поддерживающей терапии и терапии «on demand» — соответственно 3 (25%), 9 (64%) и 5 (83%),  $p < 0,05$ .

Достоверных отличий по времени участия в исследовании пациентов с НЭРБ и РЭ, влиянию образовательной программы на длительность участия в протоколе обнаружить не удалось, однако у участников программы отмечалась значимо меньшая частота и тяжесть изжоги на момент окончания инициального курса кислотосупрессивной терапии.

### Обсуждение результатов исследования

По итогам проведенного исследования можно сделать вывод о низкой приверженности к лечению у пациентов с ГЭРБ, не отличающейся от таковой при НЭРБ и РЭ: лишь 32 (38%) больных посетили все 5 визитов в рамках протокола. Схожие данные были получены и в зарубежных исследованиях [10].

Предикторами высокой приверженности к назначенной терапии является наличие хронической патологии и прием лекарственных средств по поводу других заболеваний на постоянной основе, минимальная выраженность аффективно-ригидных черт личности.

Ряд авторов демонстрировал связь между приверженностью к лечению и количеством принимаемых препаратов — так, полипрагмазия значимо снижает приверженность к лечению [11]. Результаты, полученные в исследовании, по всей

видимости, обуславливаются тем, что большая часть участников протокола принимала от 1 до 3 лекарственных средств ежедневно и лишь 2 пациента принимали больше 5 наименований препаратов на постоянной основе. Возможно, пациенты, имеющие хронические заболевания и уже принимающие прописанные лекарственные средства на постоянной основе, имеют адекватную внутреннюю картину болезни и гармоничный тип реагирования на заболевания, что предполагает высокую приверженность назначаемому им новому терапевтическому воздействию. Очевидно, данное правило действует при приеме больным до 5 наименований препаратов, назначение же одновременно большего их количества способно негативно сказаться на приверженности к лечению.

В проведенной работе изучалась приверженность к трем вариантам поддерживающей терапии. Наименее эффективной поддерживающей стратегией у пациентов с ГЭРБ оказалась терапия в режиме «по требованию». Данный вариант лечения не смог адекватно предотвратить обострений заболевания, кроме того, больные, получавшие поддерживающую терапию в режиме «on demand», достоверно раньше отказывались от участия в исследовании по сравнению с находящимися на курсовой и постоянной поддерживающей терапии, что свидетельствует о низкой приверженности к данному варианту терапии у российских пациентов. Полученные данные отличаются от результатов зарубежных исследований, в которых была продемонстрирована высокая приверженность именно к терапии в режиме «по требованию» [12].

Столь значимое отличие в приверженности к поддерживающей терапии может быть объяснено тем, что российские пациенты более склонны следовать четким врачебным рекомендациям и не привыкли к гибкому, самостоятельно определяемому режиму лечения.

Досрочное прекращение участия в исследовании может быть также обусловлено отсутствием адекватного контроля проявлений рефлюксной болезни на фоне приема ИПП в режиме «по требованию» и возникновением недоверия у пациента по отношению к лечащему доктору, назначившему неэффективный вариант лечения.

Несмотря на одинаковую приверженность к постоянной и курсовой поддерживающей терапии, эффективность данных режимов нельзя признать идентичной. Достоверно большее количество обострений, потребовавших проведения дополнительного курса кислотосупрессивной терапии, на фоне курсового лечения по сравнению с постоянной поддерживающей терапией делает последнюю наиболее подходящей для пациентов с ГЭРБ.

В ходе проведения статистического анализа выяснилось, что у участников образовательной программы отмечалась достоверно меньшая частота

та и тяжесть изжоги на момент окончания инициального курса кислотосупрессивной терапии. Влияния образовательной интерактивной методики на другие данные обнаружить не удалось.

Вышеописанные факты свидетельствуют о недостаточной и кратковременной эффективности однократно проведенной образовательной программы у пациентов с рефлюксной болезнью. Вероятно, образовательная программа кратковременно воздействует на эмоциональные и поведенческие реакции, связанные с заболеванием, что увеличивает приверженность к приему медикаментов и рекомендациям по изменению образа жизни и положительно влияет на динамику симптоматики ГЭРБ.

Кратковременность положительного влияния однократно проведенных образовательных мероприятий у пациентов с рефлюксной болезнью может определяться быстрым купированием симптомов заболевания на фоне инициального курса терапии ИПП, когда через 1–2 недели лечения пациент не проявляет беспокоящих его жалоб и отмечает значимое повышение качества жизни

и, следовательно, теряет одну из мотивационных составляющих, влияющих на следование врачебным рекомендациям по контролю за заболеванием.

## Заключение

В ряде исследований продемонстрирована недостаточная эффективность однократно проведенной образовательной программы и большее ее значение при периодическом повторении [13, 14]. Кратковременная эффективность образовательной программы у пациентов с ГЭРБ требует изучения других подходов к вторичной немедикаментозной профилактике, например, повторяющейся образовательной интерактивной методики. Возможно, эффективным будет проведение повторной образовательной программы на этапе окончания инициального курса кислотосупрессивной терапии, когда у пациента исчезли беспокоившие его жалобы и он не особенно настроен продолжать лечение. Однако данная гипотеза нуждается в подтверждении.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. *Tytgat G.N., McColl K., Tack J., et al.* New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(3):249-56.
2. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al.* Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1900-20.
3. *Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др.* Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги. *Эксперим клин гастроэнтерол* 2009; 6:4-12. [*Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al.* Multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia (MEGRE)»: the first results. *Eksperim klin gastroenterol* 2009; 6:4-12].
4. *Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2007; 54(5):710-17.
5. *Kulig M., Leodolter A., Vieth M., et al.* Quality of life in relation to symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease – an analysis based on the. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(8):767-76.
6. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Электронный ресурс]. World Health Organisation 2003. URL: <http://www.who.com/int2> (Дата обращения: 18.08.2013).
7. *McDonnell P.J., Jacobs M.R.* Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36(9):1331-6.
8. *Haynes R.B., McDonald H., Garg A.X., et al.* Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev.* - Ontario: McMaster University Medical Centre, 2008.- 345 p.
9. *Dukat A, Balazovjeh I.* A 5-year follow-up of preventive approach to patients with essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1996; 10:131-3.
10. *Van Soest E.M., Siersema P.D., Dieleman J.P., et al.* Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2):377-85.
11. *Claxton A.J., Cramer J., Pierce C.A.* Systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8):1296-310.
12. *Tsai H.H., Chapman R., Shepherd A., et al.* Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopynegative gastroesophageal reflux patients: the COMMAND Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(6):657-65.
13. *Steven I.D., Wing L.* Control and cardiovascular risk factors of hypertension. An assessment of a sample of patients. *Aus Fam Physician* 1999; 28:45-8.
14. *Williams M.V., Baker D.W., Parker R.M., et al.* Relationship of functional Health literacy to patients' knowledge of their chronic disease. A study of patients with hypertension and diabetes. *Arch Intern Med* 1998; 158:166-72.