

ЛІКУВАННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

Журавльова Л.В., Боброннікова Л.Р., Лахно О.В.

Харківський національний медичний університет

Основними цілями в лікуванні ГЕРХ є: швидке і повне купірування клінічної симптоматики захворювання; загоєння ерозій і виразок слизової оболонки стравоходу; профілактика рецидивів; запобігання чи усунення ускладнень; підвищення якості життя пацієнтів.

Зазначені завдання досягаються за допомогою зміни способу життя, режиму і характеру харчування, раціональної лікарської терапії і в ряді випадків антирефлюксного хірургічного лікування [1].

Зміна способу життя (lifestyle modification) повністю зберігає свою значимість в лікуванні хворих ГЕРХ і нерідко дозволяє усунути значущі фактори ризику захворювання. Традиційно рекомендується ряд заходів, спрямованих на усунення агентів, що несприятливо впливають на моторику стравоходу або підвищують внутрішньочеревний тиск: відмова від паління; зниження маси тіла при наявності надлишкової ваги; сон з піднятим за допомогою підставок на 15-20 см головним кінцем ліжка; відмова від носіння тісного одягу, надмірного навантаження на м'язи черевного преса; обмеження прийому лікарських препаратів, що знижують тонус НПС; усунення явищ хронічного запору [2].

Дієтичні рекомендації хворим ГЕРХ базуються на необхідності частого, дробового харчування з використанням харчових продуктів, що не мають властивості стимулювати шлункову секрецію, а також зменшувати тонус стравохідних сфінктерів. До числа таких продуктів відносяться шоколад, приправи, міцний чай, кава, а також ряд фруктів і овочів (цитрусові, ананаси, томати, огірки). Необхідно виключити жирну їжу (уповільнює час спорожнення шлунка і збільшує час закислення стравоходу).

У 2008 р. відбулося міжнародне зібрання експертів-гастроентерологів по ГЕРХ в Гштаде (Швейцарія), у процесі якого обговорювалися питання тактики ведення та лікування пацієнтів з ГЕРХ. Відповідно до досягнутого консенсусу, початкова терапія ГЕРХ повинна більше орієнтуватися на симптоматичний підхід, ніж на патогенетичний. При цьому якщо симптоми зменшуються при призначенні антисекреторної терапії, то доводиться роль кислотного рефлюксу, якщо ж відсутній ефект лікування антисекреторними засобами, то це підтверджує участь інших факторів в патогенезі ГЕРХ. Також експерти прийшли до висновку, що якщо розвиток симптомів ГЕРХ залежить не тільки від секреції соляної кислоти, то інгібітори протонної помпи (ІПП) не повинні бути єдиними препаратами для лікування ГЕРБ. Антациди можуть бути додатковою групою засобів, що використовуються для лікування пацієнтів з симптомами рефлюксу на етапі первинної ланки або пацієнтів з довготривалими симптомами ГЕРХ, недостатньо контрольованими антисекреторними засобами [3].

В якості альтернативних розглядаються дві стратегії медикаментозного лікування. Перша з них, «поетапно зростаюча», передбачає на початковому етапі лікування зміни способу життя і дотримання дієти, а також застосування антацидів або альгінатів для купірування симптомів. При неефективності призначаються інгібітори протонної помпи (ІПП). Друга стратегія, «поетапно знижуюча», при якій спочатку лікування проводиться ІПП, а після досягнення клінічного і ендоскопічного ефекту переходять на прийом підтримуючих доз ІПП або терапію за вимогою [3]. Цей підхід базується на результатах метааналізу робіт, присвячених порівняльній оцінці ефективності блокаторів шлункової секреції, в яких було показано, що частота загоєння ерозій слизової оболонки стравоходу протягом 12 тижнів лікування при застосуванні ІПП перевищує 80%, а при використанні блокаторів H₂-рецепторів гістаміну не досягає 50%. Таким чином, «поетапно-знижуюча» стратегія має істотну перевагу у хворих з ГЕРХ [4].

Медикаментозне лікування включає такі групи лікарських засобів: алгінати; антациди; прокінетики; антисекреторні препарати.

Антациди і алгірати необхідно застосовувати часто, в залежності від вираженості симптомів.

Підвищуючи інтрагастральне рН (або володіючи кислото-нейтралізуючою дією), препарати цієї групи попереджають вплив соляної кислоти і пепсину на слизову оболонку стравоходу, мають адсорбуючу дію відносно компонентів жовчі, мають цитопротективні властивості [5].

Алгірати - гевіскон, топалкан і антациди - маалокс, фосфалюгель, алмагель та ін У результаті досліджень по розробці нових методів лікування хворих на ГЕРХ була запропонована ідея використання препаратів з морських водоростей. Ці рослини були першою формою життя, що залишила викопний відбиток в скельних породах. Чудодійна сила морських водоростей відома з давніх часів: в Стародавньому Китаї їх застосовували для лікування наривів і злоякісних пухлин, а в Індії - як ефективний засіб в боротьбі з деякими захворюваннями залоз внутрішньої секреції. Згадка про цілющі властивості морських водоростей можна знайти і в записах великого російського дослідника С.П. Крашенинникова, зроблених ним після експедиції на Камчатку у XVIII ст.: «Ону траву курили мочать в холодній воді і п'ють від великого різну». На початку XIX в. Стенфорд відкрив у складі деяких морських рослин альгінову кислоту. Так, її зміст в бурих водоростях сімейства ламінарія коливається від 15 до 30%.

Солі альгінової кислоти (натрієва, калієва, магнієва, кальцієва) мають унікальні імуностимулюючі та чудові протирадіаційні властивості. Вже давно експериментально і клінічно встановлено, що за допомогою алгінатів є можливість зупинити місцеві кровотечі і стимулювати загоєння виразкових уражень слизової оболонки шлунка і кишечника. В основі механізму цих процесів лежить реакція нейтралізації алгінатом натрію соляної кислоти шлункового соку. При цьому утворюється у вигляді в'язкого гелю альгінова кислота і обволікає слизову оболонку шлунка, захищаючи її від подальшого впливу соляної кислоти і пепсину, що позитивно впливає на зупинку кровотеч. Таким чином, алгірати діють не тільки «механічно», але і беруть участь в процесі травлення,

нейтралізуючи соляну кислоту. Сама альгінова кислота в процесі травлення розбухає, надаючи ніжну обволікаючу дію на стінки ШКТ, сприяючи в той же час значному ослабленню патологічних рефлексів, в тому числі і больових. Обволікаюча дія альгінової кислоти сприяє затриманню всмоктування води в кишечнику, що призводить до нормалізації випорожнення [6].

Всі антацидні засоби поділяються на дві основні групи: ті, що всмоктуються, і ті, що не всмоктуються.

До антацидів, що всмоктуються, легко розчинні в шлунковому соку, відносяться: натрію гідрокарбонат (сода), магнію оксид (палена магнезія), магнію карбонат, кальцію карбонат (крейда осаджена). Відмінними їх властивостями є дуже швидкий знеболюючий ефект і купірування печії за рахунок великої кіслотозв'язуючої здібності. Разом з тим зазначені засоби, що залужують, мають коротку дію (від 5 до 30 хвилин), а при їх застосуванні можливий розвиток феномена «кислотного рикошету», що проявляється підвищенням продукції соляної кислоти в шлунку після закінчення дії препарату. Даний ефект особливо характерний для антацидів, що містять іони кальцію і натрію.

Подовження дії антацидного ефекту можливе при одночасному застосуванні антацидів і холінолітиків або при їх прийомі після їжі. Характерно, що подовження антацидного ефекту спостерігається при збільшенні часу шлункової евакуації. І навпаки, швидка евакуація прийнятих антацидів з шлунку значно скорочує час їх нейтралізуючої дії. Крім перерахованих негативних властивостей антацидів, що всмоктуються, їх тривале, систематичне застосування може викликати алкалоз або молочнокислий синдром [7].

Антациди, що не всмоктуються, представлені як монокомпонентні препаратами: алюмінію фосфат (Фосфалюгель), так і комбінованими ЛЗ: алюмінієво-магнієві антациди (маалокс), алюмінієво-магнієві з додаванням симетикону і порошку коренів солодки голої (Релцер).

В даний час найбільш широко поширені комбіновані антациди, що не

всмоктуються, які містять у певних співвідношеннях сполуки алюмінію та магнію. Дані препарати найбільш відповідають сучасним вимогам, що пред'являються до антацидних препаратів. А оптимальне співвідношення гідроксиду алюмінію і магнію мінімізує ризик розвитку можливих несприятливих побічних ефектів, пов'язаних з впливом компонентів антацидів на моторику ШКТ і електролітний обмін.

Ефективність антацидів, що не всмоктуються, в першу чергу ґрунтується на їх здатності нейтралізувати соляну кислоту. Одним з важливих властивостей антацидів, що не всмоктуються, є їх буферна ємність, яка дозволяє здійснювати нейтралізацію соляної кислоти в шлунку до рівня рН 3,0-3,5. Даний рівень кислотності не порушує процесів травлення, знезараження їжі і зберігає стимулюючий вплив на виділення бікарбонатів підшлунковою залозою.

Антациди з металевими «вставками». Високою кислотонейтралізуючою здатністю і швидким ефектом володіють антациди, що містять гідроксид магнію. Гідроксид магнію має і антипептичну активність, пригнічуючи вивільнення пепсину. Крім того, даний компонент потенціює цитопротекторні властивості гідроксиду алюмінію, підвищує резистентність слизової оболонки і підсилює процес слизоутворення [8].

В цілому, антациди, що не всмоктуються, особливо що містять у своєму складі алюміній і магній, володіють тривалою (до 3 годин) дією і здатністю ефективно адсорбувати не тільки соляну кислоту, утворюючи з нею буферні з'єднання, але і пепсин, жовчні кислоти, лізолецитин і цитотоксини.

Гідроксид алюмінію забезпечує цитопротективну дію за рахунок посилення синтезу простагландинів і сприяє формуванню захисної плівки на місці дефектів слизової оболонки. Він збільшує регенераторний потенціал клітин, що беруть участь у реституції дефектів слизової оболонки (виразки, ерозії), за рахунок феномена фіксації сорбуючими компонентами антациду факторів росту [9].

Крім перерахованих властивостей сполуки алюмінію помірно знижують

перистальтичну активність і підвищують тонус нижнього стравохідного сфінктера, перешкоджаючи виникненню гастроєзофагеального рефлюксу.

Відомо, що в ушкодженій вальній дії на слизову оболонку стравоходу соляна кислота і компоненти жовчі конкурують за право вважатися більш агресивним агентом. Слід зазначити, що комбіновані антацидні засоби, що не всмоктуються, що містять алюміній і магній, володіють дуже високою, на рівні 59-96%, адсорбуючою здатністю по відношенню до жовчних кислот і лізолецитину, що дуже важливо у хворих на ГЕРХ, асоційованої з дуоденогастроєзофагеальним рефлюксом. Причому, якщо гідроксид алюмінію переважно сорбує пепсин і компоненти жовчі, то гідроксид магнію перешкоджає їх вивільненню.

Істотна перевага антацидів - швидкість їх дії, тому ці препарати слід розглядати як засіб невідкладної допомоги, насамперед в усуненні або зниженні інтенсивності печії, у меншій мірі в усуненні болю за грудиною або в епігастральній ділянці. Недолік антацидів - короткочасність їх дії (1,5-2,5 години) і складність застосування (4-5 разів на день через годину після їжі або за 30 хвилин до їжі). Використання лише одних антацидних препаратів дає лише короткочасний суб'єктивний ефект, і захворювання продовжує прогресувати [10].

Основою медикаментозної терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби є проведення кислотосупресивної терапії, в якій безсумнівними лідерами є препарати з групи інгібіторів протонної помпи (ІПП). Завдяки використанню ІПП значно підвищилась ефективність кислотосупресивної терапії. Саме за допомогою ІПП вдається створити в шлунку $\text{pH} > 4$ протягом не менше 22 год / добу, що сприяє загоєнню ерозій в стравоході в 80-90% випадків [11].

Відомо, що секреція соляної кислоти парієтальними клітинами обумовлена трансмембранним перенесенням протонів, який опосередковується протонним насосом - $\text{H}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$. ІПП викликають необоротне інгібування $\text{H}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$, тому ефективність препаратів цього класу залежить від кількості активованих протонних помп і швидкості їх відновлення. Крім того, вона визначається площею під кривою залежності концентрації ІПП в крові від часу

(AUC), що залежить від дози та біодоступності використовуваного препарату. Так як синтез H^+ + K^+ -АТФази являє собою тривалий процес (оновлення половини молекул відбувається за 30-50 год), продукція соляної кислоти при застосуванні ІПП пригнічується досить довго [12].

Всі ІПП є заміщеними похідними бензimidазолу, які відрізняються радикалами в піримідинових та бензimidазолових кільцях. Препарати ІПП захищені кислотостійкою оболонкою, вони всмоктуються в лужному середовищі тонкої кишки, з кровотоком проходять через печінку і вибірково накопичуються в зонах з низьким значенням рН - в секреторних каналцях парієтальних клітин. Тут відбувається перетворення молекули ІПП в хімічно активну форму (сульфенамід), яка утворює ковалентний зв'язок з SH-групи цистеїну H^+ + K^+ -АТФази і необоротно блокує її роботу [13]. Відновлення кислотопродукції відбувається після вбудовування в мембрану секреторних каналців нових протонних pomp, вільних від зв'язку з активним ІПП, тому тривалість антисекреторного ефекту визначається швидкістю оновлення протонних pomp. Таким чином, всі ІПП мають однаковий механізм дії, що забезпечує схожість їх клінічних ефектів, при цьому кожен ІПП має особливості фармакокінетики, яка визначає їх індивідуальні властивості [14].

H_2 -гістаміноблокатори: пригнічують продукцію соляної кислоти, як базальну, так і стимульовану гістаміном, гастрином, ацетилхоліном. У пацієнтів з ГЕРХ, якщо «нічний прорив кислотності» підтверджено даними добового рН-моніторингу - показано додаткове застосування H_2 -гістаміноблокаторів в стандартній дозі [15].

Перевага віддається призначенню препарату другого покоління ранітидину (зантак, ранисан) по 150 мг 2 рази на день, препарату третього покоління фамотидину (квamatел, ульфамід, гастросідін) по 20-40 мг 2 рази на день, рідше поки використовується препарат третього покоління блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну нізатідин по 150 мг 2 рази на день. При проведенні ними 8-тижневого лікувального курсу у 65-75% хворих відбувається загоєння дефектів слизової

стравоходу [16].

Комбіновані препарати: Гастромакс = (Фамотидин 10 мг + кальцію карбонат 800 мг + Магнію гідроксид 165 мг).

Неутракен = (Фамотидин 20 мг + кальцію карбонат 800 мг + Магальдрат 400 мг).

Небажані побічні ефекти (головний біль, диспепсія, аритмія) у цих препаратів рідкісні.

Згідно з положеннями Маастрихтського консенсусу (2005, 2010) пацієнтам з ГЕРХ, інфікованим *Нр*, особливо при призначенні тривалої терапії (ерозивна форма) інгібіторами протонної помпи необхідно проведення ерадикації за рекомендованими схемами [17].

Прокінетики - препарати, що мають антирефлюксні дію. Їх призначення диктується необхідністю усунення моторно-тонічних порушень запираючого механізму кардії, що лежать в основі ГЕР. Використовуються антагоністи допамінових і серотонінових рецепторів - метоклопрамід (церукал, реглан) 10 мг на прийом за 20-30 хв до прийому їжі тричі на день [18]. Побічні ефекти: головний біль, безсоння, слабкість, занепокоєння, депресії, а також появи екстрапірамідних розладів (гіперкінези, м'язовий гіпертонус, спазм мускулатури обличчя) та ендокринних порушень (гіперпролактинемія, галакторея, гінекомастія і порушення менструального циклу); антагоністи периферичних дофамінових рецепторів - препарат домперидон (мотіліум) в дозі 10 мг на прийом за 20-30 хв до прийому їжі тричі на день. Практично позбавлений центральних побічних ефектів, препарат з комбінованим механізмом дії - антагоніст дофамінових рецепторів і блокатор ацетилхолінестерази ітоприда гідрохлорид (ганатон). Призначається по 50 мг 3 рази на добу до їди [19].

Перспективно застосування агоністів рецепторів типу В гамма-амінобутірілової кислоти (ГАВАВ). Останні виявлені на різних рівнях реалізації ваго-вагального рефлексу, що формує транзиторні розслаблення НПС-препарат

баклофен [20].

При рефлюкс-езофагіті III-IV ступеня потрібно призначення цитопротекторів. У їх числі синтетичний аналог простагландину E2 мізопротол (сайтотек, цитотек), який крім пригнічення кислотної і протеолітичної активності шлункового соку підвищує вироблення слизу, бікарбонатів і поліпшує процеси мікроциркуляції у СО шлунка та стравоходу. Препарат призначається по 0,2 мг 4 рази на день [21].

Таким чином, в даний час ІВП визнані найбільш ефективними препаратами в лікуванні ГЕРХ, які повинні призначатися практично у всіх випадках. Стандартні схеми лікування пацієнтів з ГЕРХ у відповідності з рекомендаціями РГГА і зарубіжних консенсусів повинні завжди включати ІПП, при цьому їх комбінація з прокінетиками останнього покоління (ітопріда гідрохлорид) і препаратами ад'ювантної терапії (антациди) є більш бажана у порівнянні з монотерапією антисекреторними засобами. ІПП повинні застосовуватися (основний курс лікування) в стандартній дозі один раз на добу не менше 8 тижнів. При лікуванні НЕРБ можливе зменшення дози ІПП [22]. У випадку недостатньої ефективності терапії, особливо при наявності езофагіту ступенів С або D, можна призначити ІПП у стандартній дозі два рази на добу. Якщо хворий відповідає на терапію, то рекомендується поступово зменшувати дозу використовуваних препаратів з переведенням на підтримуючу терапію. При виникненні рецидиву захворювання триває підтримуюче лікування ІПП в мінімально ефективній дозі [23]. Курс підтримуючого лікування ГЕРХ становить, відповідно до рекомендацій РГГА, 16-24 тижні. У деяких випадках підтримуюче лікування проводять до 52 тижнів і більше, аж до постійного лікування [24].

Основні причини безуспішного лікування (резистентність до терапії). У 10-30% пацієнтів симптоми ГЕРХ можуть частково або повністю зберігатися. Більш того, у них можуть з'явитися нові симптоми і відзначатися негативна динаміка загоєння пошкоджень слизової оболонки при рефлюкс-езофагіті. Таких пацієнтів з ерозивною або неерозивною формами ГЕРХ називають "не

відповідаючи на терапію ІПП" (PPI non-responders), тобто рефрактерними до проведеної терапії. Тому в кожному конкретному випадку необхідно з'ясувати причину рефрактерності крок за кроком [25].

Можливі причини:

- · Неадекватна діагностика
- · Неадекватне пригнічення секреції кислоти

(Схема із дворазовим прийомом ІПП (Омес 20 мг за півгодини до сніданку і за півгодини до вечері) забезпечує найкращий контроль кислотності в шлунку і, отже, зменшення контакту слизової оболонки стравоходу з кислим вмістом)

медикаментозні-обумовлений езофагіт

гіперсекреторний стан (синдром Золлінгера-Еллісона)

Порушення евакуації вмісту шлунка

Незадовільна комплаєнтність хворого

Показання до хірургічного лікування:

- · Стійка рефрактерність до медикаментозного лікування
- · Діафрагмальна грижа з великим об'ємом рефлюктата
- · Ускладнення ГЕРБ (повторні кровотечі, пептичні стриктури стравоходу, стравохід Барретта, рак стравоходу, повторні аспіраційні пневмонії) [26].

Хірургічні та ендоскопічні антireфлюксні операції

- · Фундоплікація
- · Гастроплікація

- Введення в НПС спеціального полімеру (Ентерікс)
- Установка спеціального запирального пристрої (gate-keeper)

При гістологічно підтвердженій дисплазії епітелію високого ступеня у пацієнтів із стравоходом Барретта в якості альтернативи запропоновані езофагектомія, ендоскопічна абляція, ендоскопічна резекція, ендоскопічна аргон-плазмова коагуляція слизової [22].

Таким чином, сьогодні в терапії ГЕРХ існує досить чітка програма дій по медикаментозному лікуванню хворих ГЕРХ, де базисною ланкою є ефективна кислотна супресія за допомогою інгібіторів протонної помпи, а необхідним доповненням, що підвищує ефективність терапії, є сучасні прокінетики і антацидні засоби.

Список літератури:

1. Самсонов А.А. Современная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Самсонов // Медицинский вестник. – 2012, № 9 (586).
2. Томаш О.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: традиционный взгляд и новые подходы к лечению / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №3. – С. 98–106.
3. Діагностика та лікування захворювань травного каналу з позицій доказової медицини / під редакцією член-кореспондента АМНУ, д.м.н., професора Ю.О.Філіппова // Т.В. Майкова, Л.М. Мосійчук, Т.Й. Бойко, М.Ю.Зак, О.П. Петішко. – Дніпропетровськ. – 2008. – 187 с.
4. Вялов С.С., Чорбинская С.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика лечение и профилактика/ С.С. Вялов, С.А. Чорбинская// Методические рекомендации № 338-12/23. – М.: Изд-во РУДН, 2011. – 21с.
5. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. – М., 2010. – 20 с.

7. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ et al. WITHDRAWN: Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD002096.
8. Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С. Альгинатный тест как критерий диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ Д.С. Бордин, А.А. Машарова, Т.С. Кожурина// *Consilium medicum* (гастроэнтерология). – 2011. – № 1. – С. 5–9.
9. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* – 2010. – № 5. – С. 113–118.
10. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hun RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010. - № 105. – P. 1007–13.
11. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 14–21.
12. Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Лисовская Т.В. и др. Сравнительная эффективность омепразола и рабепразола в терапии ГЭРБ в реальной клинической практике // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
13. Gasiorowska A., Fass R. The proton pump inhibitor (PPI) test in GERD: does it still have a role? // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2008 – Vol. 42, N 8. – 867–874.
14. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Тер. Архив.* 2011; 1: 45–50.
15. Белялов Ф.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь /Ф.И. Белялов. – учеб.пособие. – Иркутск, 2009.– 24 с.
16. Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д.С. Бордин // *Consilium Medicum.*– 2010.–Т 12, №8.
17. Васильев Ю.В. Лекарственная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.В. Васильев // *Лечащий врач.* – 2008. – №2. – С. 92–94.

18. Gastroduodenal Disorders / J. Tack, NJ Talley // *Am J Gastroenterol.* – 2010, № 105, - P. 757–63.
19. Звягинцева Т.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // *Ліки України.* – 2010, №5 (141). – с 20–25, №139/2010 – с 20–26.
20. Рапопорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пособие для врачей / С.И. Рапопорт – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. – 12 с.
21. Степанов Ю.М. ГЭРБ и хеликобактерная инфекция / Ю.М. Степанов, Ю.М. Шендрик, Арби Мохамед // *Сучасна гастроентерологія.* – 2010. – №1. – С. 62–70.
22. Успенский Ю.П. Патогенетические основы дифференцированной тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко // *Сучасна гастроентерологія.* – 2010. – №1. – С. 92–101.
23. Чернобровий В.М. Сучасний підхід до антирефлюксної фармакотерапії гастроэзофагеальної рефлексної хвороби / В.М. Чернобровий, С.В. Заїка, Л.О. Нікітіна // *Сучасна гастроентерологія.* – 2009. – №2. – С. 59–65.
24. Anand G. Gastroesophageal reflux disease and obesity / G. Anand, P.O. Katz // *Rev. Gastroenterol. Disord.* – 2010. – Vol. 8 (4). – P. 233–239.
25. Fass R., Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? / R. Fass, A. Gasiorowska // *Current Gastroenterology.* –2009. – Vol. 10 (3). – P. 252–257.