

Применение фиксированной комбинации гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата в форме для перорального приема для симптоматического лечения неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании

B. PALMIERI, A. MERIGHI¹, D. CORBASCIO², V. ROTTIGNI,
G. FISTETTO³, A. ESPOSITO³

Хирургическое отделение, медицинский факультет, Университет Модены, Модена, Италия

¹ Отделение эндоскопии органов пищеварительного тракта, поликлиника Модены, Модена, Италия

² Центр эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта, больница Павулло, Модена, Италия

³ Медицинский офис «второго мнения», Модена, Италия

Резюме. история вопроса. Ключевым открытием в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) стали ингибиторы протонной помпы (ИПП). Некоторым пациентам с симптомами неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) с частичным или ограниченным ответом на терапию ИПП необходимо назначение дополнительных препаратов для уменьшения выраженности симптоматики заболевания.

ЦЕЛЬ. Целью настоящего исследования являлась оценка эффекта нового медицинского изделия на основе фиксированной комбинации гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата (ГК+ХС), растворенного в биоадгезивном носителе, в форме для перорального приема у взрослых пациентов с симптомами НЭРБ и слабым ответом на терапию ИПП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. 20 пациентов с жалобами на изжогу и/или регургитацию в течение как минимум 3 дней 7-дневного подготовительного периода, при отсутствии эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки, были случайным образом распределены по группам в двойном слепом перекрестном исследовании. Пациенты в течение 14 дней получали четыре ежедневные дозы фиксированной комбинации ГК+ХС в форме для перорального приема или плацебо. Оценку уменьшения выраженности основных симптомов ГЭРБ проводили по окончании каждого периода лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе ГК+ХС была отмечена статистически значимо более выраженная разница в суммарной интенсивности симптомов по сравнению с группой плацебо ($-2,7$ против $0,5$, $p < 0,01$),

как для изжоги ($-1,6$ против $0,5$, $p < 0,03$), так и для регургитации кислого содержимого ($-1,1$ против $0,1$, $p < 0,03$) со значительным улучшением при применении медицинского изделия. В группе ГК+ХС период до наступления эффекта статистически значимо чаще составлял ≤ 30 минут по сравнению с результатами группы плацебо (60% против 30% , $p = 0,05$). Полное купирование симптомов было отмечено у 50% пациентов группы ГК+ХС по сравнению с 10% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,01$ для сравнения между группами).

ВЫВОДЫ. Установлена эффективность фиксированной комбинации ГК+ХС в плане контроля гастроэзофагеального рефлюкса и быстрого начала действия.

Ключевые слова:

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, перекрестный дизайн, изжога, регургитация кислого содержимого, гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), причиной развития которой является заброс кислого содержимого желудка в пищевод, представляет собой наиболее часто встречаемое заболевание желудочно-кишечного тракта в странах Запада, показатель распространенности среди взрослого населения составляет $20-40\%$. ГЭРБ проявляется беспокоящими пациентов изжогой и регургитацией¹⁻⁴. При эндоскопическом

исследовании у 60 % пациентов с типичными симптомами ГЭРБ не выявляют признаков повреждения слизистой оболочки (неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, НЭРБ)⁵. Для пациентов с НЭРБ характерны либо нарушение продукции соляной кислоты в течение 24 часов, либо четкая взаимосвязь с эпизодами кислотного рефлюкса⁶. Недавние исследования показали, что симптоматика также может быть обусловлена некилотным рефлюксом⁷⁻⁹.

Современная тактика лечения пациентов с ГЭРБ основана на подавлении секреции соляной кислоты с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП)¹⁰⁻¹³. При несомненной эффективности ИПП для лечения ГЭРБ более чем в 30 % случаев терапия ИПП не ведет к полному купированию симптомов. Этот показатель даже выше у пациентов с НЭРБ, у которых частота неудачи в лечении на фоне ИПП составляет >40 %¹⁴⁻¹⁵. Несмотря на улучшение показателей приверженности лечению и соблюдение времени приема ИПП (два раза в сутки) возможно сохранение симптомов рефлюкса или развитие новых симптомов, а также проявление ранее скрытых симптомов с развитием эзофагита в качестве финального осложнения. Все вышеперечисленное обуславливает насущную необходимость новых методик лечения НЭРБ, особенно в тех случаях, когда полная регрессия симптомов рассматривается в качестве первичного критерия оценки лечения.

Новое, полностью натуральное медицинское изделие, в основе которого лежит комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата (ГК+ХС) в биоадгезивном носителе, представляет собой современный подход к уменьшению выраженности симптоматики ГЭРБ.

Гиалуроновая кислота, представленная главным образом во внеклеточном матриксе соединительнотканного компонента мягких тканей, участвует в нескольких ключевых процессах, таких как обновление эпителиальных клеток, а также реэпителизация и гидратация слизистой оболочки при заживлении язв¹⁶.

Хондроитин сульфат – это безопасный гликозаминогликан, представляющий собой основной компонент слизистого секрета париетальных клеток желудка. Он ингибирует пепсин-индуцированное повреждение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Применение данного соединения может сопровождаться преимуществами в тех случаях, когда ключевым маркером заболевания является воспалительный процесс¹⁷⁻¹⁸. Биоадгезивный носитель эффективно обеспечивает способность этих натуральных компонентов обволакивать эпителий пищевода в течение как можно более продолжительного времени. Он выполняет функцию буфера с формированием барьера для кислого содержимого желудочного сока, а также пролонгирует воздействие ГК+ХС на слизистую пищевода¹⁹.

Изначально изучаемая комбинация натуральных препаратов была разработана на основании рабочей гипотезы эмпирической галеновой формулы для дополнительного лечения выборочных пациентов с фармакорезистентным гастритом с повышенной кислотностью и щелочным гастритом в медицинском офисе «второго мнения»; фактически коррекция дозы и режима приема действующих компонентов позволяла поддерживать баланс между защитными механизмами и воздействием агрессивных факторов на уровне слизистой пищевода, а также добиться сужения расширенных межклеточных пространств, что снижало проницаемость для H^+ ионов и последующую стимуляцию нервных волокон, ответственных за формирование типичной симптоматики²⁰⁻²¹. На основании достижения клинической эффективности назначенного лечения авторы планировали расширить исследование и включить большее число пациентов с эзофагитом.

Пациенты и методы

Настоящее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое двухфакторное перекрестное исследование было проведено в соответствии с положениями Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком, и Хельсинкской декларацией. Пациенты подписали информированное согласие, предполагающее формальное согласие на самостоятельное применение изучаемого медицинского изделия или соответствующего плацебо в течение периода исследования.

Из 33 пациентов, принявших участие в программе скрининга, лишь 20 человек с симптомами НЭРБ приняли участие в исследовании.

20 пациентов – мужчин и женщин – в возрасте ≥ 18 лет прошли два визита в рамках скрининга (интервал между визитами составлял как минимум 1 неделю). В ходе первого скринингового визита (В1) диагностировали или подтверждали ГЭРБ. Всем пациентам выполняли эндоскопическое исследование²² с целью исключения любых существующих эрозий пищевода и 13С-уреазный дыхательный тест²³ с целью исключения наличия *Helicobacter pylori*. Для расчета требуемой суммы интенсивности степени тяжести симптомов (СИСТС) ≥ 3 регистрировали такие симптомы, как изжога, регургитация кислого содержимого и относительная степень тяжести в течение как минимум 3 дней прошедшей недели, при недостаточном контроле на фоне приема ИПП, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и антацидных средств. Второй скрининговый визит (В2) был запланирован через 7 дней для подтверждения отсутствия клинической динамики

состояния пациента, несмотря на продолжение текущей терапии ГЭРБ. Пациенты, подходящие для участия в исследовании, были рандомизированы в один из двух терапевтических периодов и получали первый исследуемый препарат в течение последующих 14 дней. Пациентам назначали одну ложку сиропа, содержащего гиалуроновую кислоту и хондроитина сульфат или плацебо между приемами пищи каждые 8 часов в течение дня и две ложки препарата на ночь. Пациенты должны были регистрировать в специальной карте ежедневного наблюдения²⁴ число принятых доз, ежедневную интенсивность симптомов, время до начала действия препарата, длительность эффекта, а также прием антацидов при наличии необходимости. Интенсивность изжоги и регургитацию при пробуждении и/или перед сном пациенты оценивали ежедневно с использованием 4-балльной шкалы (0 = отсутствие симптоматики, 1 = легко переносимая пациентом минимальная степень обеспокоенности симптомами, 2 = пациент обеспокоен проявляющейся симптоматикой, но она не влияет на сон или повседневную активность, возможен прием антацидов, 3 = симптомы переносятся с трудом, отмечается негативное влияние на повседневную активность и/или сон, неоднократный прием антацидов).

В ходе третьего визита (В3, по окончании первого 2-недельного периода лечения) пациенты должны были вернуть заполненные карты ежедневного наблюдения; участников расспрашивали о наличии нежелательных явлений (НЯ), возникших в ходе лечения, переносимости лечения и соблюдении предписанного режима терапии.

По истечении «отмывочного» периода продолжительностью не менее 7 дней пациентов приглашали еще раз посетить исследовательский центр для 4-го визита (В4) с целью повторной оценки исходных показателей и получения препаратов для второго терапевтического периода продолжительностью 14 дней. В ходе окончательного визита (В5) завершали сбор данных, начатый на 3-м визите.

В течение всего периода исследования разрешался прием ИПП и антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов в дозе, которую пациенты принимали в течение недели, предшествующей исследованию. Прием антацидов допускался только по необходимости. Прием теofilлина или производных ксантинов (кофе, чай) был ограничен до двух чашек в день. Из исследования были исключены пациенты с жизнеугрожающими сопутствующими заболеваниями.

За основные показатели эффективности были приняты СИСТС по истечении 14-дневного периода лечения, а также суммарная динамика интенсивности симптомов (СДИТ), то есть разницы, полученной посредством вычитания величины СИСТС в каждой вре-

менной точке из исходного показателя. К другим критериям эффективности относились: скорость действия, то есть время от приема препарата до полного купирования симптомов (<15 минут, 15–30 минут, >30 минут в соответствии с V. Chevrel²⁵). Для пациентов, у которых не было отмечено какого-либо терапевтического эффекта, за время до наступления эффекта принимали максимальный период, равный 90 минутам. О длительности действия судили на основании времени от полного исчезновения симптомов до их возобновления. Учитывались любые клинически значимые изменения в еженедельном приеме антацидов. Оценку переносимости и безопасности выполняли на основании сообщений о НЯ, отношении пациентов к приему сиропа на основании вкусовых ощущений и затруднений, испытываемых при глотании в связи с вязкостью.

Статистический анализ

Для анализа первичных переменных – СИСТС и СДИТ – применяли модель ANOVA с повторными измерениями и временными точками в качестве внутри-субъектного фактора. Скорость и длительность действия анализировали с использованием *U*-критерия Манна–Уитни. Данные пациентов без симптоматики, сообщивших о быстром начале действия препаратов и НЯ (кодируемых в соответствии с системно-органными классами MedDRA [Медицинский словарь для регуляторной деятельности]), анализировали с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В целом программу обоих периодов рандомизированного лечения завершили 20 пациентов – 17 мужчин и 3 женщины. Средний возраст участников составил 55 ± 18 лет (диапазон от 37 до 74 лет), средний индекс массы тела – $28,3 \pm 5$ кг/м² (20% ИМТ ≥ 30 кг/м²). Средняя длительность ГЭРБ – $4,5 \pm 3,4$ года; большинство пациентов получали монотерапию ИПП или комбинированную терапию ИПП и антацидами. Исходные клинические характеристики были схожи и сопоставимыми в начале каждой фазы лечения. СИСТС на момент рандомизации составила $4,57 \pm 1,6$; по сообщениям пациентов, в течение недели, предшествующей началу исследования, в среднем наблюдалось 4,2 дня эпизодов изжоги при среднем показателе по шкале оценки тяжести $2,67 \pm 1,2$. Сопутствующая регургитация кислого содержимого была отмечена у 18 участников, при среднем показателе по шкале оценки тяжести, равном $1,87 \pm 1,4$ (таблица 1).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с ГЭРБ

Возраст, годы: среднее (Среднеквадратическое отклонение [CO])	55±18
Диапазон	37–74
Мужчины: N (%)	17 (85)
ИМТ, кг/м ² : среднее (CO)	28,3 (5,0)
– ИМТ ≥30 кг/м ² : N (%)	4 (20,0)
Время до установления диагноза ГЭРБ, годы, среднее (CO)	4,5 (3,4)
Сумма интенсивности степени тяжести симптомов (СИСТС): среднее (CO)	4,57 (1,6)
Изжога	
– степень тяжести: среднее (CO)	2,67 (1,2)
– число дней с эпизодами изжоги в течение недели: среднее (CO)	4,2 (1,1)
Интенсивность регургитации кислого содержимого: среднее (CO)	1,87 (1,4)
Лечение ГЭРБ: N (%)	
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	11 (55)
ИПП + антациды	4 (20)
Антагонисты H ₂ -гистаминовых рецепторов + антациды	2 (10)
Антациды	3 (15)

По окончании каждого периода лечения все пациенты продемонстрировали удовлетворительный уровень соблюдения предписанного режима терапии независимо от рандомизационной последовательности (96 % для ГК+ХС, 92 % для плацебо).

Абсолютное значение СИСТС по окончании лечения было значительно ниже в группе ГК+ХС по сравнению

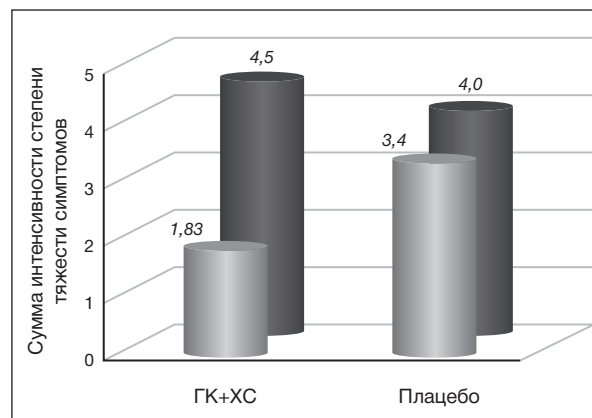


Рисунок 1. Абсолютные показатели суммы интенсивности степени тяжести симптомов после завершения рандомизационной последовательности (* $p < 0,01$ между группами). ГК+ХС – гиалуроновая кислота и хондроитина сульфат. Черные колонки соответствуют сумме интенсивности степени тяжести симптомов до начала лечения; серые колонки показывают сумму интенсивности степени тяжести симптомов после курса лечения.

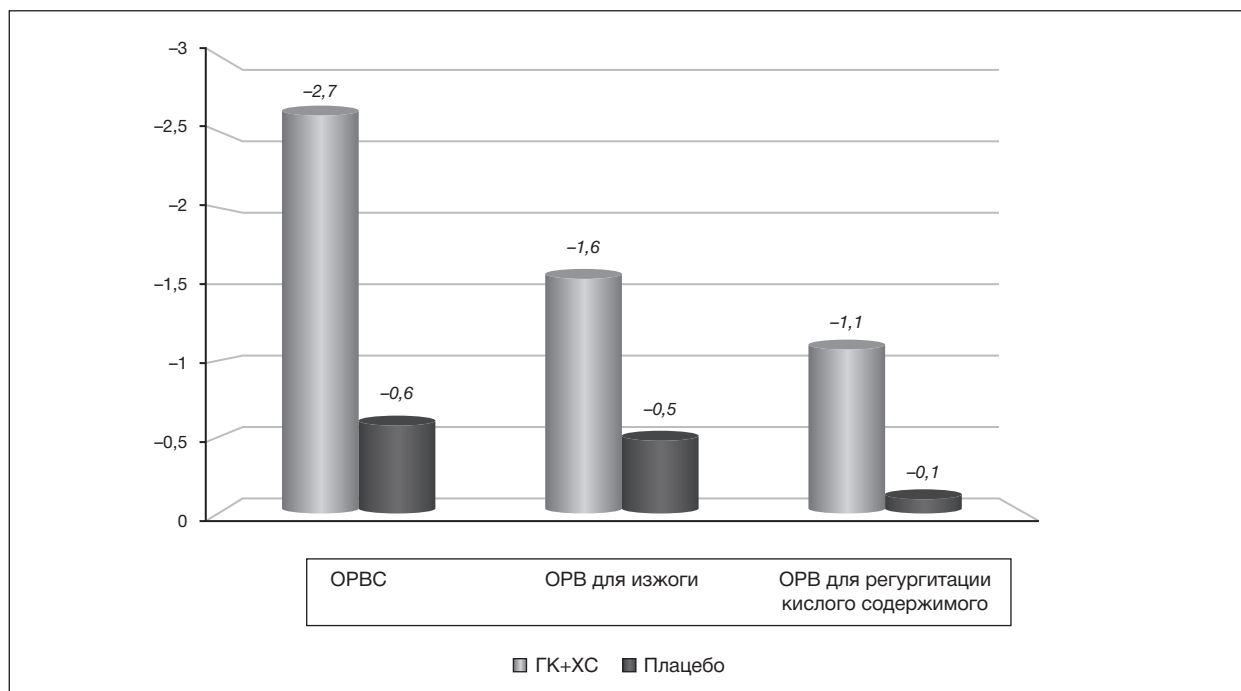


Рисунок 2. Оценка различия выраженности симптомов (OPBC) и оценка различия выраженности (OPB) изжоги и регургитации кислого содержимого после завершения рандомизационной последовательности. ГК+ХС – гиалуроновая кислота и хондроитина сульфат; * $p < 0,03$ (OPB изжоги, OPB регургитации кислого содержимого); ** $p < 0,01$ (OPBC).

с группой плацебо (с $4,5 \pm 1,4$ до $1,83 \pm 2,2$ и с $4,0 \pm 2,1$ до $3,4 \pm 1,9$ соответственно, $p < 0,01$, рисунок 1) независимо от рандомизационной последовательности. Одновременно была отмечена статистически значимая

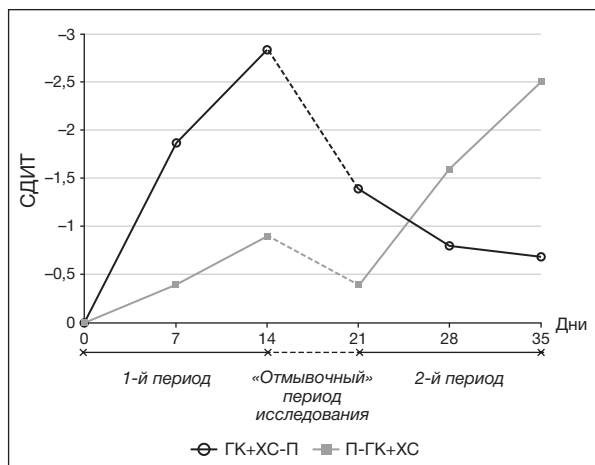


Рисунок 3. Ежедневные показатели оценки суммы разницы интенсивности симптомов в каждой временной точке. ГК+XS – гиалуроновая кислота и хондроитина сульфат; П – плацебо; СДИТ – суммарная динамика интенсивности симптомов. Показатели для последовательности гиалуроновая кислота + хондроитина сульфат – плацебо представлены черными линиями; для последовательности плацебо – гиалуроновая кислота + хондроитина сульфат представлены серыми линиями. Пунктирные линии соответствуют показателям в «отмывочном» периоде исследования.

СДИТ ($-2,7 \pm 1,4$ против $-0,6 \pm 2,1$, $p < 0,01$, рисунок 2), обусловленная значительными изменениями в выраженности изжоги ($-1,6 \pm 0,92$ против $-0,5 \pm 1,9$, $p < 0,03$) и регургитации кислого содержимого ($-1,1 \pm 0,6$ против $-0,1 \pm 1,1$, $p < 0,04$) на фоне лечения ГК+XS. Данные о СДИТ в каждом из периодов лечения со средними еженедельными показателями, полученными из дневников пациентов, суммированы на рисунке 3. Начиная с первой недели лечения, показатели СДИТ на фоне лечения ГК+XS были выше по сравнению с группой плацебо и достигли максимума через 2 недели лечения независимо от рандомизационной последовательности.

Полное купирование симптомов чаще наблюдалось в группе лечения ГК+XS по сравнению с группой плацебо: 52% против 12% ($p = 0,01$, рисунок 4). Время до исчезновения симптомов в группе ГК+XS было значительно меньше по сравнению с группой плацебо (медиана 38 минут против 65 минут, $p < 0,01$), причем на фоне терапии ГК+XS была зарегистрирована статистически значимо большая доля пациентов, отметивших хорошую скорость действия препарата (≤ 30 минут) по сравнению с группой плацебо (60% против 30% соответственно, $p = 0,05$, таблица 2).

Отдельно было отмечено быстрое начало действия при назначении сиропа ГК+XS в качестве первого препарата в последовательности (скорость действия ≤ 30 минут была зарегистрирована у 70% пациентов). У 60% пациентов на фоне лечения ГК+XS положительный

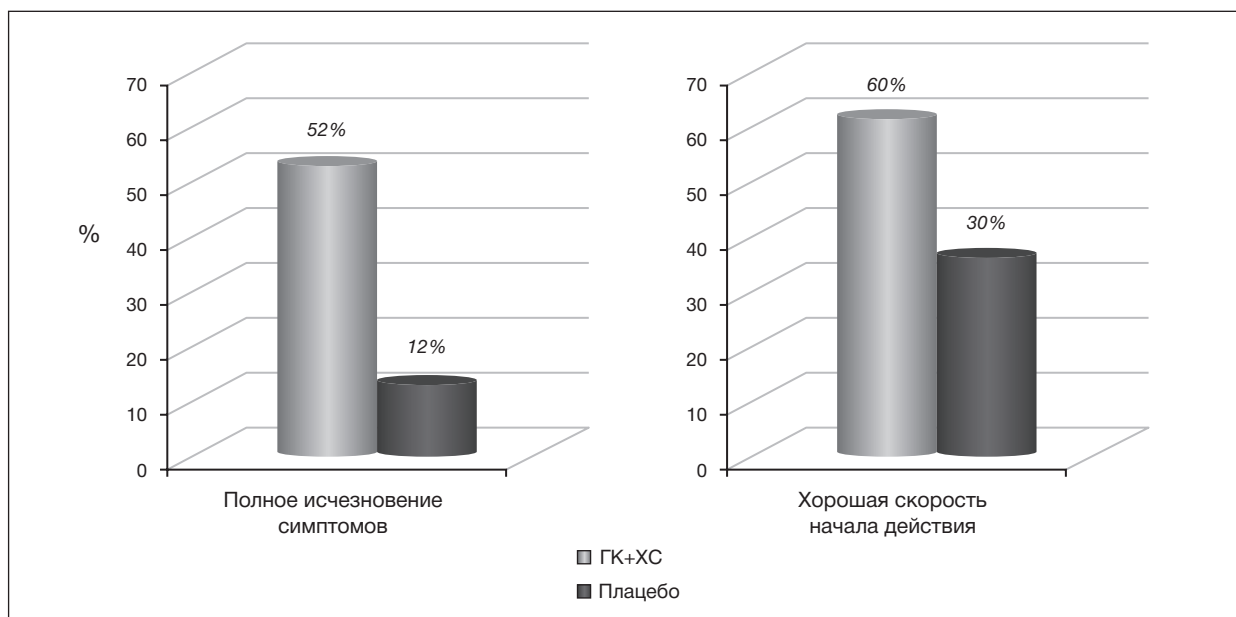


Рисунок 4. Доля пациентов с полным купированием симптомов и доля пациентов, сообщивших о хорошей скорости начала действия (≤ 30 минут). ГК+XS – гиалуроновая кислота и хондроитина сульфат; $p = 0,01$ (полное купирование симптомов); $p = 0,05$ (хорошая скорость).

Таблица 2. Скорость действия препарата в зависимости от типа лечения

Скорость действия	Гиалуроновая кислота + хондроитина сульфат, N (%)	Плацебо, N (%)	p
≤15 минут	2 (10)	1 (5)	
>15 минут и ≤30 минут	10 (50)	5 (25)	
>30 минут (максимум 90 минут)	8 (40)		
	14 (70)		
Всего ≤30 минут	12 (60)	6 (30)	0,05

эффект сохранялся в течение более 3 часов по сравнению с 25% пациентов группы плацебо.

Доля пациентов, принимающих антациды, и показатели их еженедельного приема не изменились в течение обеих фаз лечения.

80% пациентов расценили вкус сиропа ГК+ХС как приятный.

В ходе исследования всего было зарегистрировано 9 случаев НЯ, отмеченные у 7 пациентов: 4 НЯ у 3 пациентов на фоне лечения ГК+ХС и 5 НЯ у 4 пациентов на фоне приема плацебо. В основном это были гастроинтестинальные жалобы (диарея, аномальная частота и характер стула, ощущения дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта, тошнота).

Обсуждение

Данное исследование доказывает эффективность добавления гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата в форме для перорального приема к терапии ИПП при лечении пациентов с НЭРБ с возможно более низкой частотой ответа на ИПП по сравнению с пациентами с эрозивным эзофагитом, особенно в отношении уменьшения выраженности изжоги¹⁰. Этиология НЭРБ включает нарушение моторики пищевода, висцеральную гиперчувствительность, нарушение функции мукозного барьера пищевода. Интерес к эффекту ГК+ХС обусловлен тем, что повышение проницаемости ввиду химического повреждения, вызванного патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом, является основным механизмом развития повреждений слизистой и таких симптомов, как болевой синдром при отсутствии видимых очагов повреждения²⁰.

Пищевод представляет собой сегмент ЖКТ, предназначенный для пассажа пищи и жидкости, очень короткая продолжительность которого препятствует обеспечению доставки препарата к области поражения и длительному взаимодействию препарата с тканью. Основу механизма действия исследуемого продукта в его исходной форме составляет обволакивающе-смягчающе-гидрофильный эффект в отношении слизистой оболочки; обычно слизистая оболочка пищевода за-

щищена от механических и химических повреждений многослойным плоским эпителием, представляющим собой истинный мукозный барьер. В физиологических условиях пассаж слюны способствует усилению защиты слизистой оболочки, однако при развитии какого-либо дисбаланса со стороны окружающей пищевод среды активные вещества, назначаемые врачами на регулярной основе, обеспечивают быстрое замещение защитной функции слизистой оболочки и способствуют ее восстановлению. Фактически все наносящие повреждения химические вещества (пища, соляная кислота и пепсин), содержащиеся в желудке, поступают при рефлюксе в пищевод и могут вызвать нарушение барьерной функции слизистой с последующим увеличением ее проницаемости²⁰, выявляемой у пациентов с симптоматической ГЭРБ или гастритом.

Гиалуроновая кислота – это гликозаминогликан с большой молекулярной массой, обладающий способностью организовывать ретикулярные структуры и молекулярные конструкции, выступающие в роли фильтра, препятствующего диффузии высокомолекулярных веществ¹⁶. Эти качества ГК обусловлены ее вязко-упругими свойствами, связанными с полимерными и гидрофильными особенностями ГК. Предполагаемый механизм действия ГК убедительно свидетельствует в пользу наличия индукции сдвига эпителиальных клеток. Наблюдается усиление моторики на фоне приема ГК в концентрации, достаточной для покрытия субмукозной соединительной ткани, которая смягчается и становится гидрофильной под слоем фибрина при восстановлении поврежденного слизистого слоя. ХС может обладать преимуществами при заболеваниях воспалительного характера¹⁸. Эффективность ХС обусловлена не только аффиностью между его содержащей сульфогруппу молекулярной структурой и аминокислотными молекулами пепсина, но также индукцией широкого спектра белковых комплексов, равномерно обволакивающих и защищающих деэпителизированные или изъязвленные участки слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, также была продемонстрирована способность биоадгезивного полимера к формированию стойкого мукозного барьера. По этой причине авторы протестировали гипотезу

о том, что увеличение проницаемости, обусловленное повреждениями слизистой, может быть ограничено на фоне лечения комбинацией ГК+ХС, компоненты которой обволакивают поврежденную слизистую. Заживляющее действие ХС в отношении язв и эрозий усиливается за счет ГК и адгезивного биополимера (добавлен с целью пролонгирования обволакивающего и заживляющего действия смеси двух натуральных компонентов). С другой стороны, в экспериментах с повреждением слизистой пищевода у свиней, схожим с последствиями гастроэзофагеального рефлюкса у человека, Di Simone показал снижение проницаемости поврежденной слизистой пищевода при применении идентичной смеси в виденутрицевтического продукта (Esoxx, Alfa Wassermann Spa, Болонья, Италия).

Выводы

Результаты настоящего исследования показали, что применение фиксированной комбинации гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обеспечивает быстрое уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ. Вторичный анализ продемонстрировал достижение полного купирования симптомов и более длительного бессимптомного периода у значительно большей доли пациентов на фоне лечения ГК+ХС. Эти характеристики делают ГК+ХС действенным вариантом лечения симптомов ГЭРБ у пациентов с НЭРБ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы

- DENT J, EL-SERAG HB, WALLANDER MA, JOHANSSON S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717.
- VAKIL N, VAN ZANTEN SV, KAHRILAS PJ, DENT J, JONES R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
- KAHRILAS PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008; 339: 1700-1707.
- GALMICHE JP, BRULEY DES VARANNES S. Symptoms and disease severity in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 201: 62-68.
- RICHTER JE. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 577-599.
- MODLIN IM, HUNT RH, MALFERHEINER P, MOAYYRE P, QUIGLEY EM, TYTGAT GN, TACK J, HEADING RC, HOLTMAN G, MOSS SF. Vevey NERD Consensus Group. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2009; 80: 74-88.
- MAINE I, TUTUIAN R, SHAY S, VELA M, ZHANG X, SIFRIM D, CASTELL DO. 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; 55: 1398-1402.
- SIFRIM D, CASTELL D, DENT J, KAHRILAS PJ. Gastroesophageal reflux monitoring, review and consensus report on detection and definitions of acid, non acid and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024-1031.
- TACK J. Review article: the role of bile and pepsine in the pathophysiology and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(Suppl 2): 10-16.
- DEAN BB, GANO AD, KNIGHT K, OFMAN JJ, FASS R. Effectiveness of proton pump inhibitors in non erosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 656-664.
- GALMICHE JP, STEPHENSON K. Treatment of gastroesophageal reflux disease in adults: an individual approach. *Dig Dis* 2004; 22: 148-160.
- WEIBERG DS, KADISH SJ. The diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease. *Med Clin N Amer* 1996; 80: 411-429.
- WANG C, HUNT RH. Medical management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 879-899.
- FASS R, SIFRIM D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309.
- FASS R, SHAPIRO M, DEKEL R. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease, where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 25: 79-94.
- VOLPI N, SCHILLER J, STERN P, SOLTES I. Role, metabolism, chemical modification and application of hyaluronan. *Curr Med Chem* 2009; 16: 1718-1745.
- GAFFNEY J, MATOU NASRI S, GRAU-OLIVARES M, STEVIN M. Therapeutic applications of hyaluronan. *Mol Biosyst* 2010; 6: 437-443.
- LAUDER RM. Chondroitin sulphate a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Complement Ther Med* 2009; 17: 56-62.
- DU SOUICH P, GARCIA AG, VERGES J, MONTELL E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1451-1463.
- BATCHELOR HK, TANG M, DETTMAR PW, HAMPSON FC, JOLLIFFE IG, CRAIG DQ. Feasibility of a bioadhesive drug delivery system targeted to oesophageal tissue. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 57: 295-298.
- ORLANDO RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 873-882.
- ORLANDO LA, ORLANDO RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 190-194.
- VAKIL N. Endoscopy in GERD: boondoggle. Diagnostic test or risk management tool? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 276-278.

- 24) EPPLE HJ, KIRSTEIN FW, BOJARSKI C, FREGE J, FROMM M, RIECKEN EO, SCHULZKE JD. 13C-urea breath test in Helicobacter Pylori diagnosis and eradication correlation to histology, -origin of false results and influence of food intake. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 308-314.
- 25) CARLSSON R, DENT J, BOLLING-STEREVALD E, JOHNSON F, JUNG-HARD O, LAURITSEN K, RILEY S, LUNDELL L. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 1023-1029.
- 26) CHEVREL B. A comparative crossover study on the treatment of heartburn and epigastric pain: liquid Gaviscon and a magnesium-aluminium antacid gel. J Int Med Res 1980; 8: 300.