

# Boala de reflux gastro-esofagian: Ce se știe, încotro ne îndreptăm?

## *Gastro-oesophageal reflux disease: What is known, where do we go?*

Dr. Bogdan IANOȘI, Prof. Dr. Dan L. DUMITRAȘCU

Clinica Medicală 2, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

### REZUMAT

Boala de reflux gastroesofagian este o suferință extrem de frecventă, pe care medicii o recunosc pe baza piroziselui, iar adesea pacienții se pot trata singuri. Nu toate formele sunt însă la fel de tipice, iar unele forme recent conturate sunt ignorate de personalul medical. Cercetările noi în domeniul refluxului funcțional au demonstrat că nu doar expunerea la acid poate cauza simptomele, ci și hipersensibilitatea viscerală. În acest caz, tratamentul antiacid nu este justificat. Lucrarea de față este un referat de actualități despre boala de reflux gastroesofagian.

**Cuvinte cheie:** boală de reflux gastroesofagian, esofagită de reflux, inhibitori de pompă de protoni, pH-metrie, reflux funcțional

### ABSTRACT

*The gastroesophageal reflux disease is a common clinical condition that physicians can manage in most cases and sometimes even the patients treat themselves. But not all forms of gastroesophageal reflux are so typical, and some recently described forms are ignored by healthcare providers. New studies on functional reflux showed that not only acid exposure may produce symptoms, but visceral hypersensitivity as well: in this case, antacid therapy is not useful. This paper is an update on the gastroesophageal reflux disease.*

**Keywords:** functional reflux, gastroesophageal reflux disease, pH-monitoring, proton pump inhibitors, reflux esophagitis

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) s-a schimbat considerabil în ultimii 50 de ani, atât ca expresie clinică, cât și din punct de vedere epidemiologic. În ceea ce privește aceste modificări, ele au fost aduse în prim-plan odată cu introducerea endoscopiei digestive superioare în practica curentă. Astfel, esofagita erozivă a fost patologia cel mai des întâlnită și nu a fost la fel de strâns corelată, așa cum era de așteptat, de simptomatologie, având în vedere cunoștințele și imaginea/percepția formată de-a lungul timpului.

Având o prevalență ridicată în populația generală, studiile indică faptul că un procent de 20 până la 44% raportează cel puțin un simptom al bolii o dată pe lună, 20% prezentând simptome săptămânal (1). Dacă piroziselui săptămânal sau regurgitarea acidă ar fi considerate obiectivele finale, prevalența BRGE ar varia între 10 și 20% în țările occidentale, cu toate că în Asia și Africa prevalența este încă mai mică de 5%. Boala de reflux gastroesofagian a devenit boala cel mai frecvent diagnosticată în ambulatorul de gastroenterologie, la concurență cu gastrita sau ulce-

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Dan L. Dumitrașcu, Clinica Medicală 2, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Str. Clinicilor 2-4, Cluj-Napoca  
E-mail: dan\_dumitrascu@yahoo.de

rul (2). Este o afecțiune cu impact socio-economic și psihologic semnificativ; se consideră că alterează calitatea vieții pacienților într-o măsură similară cu boala artrozică sau evenimentele coronariene acute.

Consensul de la Montréal definește BRGE ca fiind condiția clinică ce apare atunci când conținutul gastric refluat produce simptome și/sau complicații și o clasifică în sindroame esofagiene (cu simptomatologie tipică și/sau leziuni esofagiene) și extraesofagiene (asocieri dovedite: tusea cronică, laringita cronică, astmul bronșic, eroziunile dentare și asocieri probabile: faringita, sinuzita, fibroza pulmonară idiopatică, otita medie recurentă) (3). Creșterea incidenței BRGE în ultimele decenii ar putea fi explicată în parte de creșterea interesului medical (în special al medicilor de altă specialitate: pneumologi, ORL-iști, cardiologi) pentru această patologie, dar și de creșterea acurateții și disponibilității metodelor de diagnostic.

### **Importanța celor trei consensuri în diagnosticul BRGE – Genval, Montréal și Vevey**

De-a lungul timpului, s-a dorit definirea cât mai clară a acestei boli. Având în vedere datele disponibile până la acel moment, a fost greu de formulat o definiție care ar putea reprezenta cheia în diagnosticul și tratamentul ei. Au fost organizate mai multe workshop-uri/conferințe pe această temă, care au vizat înțelegerea cât mai bună a mecanismelor fiziopatologice și a implicațiilor în ceea ce privește metodele de diagnostic și tratament.

Primul, Genval, a fost organizat în anul 1999 (Genval Workshop) (6), și a inclus prezentări internaționale, care au scos în evidență importanța definirii cât mai corecte a bolii. Consensul a identificat importanța menționării refluxului gastro-esofagian fiziologic, care este un fenomen normal și care, prin mecanismele eficiente de evacuare esofagiană, împing cea mai mare parte a materialului refluat în stomac, iar simptomele nu apar. Cu toate acestea, când volumul refluat este în cantitate mare sau „agresiv” din punct de vedere chimic, acesta duce la apariția simptomelor și/sau a complicațiilor care, inițial, vor duce la afectarea calității vieții, pentru ca în final să ducă la apariția bolii de reflux. Un alt aspect pe care acest consens nu l-a luat în considerare a fost reprezentat de sindroamele extraesofagiene. Boala de reflux gastro-esofagian a fost definită ca „prezența leziunilor la nivelul mucoasei esofagiene sau apariția simptomelor induse de reflux atât de sever încât să ducă la

afectarea calității vieții”. S-a observat și faptul că un număr mare de bolnavi nu au prezentat leziuni ale mucoase esofagiene la examinarea prin endoscopie digestivă superioară. Avându-se în vedere rezultatele obținute, s-a pus accentul pe utilizarea cât mai eficientă în analizarea simptomelor pentru evaluarea inițială a participanților, concluzionând că aceasta ar fi o abordare mai practică și mai ieftină în obținerea diagnosticului, dar și în identificarea pacienților cu boală cu rezultat endoscopic negativ, precum și cei cu esofagită erozivă.

În plus, în funcție de evaluarea simptomului predominant la prezentare, s-ar obține împărțirea bolnavilor – cei cu dispepsie și cei cu pirozis –, conducând în final la alegerea atitudinii terapeutice. Cu toate acestea, afectarea calității somnului nu a fost considerată un element important.

Consensul a concluzionat faptul că ierarhizarea terapiei medicamentoase a fost eficientă atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, dar nu au putut fi prezentate informații cu privire la terapia medicamentoasă pe termen lung a pacienților la care examinarea endoscopică nu a evidențiat leziuni. Dacă, în cazul pacienților cu esofagită erozivă, managementul terapeutic a fost eficient, în cazul pacienților cu rezultat endoscopic negativ, tratamentul s-a bazat mai mult pe experiența personală și nu pe evidențe medicale, din cauză că acestea lipsesc.

Un alt aspect important pe care grupul de lucru Genval l-a adus în discuție a fost evidențierea ariilor de interes, unde cercetarea ar trebui să fie mai riguroasă, acesta arătând faptul că, în funcție de tiparul simptomelor, s-ar putea stabili o strategie care ar putea duce la minimalizarea costurilor, iar o evaluare critică ar putea stabili indicația de endoscopie digestivă superioară la majoritatea pacienților cu boală de reflux gastro-esofagian. Tot aceștia au menționat importanța dezvoltării atât a strategiilor medicale, cât și a celor chirurgicale bazate pe cost-eficiență.

În 2005, Consensul de la Montréal (7) a fost organizat pentru a da o nouă definiție, dar și o nouă clasificare, care să ajute bolnavii, în inițierea unei strategii terapeutice. Acest consens a definit BRGE ca fiind „condiția care se dezvoltă când refluxul conținutului din stomac duce la apariția simptomelor și/sau a complicațiilor”. Tot la această întâlnire s-a subliniat faptul că, dacă în esofagita erozivă injuria de la nivelul mucoasei esofagiene este evidentă endoscopic, s-a considerat necesară introducerea noțiunii de boală de reflux non-erozivă, care a fost defi-

nită ca „prezența simptomelor asociate refluxului gastro-esofagian și absența leziunilor la nivelul mucoasei la endoscopie“.

Acest workshop a pus accentul pe simptome și a concluzionat faptul că simptomele legate de reflux care nu sunt supărătoare nu ar trebui diagnosticate ca fiind BRGE, dar, în practica clinică, pacientul ar trebui să determine dacă simptomele date de reflux sunt supărătoare. Marea majoritate știe faptul că refluxul gastro-esofagian este cauza cea mai frecventă de pirozis, dar există și o altă serie de condiții extraesofagiene care pot duce la pirozis, mecanismele nefiind pe deplin cunoscute. Consensul a mers la departe prin delimitarea simptomelor care erau asociate refluxului, inclusiv durerea epigastrică, care a fost definită ca simptom major al BRGE. Mai mult, tulburările de somn au fost discutate intens și au fost mai des întâlnite și mai relevante decât în consensul Genval. Atât pirozisul nocturn, cât și pirozisul apărut în timpul somnului ar putea fi ameliorate sub tratament cu inhibitori de pompă de protoni. În ceea ce privește durerea toracică, care este inconfundabilă în etiologia cardiacă și care apare cu sau fără pirozis sau regurgități acide, ea poate fi asociată cu BRGE. Tulburările motorii esofagiene pot da dureri toracice asemănătoare afecțiunilor cardiace ischemice, dar refluxul gastro-esofagian rămâne cea mai frecventă cauză de tulburări motorii esofagiene.

Nu există o corelație care să poată prezice dacă gradul de injurie al mucoasei esofagiene sa fie dat doar de intensitatea și frecvența pirozisului. Totuși s-a admis faptul că, în ciuda nivelelor scăzute de dovezi, tusea, laringita cronică, astmul bronșic se pot asocia cu BRGE, iar, prin mecanismele lor complexe și multifactoriale, ar constitui factori care ar agrava refluxul.

Consensul de la Montréal a delimitat mai clar problemele legate de simptome și a adus în prim-plan pentru prima dată recunoașterea sindroamelor extraesofagiene. Tot atunci, a fost menționat și pirozisul, care nu avea drept cauză refluxul gastro-esofagian, folosindu-se pentru prima dată termenul de „funcțional“, atribuit dispensiei funcționale.

Consensul internațional Vevey (8) și-a concentrat atenția asupra bolii de reflux non-erozive, care s-a considerat a fi forma cel mai des întâlnită la nivel mondial. Boala de reflux non-erozivă (BRGE-NE) a fost definită ca „o subcategorie a bolii de reflux gastro-esofagian, caracterizată prin simptome legate de reflux, în absența eroziunilor/leziunilor la nivel esofagian, la exa-

minarea prin endoscopie digestivă superioară și fără terapie antiacidă administrată recent“. Această definiție a fost calificată printr-o altă declarație bazată pe discuția privind patobiologia și diagnostic, care a afirmat că „dovezile în întărirea diagnosticului includ, dar nu sunt limitate, răspunsul la supresia acidă, răspunsul pozitiv la monitorizarea pH-ului pe 24 de ore sau identificarea unor noi date specifice – endoscopice, morfologice sau fiziologice“.

O dezbatere importantă a fost axată pe capacitatea endoscopiei de a furniza obiective de evaluare a leziunilor mucoasei esofagiene. Aceasta a dus la apariția unei declarații (vide supra), care s-a bazat pe observațiile controversate ale microscopiei electronice (hiperplazia bazală, a elongărilor papilare și a dilatării spațiilor intracelulare). Având în vedere severitatea simptomelor, Consensul nu a putut stabili diferențierea între BRGE și BRGE NE, dar și faptul că nu există un simptom specific care să facă diferențierea între cele două. În contradicție cu consensul de la Genval și Montréal, pirozisul funcțional a fost considerat un simptom separat, complex, care nu este asociat refluxului gastro-esofagian și, de aceea, a fost exclus din definiția BRGE NE (8). Cu toate acestea, asocierea simptomelor cu episoade de reflux gastro-esofagian impune evaluarea prin pH-metrie și impedanță la pacienții cu BRGE NE, care au o reacție slabă la supresia acidă (8,9).

În cele trei consensuri, s-a pus mult accentul asupra importanței simptomelor, care a fost preluat ca un ecou de Sharma et al. (10), care își punea întrebări cu privire la clinicienii care pierdeau din vedere simptomele, alegând ca primă treaptă de management efectuarea gastroscopiei, în loc să discute cu bolnavul. În realitate, caracterizarea pacientului, pe baza datelor obținute de la el și nu pe rezultatul examinărilor endoscopiei digestive superioare, ar trebui să reprezinte principala soluție în problema medicală. Aceste aspecte ne-ar putea fi de folos în identificarea pacienților care prezintă simptome legate de acidul produs de reflux, al celor care nu prezintă acid de reflux sau o combinație a celor două.

### **Terapia în BRGE și BRGE NE – o adevărată provocare**

În mod tipic, simptomele BRGE includ pirozisul și regurgitățile acide. Dintre manifestările extraesofagiene, amintim tusea, laringita, astmul bronșic, dar și eroziunile dentare. În ultimele 2 decenii, aceste condiții, tot mai des mențio-

nate ca manifestări extradigestive, au atras atenția tot mai mult. Acest lucru se datorează faptului că managementul pacienților cu suspiciune de manifestări extradigestive ale BRGE duc la costuri de până la 5 ori mai mari decât în cazul pacienților cu manifestări tipice ale BRGE (11).

Stabilirea clară a relației dintre reflux și simptomele extraesofagiene poate fi o adevărată provocare. Diagnosticul este bazat adesea pe terapie empirică cu inhibitori de pompă de protoni, care poate oferi un răspuns favorabil la 50-60% dintre cazuri, pe când la restul se impune continuarea investigațiilor prin efectuarea gastroscopiei, a laringoscopiei sau chiar și a pH-metriei cu impedanță/24 ore. Limitările acestor teste sunt binecunoscute și pot fi reprezentate de selecția necorespunzătoare a pacienților, aici referindu-ne la cei care prezintă BRGE, iar aceasta duce la apariția simptomelor extraesofagiene (12). Mai mult, utilizarea de inhibitori de pompă de protoni, anterior efectuării gastroscopiei, poate duce la omiterea diagnosticului.

Endoscopia digestivă superioară nu este recomandată, în general, tuturor pacienților care prezintă elemente clinice tipice de reflux și în absența simptomelor de alarmă. Totuși, gastroscopia ar trebui luată în considerare la toți pacienții care prezintă simptome de mai mult timp sau la care terapia cu inhibitori de pompă de protoni nu a fost eficientă (13,14).

Gastroscopia rămâne „standardul de aur” în diagnosticul bolii de reflux gastro-esofagian; ea permite evidențierea leziunilor de la nivelul mucoase esofagiene, dar și evaluarea gradului de severitate. Există și alte examinări complementare gastroscopiei, acestea fiind reprezentate de endoscopia cu magnificație în bandă îngustă sau de cromoendoscopie, care permit evidențierea modificărilor structurale la nivel esofagian care nu au putut fi observate la gastroscopia simplă, în special la pacienții cu reflux gastro-esofagian. Indicația de endoscopie digestivă superioară rămâne, totuși, de primă intenție la pacienții cu simptome tipice ale BRGE și se recomandă efectuarea lui în orice etapă, în algoritmul de diagnostic. Diagnosticul precoce sau excluderea BRGE la pacienții cu simptome extradigestive contribuie la minimalizarea consultațiilor către alte specialități, dar și a utilizării inadecvate a terapiei medicamentoase.

Rezultatele laringoscopiei, precum eritem, edem, hiperplazie postcricoidiană, care au fost deseori evidențiate de către medicul ORL-ist, au fost adesea folosite în diagnosticul refluxului la-

ringo-faringian (15). Cu toate acestea, modificările descoperite la examinarea laringoscopică au fost des întâlnite și la voluntarii sănătoși (în cel puțin 50% dintre cazuri), ceea ce a dus la o limitare în folosirea lor în scop diagnostic.

În ultimii ani, au fost concepute noi metode/tehnici de diagnostic, care să fie aplicate pacienților cu manifestări atipice ale bolii de reflux gastro-esofagian, în scopul de a înțelege utilitatea lor și de a vedea potențiala aplicare în practica clinică. În mod particular, utilitatea impedanței intraluminale și a pH-metriei au dus la modificarea strategiei de diagnostic și în manifestările atipice ale BRGE.

Deși nu a fost propus un ghid sau un algoritm de diagnostic al manifestărilor extradigestive ale BRGE, modalitățile de diagnostic la pacienții cu laringită cronică ar trebui să includă gastroscopie, pH-metrie sau pH-metrie cu impedanță (13,14).

Odată stabilit diagnosticul (deseori prezumtiv), majoritatea pacienților sunt tratați cu inhibitori de pompă de protoni. Scopul pentru care se administrează aceștia nu este doar de a suprima aciditatea, ci și de a reduce volumul gastric de secreții, factor important în fiziopatologia bolii de reflux gastro-esofagian. Cu toate acestea, hipersecreția acidă este rară la pacienții cu BRGE, în timp ce afectarea sfincterului esofagian inferior și a clearance-ului esofagian a fost mai des întâlnită (16). Prin utilizarea pH-metriei cu impedanță se pot obține informații cu privire la caracteristicile refluxului (aciditate, perioadele în care apare aciditate sau mediul non-acid), de natura lui (lichid sau gazos), ceea ce ar permite o terapie corespunzătoare, limitând astfel utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni. Există și alte clase de medicamente (de ex. prokineticele sau medicamente de tip „barieră”), mai potrivite, care sunt folosite mai mult pentru a viza simptomele legate de refluxul non-acid.

În mod obișnuit, se recomandă o doză (în general unică) standard de inhibitori de pompă de protoni pe o durată de 4-8 săptămâni, pe când, la pacienții cu manifestări extraesofagiene ale BRGE, se recomandă creșterea dozelor (de două sau de trei ori/zi) sau administrarea pe o durată mai lungă decât cea menționată anterior, în vederea obținerii remisiunii simptomelor. Cu toate că aceste medicamente sunt bine tolerate pe termen scurt, pe termen lung, supresia acidității are și o „parte întunecată”, cu potențiale reacții adverse care ar trebui luate în considerare, în special la vârstnici. Aceste rezultate ar trebui ur-

mărite la bolnavii care urmează terapie cu inhibitori de pompă de protoni, în scopul de a evalua necesitatea continuării terapiei, dar și de a pune în balanță riscurile și beneficiile.

La pacienții cu manifestări extradigestive, care nu sunt asociate refluxului acid (lucru evidențiat la pH-metria cu impedanță), inhibitorii de pompă de protoni s-au dovedit ineficienți și necorespunzători. La aceste clase de pacienți, s-au dovedit eficiente prokineticele, dar și așa-numitele „supresoare ale refluxului“, produse pe bază de alginat. Cisaprida, medicament eficient în tratamentul BRGE, a fost retras de pe piață din cauza reacțiilor adverse cardiace. Oarecum asemănător s-a întâmplat și cu metoclopramidul, care a intrat cumva în așa-zisa „cutie neagră“ a FDA (Food and Drug Administration US) și EMA (European Medicine Agency) din cauza reacțiilor adverse neurologice. În mare parte, nu mai rămân medicamente prokinetice, cu excepția Levosulpiridului, dar și acesta este mai eficient în dispepsia funcțională decât în BRGE (17), iar administrarea lui pe termen lung duce la apariția hiperprolactinemiei și a consecințelor acesteia (galactoree, amenoree etc.) (18).

Așa-numitele „supresoare ale refluxului“ prezintă o clasă de medicamente interesantă, atât datorită absenței sau chiar a lipsei de reacții adverse, dar și datorită capacității lor de a contrabalansa refluxul oricărui conținut gastric în esofag. Unele studii au demonstrat faptul că

preparatele pe baza de alginat se pot „muta“, în mod preferențial, în esofag înaintea sau după conținutul gastric în timpul episoadelor de reflux gastro-esofagian (19). Aceste preparate ar putea reprezenta o alternativă de succes la terapia cu inhibitori de pompă de protoni, la pacienții cu reflux supraesofagian (acid sau non-acid) documentat. El se poate administra și noaptea, pentru a contrabalansa refluxul gastro-esofagian nocturn, al cărui efect potențial dăunător asupra țesuturilor supraesofagiene este foarte mare (20).

Desigur, mai sunt în discuție și terapiile medicamentoase cu baclofen, grevat de numeroase reacții adverse, dar cu rezultate bune în combaterea dispepsiei și a pirozisului în asociere cu un inhibitor de pompă de protoni. O alternativă ar fi preparatul pe bază de acid hialuronic și condroitin. Acesta s-a dovedit eficient, dar prezintă un mare dezavantaj, și anume faptul că nu este disponibil pe piața din țara noastră.

Medicamentele protectoare ale mucoasei gastro-esofagiene și-au demonstrat utilitatea, așa cum decurge dintr-un review sistematic (21).

Dieta are, de asemenea, un rol major în prevenirea și controlarea evoluției simptomelor (22).

Cum nu există o definiție acceptată a succesului tratamentului, provocarea devine și mai mare când apare eșecul la terapia cu inhibitori de pompă de protoni.

## BIBLIOGRAFIE

- Fass R.** Erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): Comparison of epidemiologic, physiologic and therapeutics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 131-137.
- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S.** Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717.
- Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. et al.** Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.** The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
- Sloan S., Kahrilas P.J.** Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991; 100: 596-605.
- Kahrilas P.J.** GERD pathophysiology: The importance of acid control. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68: 14-19.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., 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.
- Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., Quigley E.M., Tytgat G.N., Tack J., Heading R.C., Holtman G., Moss S.F.** Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease – The Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 2009; 80: 74-88.
- Scarpignato C.** Poor effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease: the truth in the end! *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 697-704.
- Sharma P., Chey W., Hunt R., Laine L., Malfertheiner P., Wani S.** Endoscopy of the esophagus in gastro-esophageal reflux disease: Are we losing sight of symptoms? Another perspective. *Disease of the Esophagus* 2009; 22: 461-466.
- Francis D.O., Rymer J.A., Slaughter J.C., Choksi Y., Jiramongkolchai P., Ogbeide E., Tran C., Goutte M., Garrett C.G., Hagaman D., Vaezi M.F.** High economic burden of caring for patients with suspected extraesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 905-911.
- Penagini R.** Extra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: Good news... in the long term! *Dig Liver Dis* 2006; 38: 238-239.

13. **Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F.** Guidelines for the diagnosis and management of gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328.
14. **Koop H., Fuchs K.H., Labenz J., Lynen J.P., Messmann H., Miehke S., Schepp W., Wenzl T.G.** S2K guideline: Gastroesophageal reflux disease guided by german society of gastroenterology. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1299 – 1346.
15. **Vaezi M.F., Hicks D.M., Abelson T.I., Richter J.E.** Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): A critical assessment of cause and effect associations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 333-334.
16. **Naik R.D., Vaezi M.F.** Extra-esophageal manifestations of GERD: who responds to GERD therapy? *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 318.
17. **Mansi C., Borro P., Giacomini M., Biagini R., Mele M.R., Pandolfo N., Savarino V.** Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 561-569.
18. **Mucci A., Nolfe G., Maj M.** Levosulpiride: A review of its clinical use in psychiatry. *Pharmacol Res* 1995; 31: 95-101.
19. **Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I.** Review article: Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 669-690.
20. **Nocon M., Labenz J., Jaspersen D., Leodolter A., Meyer-Sabellek W., Solte M., Vieth M., Lind T., Malferteiner P., Willich S.N.** Nighttime heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease under routine care. *Digestion* 2008; 77: 69-72.
21. **Surdea-Blaga T., Băncilă I., Dobru D., Drug V., Frățilă O., Goldiș A., Grad S.M., Mureșan C., Nedelcu L., Porr P.J., Sporea I., Dumitrașcu D.L.** Mucosal Protective Compounds in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. A Position Paper Based on Evidence of the Romanian Society of Neurogastroenterology. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2016; 25(4):537-546.
22. **Surdea-Blaga T., Negruțiu D.E., Palage M., Dumitrașcu D.L.** Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem.* 2017 May 15. doi: 10.2174/0929867324666170515123807.