

# Inhibitory refluksu – nowa metoda leczenia farmakologicznego choroby refluksowej przełyku

## Reflux inhibitors – new therapy of gastroesophageal reflux disease

Grażyna Jurkowska, Agnieszka Świdnicka-Siergiejko, Andrzej Dąbrowski

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7 (2): 57–62

DOI: 10.5114/pg.2012.28645

**Słowa kluczowe:** refluks żołądkowo-przełykowy, spontaniczne relaksacje dolnego zwieracza przełyku, receptory GABA, receptory glutaminianu.

**Key words:** gastroesophageal reflux, transient lower esophageal sphincter relaxation, GABA receptors, glutamate receptors.

---

**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med. Grażyna Jurkowska, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel.: +48 85 746 82 34, faks: +48 85 746 85 06, e-mail: jurkowg@umwb.edu.pl

### Streszczenie

Kontrola częstości występowania przemijających relaksacji dolnego zwieracza przełyku (*transient lower esophageal relaxations* – TLESR) jest najistotniejszym celem leczenia opornej choroby refluksowej przełyku. Występowanie TLESR stanowi główny mechanizm powstawania wszystkich typów refluksu. Aktualnie badane leki wpływające na redukcję występowania TLESR nazwano inhibitorami refluksu. Wśród nich najbardziej obiecujące wydają się agoniści receptora GABA<sub>B</sub> oraz antagoniści receptora 5 mGlu. Zmniejszają one liczbę refluksów i objawy związane z refluksem. Wydaje się, że oporna na leczenie choroba refluksowa przełyku jest potencjalnym wskazaniem do zastosowania inhibitorów refluksu jako terapii uzupełniającej w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej. Przyszłe badania określą zapewne bezpieczeństwo i tolerancję tej nowej metody terapii antyrefluksowej.

### Wstęp

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) dotyczy ponad 10% populacji krajów zachodnich. Celem leczenia GERD jest kontrola objawów, gojenie zmian zapalnych w przełyku i zapobieganie powikłaniom. Leczenie empiryczne z zastosowaniem leków hamujących wydzielanie kwasu solnego jest właściwym postępowaniem u pacjentów z niepowikłaną zgagą. Inhibitory pompy protonowej (*proton pump inhibitors* – PPI) są skuteczniejsze u tych chorych niż leki blokujące receptor H<sub>2</sub>, które z kolei są skuteczniejsze od placebo. Terapia GERD u wielu pacjentów nie stwarza problemów. Przypadki, w których podawanie PPI 2 razy dziennie nie zapewniło opanowania zgagi, powinno się

### Abstract

The most relevant target for the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) is controlling the occurrence of transient lower esophageal relaxations (TLESR), which represent the main mechanism of all types of reflux. Drugs in development that have this mechanism of action are now described as reflux inhibitors. The most promising among these appear to be mGluR5 agonists and GABA<sub>B</sub> receptor agonists, which reduce the number of reflux episodes and improve reflux-related symptoms. Reflux inhibitors appear to have a potential role in the management of refractory GERD as add-on therapy in combination with PPI. Future studies will establish the safety and tolerability of the new anti-reflux therapy.

uznać za niepowodzenie terapii i za racjonalną granicę leczenia empirycznego [1]. Szacuje się, że 10–40% pacjentów z GERD nie odpowiada na standardową dawkę PPI częściowo lub całkowicie. Co więcej, w ciągu 7 lat (1997–2004) zanotowano prawie 50-procentowy wzrost liczby chorych stosujących co najmniej podwójną dawkę PPI [2]. W jednym z ostatnich badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych w grupie 617 pacjentów z GERD 42,1% chorych oprócz przepisanej PPI przyjmowało dodatkowe leki dostępne bez recepty, takie jak alkalia czy leki blokujące receptor H<sub>2</sub>. Prawie 73% chorych było usatysfakcjonowanych z leczenia PPI, pomimo że ponad 85% nadal miało objawy refluksowe [3]. Niepowodzenie leczenia PPI staje się coraz większym problemem w codziennej praktyce lekarskiej. Większość

chorych nieodpowiadających na leczenie stanowią pacjenci z nienadżerkową postacią choroby refluksowej (*non-erosive reflux disease* – NERD) i zgagą czynnościową. Dzięki zastosowaniu 24-godzinnego pomiaru pH i impedancji wewnątrzprzełykowej wykazano, że w grupie chorych z objawami refluksowymi, utrzymującymi się pomimo leczenia PPI w dawce standardowej stosowanej 2 razy dziennie, 50–60% osób ma objawy nie związane z refluksiem, 10% ma objawy związane z refluksiem kwaśnym, a 30–40% z refluksiem niekwaśnym [4]. Choć PPI są podstawą leczenia GERD, wyniki tych badań sugerują, że potrzebne są nowe metody. Działanie PPI ukierunkowane jest bowiem na hamowanie wydzielania żołądkowego i zwiększenie wewnątrzżołądkowego pH. Prowadzą one do wygojenia zmian w śluzówce w ciągu 8 tygodni u większości chorych z zapaleniem przełyku (> 90%), co nie zawsze jest równoznaczne z ustąpieniem dolegliwości. Podwyższając pH w żołądku, PPI nie wpływają na czynniki leżące u podstaw patofizjologii GERD. U chorych nieprzyjmujących PPI większość epizodów refluksowych stanowią reflukсы słabo kwaśne. U chorych przyjmujących PPI przeważają reflukсы słabo kwaśne i słabo zasadowe. Leczenie PPI zmniejsza liczbę refluksów kwaśnych, nie wpływając na całkowitą liczbę refluksów [5]. Kontrowersyjne wydaje się zatem ich stosowanie u chorych z epizodami refluksu niekwaśnego.

Najważniejszym osiągnięciem ostatnich lat było lepsze poznanie patofizjologii choroby refluksowej. Zmieniło ono interpretację danych uzyskiwanych w badaniach klinicznych oraz stało się podstawą do poszukiwania leków, które działałyby na zasadniczą przyczynę choroby. Choć patofizjologia choroby refluksowej jest wieloczynnikowa, należy pamiętać, że GERD rozwija się w następstwie zaburzenia funkcji bariery antyrefluksowej, na którą składają się odpowiednio wysokie napięcie dolnego zwieracza przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES) oraz 3–4 cm odcinka okrężnych mięśni gładkich w dystalnej części przełyku i odnogi przepony. Skutki refluksu nasilają również zmiany w klirensie przełykowym i mechanizmach neutralizujących zarzucaną kwaśną treść żołądkową. Nasilenie odczuwanych dolegliwości wynika zapewne także z nadwrażliwości przełyku. Istnieje więc grupa osób z GERD, która może odnieść korzyści z leczenia ukierunkowanego na poprawę funkcji bariery antyrefluksowej, ograniczenia zasięgu proksymalnego refluksu lub z leczenia modulującego percepcję bólu.

### **Samoistne relaksacje dolnego zwieracza przełyku**

Choroba refluksowa przełyku jest głównie zaburzeniem motoryki przełyku. Pierwotnie przypuszczano, że zasadniczym mechanizmem powstawania refluksu

u pacjentów z GERD jest obniżone ciśnienie w LES, jednak – szczególnie u osób z NERD – ciśnienie w LES jest zazwyczaj prawidłowe. Powyższą niezgodność zaobserwowali w 1982 roku Dodds i wsp., którzy wykazali, że refluks pojawia się głównie w czasie przedłużonych relaksacji dolnego zwieracza, niezależnych od połykania [6]. Relaksacje te nazwano przemijającymi (samoistnymi) relaksacjami dolnego zwieracza przełyku (*transient lower esophageal sphincter relaxations* – TLESR) [7]. Zależą one od odruchu wago-wagalnego, który przewodzi bodźce motoryczne generowane w pniu mózgu, a wyzwalane przez rozciągnięcie żołądka powietrzem, obecność balonu w żołądku lub spożycie posiłku [8]. W przeciwieństwie do relaksacji LES wyzwalanych połykaniem, TLESR trwają dłużej, nie zależą od połykania i towarzyszy im zahamowanie odnóg przepony. Ostatnie badania wskazują również, że TLESR wiążą się z odmiennym rodzajem skurczu podłużnej warstwy mięśniowej w dystalnej części przełyku [9]. Obecnie uważa się, że TLESR jest głównym mechanizmem leżącym u podłoża refluksu zarówno u osób zdrowych, jak i pacjentów z GERD. Ostatnio potwierdzono także, że TLESR towarzyszą wszystkim typom refluksu w GERD, a zatem epizodom refluksu kwaśnego i słabo kwaśnego [7]. Nie wykazano, aby liczba TLESR różniła się pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi, jednak w czasie TLESR refluks kwaśny pojawia się dwukrotnie częściej u pacjentów z GERD w porównaniu z ludźmi zdrowymi [10]. Przyczyną tej różnicy może być wydolność łącza żołądkowo-przełykowego, różnice w rozkładzie pokarmu lub lokalizacja „kwaśnej kieszonki” na szczycie przyjętego posiłku. Innym ważnym czynnikiem prowadzącym do niekompetencji bariery antyrefluksowej jest obecność przepukliny rozworu przełykowego przepony. Kwas może być wprowadzany do worka przepukliny w czasie relaksacji LES indukowanych połykaniem lub przy niskim ciśnieniu w LES. Obecność przepukliny upośledza także mechanizm zwieraczowy (LES i odnogi przepony), co prowadzi do obniżenia ciśnienia podstawowego i dużych zmian w profilu ciśnień [11].

Wiele danych przemawia za tym, że u pacjentów z NERD i zapaleniem przełyku tagodnym do średnio ciężkiego (A, B według klasyfikacji Los Angeles) przemijające relaksacje odpowiadają za prawie 90% epizodów refluksowych. Pacjenci ci stanowią co najmniej 80% populacji osób z GERD. Wydaje się prawdopodobne, że większość epizodów refluksu u chorych z dużą przepukliną rozworu przełykowego i/lub ciężkim refluksem również zależy od TLESR [12]. Ostatnio opublikowane badanie potwierdziło istotną rolę TLESR u pacjentów z dużą przepukliną. Wykazano bowiem, że działanie baklofenu zmniejszające liczbę TLESR (agonista receptora GABA<sub>B</sub>, patrz w dalszej części) było podobne u chorych z dużą przepukliną i bez przepukliny [13].

## Inhibitory refluksu

Ze względu na decydujące znaczenie TLESR w patogenezie refluksu leczenie ukierunkowane na ich zahamowanie może stanowić nową opcję leczenia GERD. Leki, które hamują lub zmniejszają powstawanie TLESR, nazwano inhibitorami refluksu. Już w 1995 roku wykazano, że atropina znacznie obniża (prawie całkowicie znosi) ciśnienie w LES, zmniejszając jednocześnie refluks żołądkowo-przetykowy poprzez redukcję liczby TLESR [14]. Do dzisiaj odkryto wiele środków farmakologicznych ograniczających występowanie TLESR. Należą do nich: agoniści receptora GABA<sub>B</sub> i GABA<sub>A</sub>, antagoniści receptora cholecystokininy A (CCK2), morfina, antagoniści glutaminianu, kannabinoidy, agoniści i antagoniści metabotropowego receptora glutaminianu, inhibitory syntazy tlenu azotu. Wiele z tych leków nie wzbudza zainteresowania klinicystów ze względu na niekorzystny profil farmakologiczny i liczne działania niepożądane.

### Agoniści receptora kwasu $\gamma$ -aminomasłowego GABA<sub>B</sub>

Agoniści receptora GABA<sub>B</sub> stanowią obiecującą klasę leków antyrefluskowych. Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy jest ważnym hamującym neurotransmiterem w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Występuje w dużych ilościach w ośrodkach rdzenia przedłużonego kontrolujących połykanie, motorykę przetyku i oddychanie. Receptory GABA znajdują się w jądrach kontrolujących TLESR. Baklofen, agonista receptora GABA<sub>B</sub> będący pochodną GABA, jest od wielu lat stosowany w neurologii w celu zmniejszenia napięcia mięśni szkieletowych. Stwierdzono, że baklofen zmniejsza liczbę TLESR u zdrowych osób i pacjentów z GERD [15]. Podnosi on także ciśnienie podstawowe w LES i przyspiesza opróżnianie żołądka. Powyższe właściwości powodują, że jest lekiem potencjalnie skutecznym w terapii GERD. Wyniki badania z zastosowaniem pH-metrii z impedancją potwierdziły ponadto, że baklofen zmniejsza liczbę epizodów refluksu kwaśnego i słabo kwaśnego [16]. Działanie to stanowi ważną zaletę baklofenu w porównaniu z PPI (zmniejszającymi jedynie liczbę refluksów kwaśnych). Skuteczność tego leku potwierdziły również inne badania. Ciccaglione i wsp. przeprowadzili badanie kontrolowane placebo z zastosowaniem baklofenu w dawce 10 mg 3 razy dziennie przez miesiąc u osób z GERD i wykazali, że baklofen znacząco zmniejsza liczbę refluksów kwaśnych, ekspozycję na kwas w dystalnej części przetyku i korzystnie wpływa na objawy refluksowe [17]. W innym badaniu wykazano, że u chorych z objawami przetrwałymi pomimo leczenia PPI baklofen zmniejsza liczbę refluksów żółciowych mierzonych z zastosowaniem sondy Bilitec. W przeglądzie systematycznym obejmującym 5 badań z randomizacją przed-

stawionym w czasie *Digestive Diseases Week* w 2010 roku autorzy wysunęli wniosek, że baklofen w porównaniu z placebo powoduje znamiennej redukcję parametrów refluskowych, takich jak liczba refluksów oraz ekspozycja na kwas dystalnej części przetyku. Leczenie baklofenem w porównaniu z placebo nie wpłynęło jednak znacząco na zmniejszenie dolegliwości refluskowych [18]. Co więcej, stosowanie baklofenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak: nudności, wymioty, zawroty głowy, senność. Efekty niepożądane baklofenu związane z działaniem ośrodkowym są główną przyczyną, że nie znalazł on szerokiego zastosowania w terapii GERD. Trwają badania nad nowymi agonistami GABA<sub>B</sub> niewywierającymi lub wywierającymi mniejsze działanie ośrodkowe.

Na szczególną uwagę zasługuje lek o powolnym uwalnianiu – Arbaclofen Placarbil. Jest on prolekiem dla R-baklofenu (aktywnego stereoisomeru baklofenu). Kontrolowane placebo badanie z randomizacją wykazało, że lek (zastosowany w pojedynczej dawce 60 mg) zmniejszał liczbę epizodów refluskowych w badaniu pH-metrii z impedancją oraz liczbę epizodów zgagi związanej z refluksem, był dobrze tolerowany i bezpieczny [19].

Innym nowym lekiem, pozbawionym w znacznym stopniu niekorzystnego działania ośrodkowego baklofenu, jest lesogaberan (AZD3355). Jest to agonista receptora GABA<sub>B</sub>, który zmniejsza liczbę TLESR w stopniu porównywalnym z baklofenem, ale działa głównie na obwodowe receptory GABA<sub>B</sub>. W ostatnio opublikowanym badaniu z randomizacją, kontrolowanym placebo, oceniono zastosowanie lesogaberanu u 27 chorych z objawami utrzymującymi się pomimo terapii PPI. Po 24 godzinach leczenia stwierdzono, że lesogaberan w porównaniu z placebo zmniejszał średnią liczbę epizodów refluskowych o 35%. Drugiego dnia, po 3 godzinach od spożycia posiłku, lesogaberan zredukował średnią liczbę TLESR o 25% oraz zwiększył ciśnienie LES o 28% w porównaniu z placebo. Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy i przejściowe parestezje [20]. W innym badaniu wykazano również, że lesogaberan stosowany przez 4 tygodnie w dawce pojedynczej 65 mg powodował znaczącą poprawę kliniczną u chorych z objawami utrzymującymi się pomimo leczenia PPI [21]. Wydaje się zatem, że lesogaberan jest obiecującą, lecz wymagającą dalszych badań, uzupełniającą opcją terapeutyczną u chorych z częściową odpowiedzią na zastosowane PPI.

### Antagoniści metabotropowego receptora 5 glutaminianu

Kolejną grupą leków wzbudzających zainteresowanie ze względu na potencjalne zastosowanie w terapii GERD są antagoniści metabotropowego receptora 5 glu-

taminianu. Glutaminian pełni ważną funkcję w przekazywaniu informacji czuciowych z jelit do OUN również w obrębie włókien afferentnych nerwu błędnego docierających do pnia mózgu i uczestniczących w wyzwalaniu TLESR. Łączy się z receptorem metabotropowym glutaminianu (mGluR) oraz z jonotropowym receptorem glutaminianu (kanałem jonowym). Receptor mGluR jest strukturalnie podobny do receptora GABA<sub>B</sub>. Wyróżnia się 3 rodzaje receptorów mGluR. Grupa I (mGluR1 i mGluR5) przewodzi działania pobudzające, natomiast grupy II i III są inhibitorami. Stwierdzono, że antagoniści receptora mGluR5 silnie hamują TLESR [22]. Antagoniści receptora mGluR5 zmniejszają percepcję bólu jelitowego i z tego względu mogą mieć znaczenie w leczeniu nadwrażliwości trzewnej u osób ze zgagą czynnościową oraz z GERD opornym na leczenie PPI [23]. Trwają badania nad zastosowaniem antagonistów mGluR5 w terapii GERD opornego na leczenie PPI.

Selektywny, negatywny allosteryczny modulator receptora mGluR5, określony symbolem ADX10059, zastosowany w dawce 250 mg 3 razy dziennie 30 min przed posiłkiem, zmniejszył procent czasu z pH < 4,0 w dystalnej części przełyku w okresie nocnym i poposiłkowym oraz znacząco zmniejszył liczbę i czas trwania objawowych epizodów refluksowych. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów, nie zaobserwowano poważnych efektów ubocznych, jednak po podaniu pierwszej lub drugiej dawki dość często występowały mniejsze działania niepożądane, takie jak zawroty głowy (75% chorych) i nudności (33% chorych) [24]. Efekty te wiązano z szybką absorpcją leku. Ostatnio opublikowano wyniki badania z zastosowaniem leku o zmodyfikowanym sposobie uwalniania u zdrowych ochotników. Nowa postać ADX10059 po 6 dniach stosowania zmniejszyła liczbę wszystkich typów refluksu (w 4-godzinnym poposiłkowym badaniu pH-metrii z impedancją) i była lepiej tolerowana [25]. W kontrolowanym placebo badaniu z randomizacją, obejmującym 103 chorych z typowymi objawami GERD dobrze kontrolowanymi standardową dawką PPI, wykazano, że 2-tygodniowa monoterapia z ADX10059 (w dawce 120 mg 2 razy dziennie) wpłynęła korzystnie na zmniejszenie objawów refluksowych (objawów w okresie poposiłkowym, zaburzeń snu) oraz zmniejszyła konieczność przyjmowania dodatkowych leków jako „terapii ratunkowej” [26]. Uzyskane wyniki przemawiają za korzystnym działaniem antagonistów mGluR5, polegającym na zmniejszeniu liczby refluksów i poprawie kontroli objawów. W grudniu 2009 roku firma Addex Pharmaceuticals Ltd. zakończyła jednak badania nad stosowaniem ADX10059 w leczeniu przewlekłych chorób, takich jak migrena i GERD, z powodu możliwego niekorzystnego działania leku na wątrobę. Zaobserwowano bowiem

podwyższoną aktywność aminotransferaz u 6% chorych z migreną (16 z 157 chorych) stosujących ADX10059-206 w ciągu 3 miesięcy. Powyższy efekt wiązano głównie z samym lekiem, nie zaś z mechanizmem hamowania receptora mGluR5. Opisane działania niepożądane występowały niezależnie od dawki, były natomiast związane z czasem podawania leku. W prowadzonym obecnie 4-tygodniowym badaniu ADX10059-205, w którym lek podawany jest osobom z GERD otrzymującym PPI, wstępna analiza dostępnych danych wykazała akceptowalną częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz (0,6%; 2 z 295 chorych). O dalszym losie ADX10059 zdecydują ostateczne wyniki badań, ale problem działań niepożądanych obserwowanych w przypadku stosowania ADX10059 nie powinien wpłynąć na dalszy rozwój innych inhibitorów mGluR5. Firma Addex Pharmaceuticals pracuje nad nowym lekiem.

## Agoniści receptora kannabinoidowego

Zainteresowanie badaczy wzbudzą również agoniści receptora kannabinoidowego (*cannabinoid receptors* – CB). Znane są 2 typy receptorów kannabinoidowych – CB1 i CB2. Receptory CB1 zlokalizowane są głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, a receptory CB2 wiążą się przede wszystkim z układem immunologicznym. Potwierdzono udział receptorów CB w centralnej regulacji TLESR i wykazano obecność receptorów CB w ośrodkach mózgu zaangażowanych we wzbudzenie spontanicznych relaksacji LES. W badaniach na zwierzętach wykazano, że agonista receptora CB zmniejszył o 80% występowanie TLESR w odpowiedzi na rozciąganie żołądka [27]. Oznacza to, że agoniści receptora CB jako inhibitory refluksu mogą być ewentualnie lekami przydatnymi w terapii GERD. Ostatnio stwierdzono, że mieszany agonista receptorów CB1/CB2 redukuje występowanie indukowanych posiłkiem TLESR u zdrowych osób, ale podobnie jak baklofen wywiera działania ośrodkowe. Badanie zostało przerwane z powodu złej tolerancji: nudności, wymiotów, hipotensji, tachykardii i ośrodkowych objawów ubocznych [28].

## Inne leki antyrefluksowe

Tlenek azotu jest mediatorem w neuronach hamujących TLESR. Inhibitorem syntazy tlenu azotu (*nitric oxide synthase* – NOS) jest L-NAME – lek, który hamuje TLESR indukowane posiłkiem i rozciągnięciem żołądka [29].

Cholecystokinina również uczestniczy w powstawaniu TLESR, prawdopodobnie poprzez uwrażliwienie zakończeń obwodowych włókien aferentnych nerwu błędnego. W badaniach wykazano, że antagonistą receptora CCK1 – loksylglumid – może zmniejszać TLESR u ludzi [30].

## Potencjalne zastosowanie inhibitorów refluksu

Ze względu na dużą częstość występowania choroby refluksowej oraz na fakt, że wielu pacjentów ma objawy refluksowe utrzymujące się pomimo leczenia PPI, istnieje potrzeba wprowadzenia leków działających głównie na mechanizmy patogenetyczne GERD, takich jak inhibitory refluksu. Wstępne wyniki badań wykazały, że zmniejszają one częstość występowania TLESR, poprawiają parametry refluksowe w badaniach pH-metrii z impedancją oraz zmniejszają objawy refluksu. Inhibitory refluksu są obiecującą metodą leczenia, wymagają jednak dalszych badań. Niezbędne jest bowiem określenie nie tylko ich wpływu na TLESR czy poprawę objawów refluksowych, lecz także ich tolerancji i bezpieczeństwa stosowania. Wydaje się, że GERD oporna na leczenie PPI jest głównym wskazaniem do ich zastosowania. Leczenie za pomocą inhibitorów refluksu może się stać jedną z najskuteczniejszych metod terapii uzupełniającej u pacjentów nieuzyskujących poprawy po PPI.

### Piśmiennictwo

1. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1383-91, 1391e1-5.
2. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 656-64.
3. Chey WD, Mody RR, Wu EQ, et al. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1869-78.
4. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398-402.
5. Boeckxstaens GE, Smout A. Evolving drugs in gastroesophageal reflux disease: pharmacologic treatment beyond proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 334-43.
6. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1547-52.
7. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995; 268: G128-33.
8. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 12-21.
9. Babaei A, Bhargava V, Korsapati H, et al. A unique longitudinal muscle contraction pattern associated with transient lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 2008; 134: 1322-31.
10. Hirsch DP, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Transient lower esophageal sphincter relaxations – a pharmacological target for gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 17-26.
11. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, et al. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999; 44: 476-82.
12. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 91-102.
13. Beaumont H, Boeckxstaens GE. Does the presence of a hiatal hernia affect the efficacy of the reflux inhibitor baclofen during add-on therapy? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1764-71.
14. Mittal RK, Holloway R, Dent J. Effect of atropine on the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. *Gastroenterology* 1995; 109: 1547-54.
15. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002; 50: 19-24.
16. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, et al. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 243-51.
17. Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003; 52: 464-70.
18. Xenodemetropoulos T, Khan KJ, Leontidas GI, et al. The gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor agonist baclofen in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review. *Digestive Disease Week, May 1-5, 2010, New Orleans, LA. W1096.*
19. Gerson LB, Huff FJ, Hila A, et al. Arbaclofen placarbil decreases postprandial reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1266-75.
20. Boeckxstaens GE, Beaumont H, Mertens V, et al. Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2010; 139: 409-17.
21. Boeckxstaens GE, Beaumont H, Hatlebakk JG, et al. A novel reflux inhibitor lesogaberan (AZD3355) as add-on treatment in patients with GORD with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy: a randomised placebo-controlled trial. *Gut* 2011 Mar 14 [Epub ahead of print].
22. Frisby CL, Mattsson JP, Jensen JM, et al. Inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux by metabotropic glutamate receptor ligands. *Gastroenterology* 2005; 129: 995-1004.
23. Lindström E, Brusberg M, Hughes PA, et al. Involvement of metabotropic glutamate 5 receptor in visceral pain. *Pain* 2008; 137: 295-305.
24. Keywood C, Wakefield M, Tack J. A proof-of-concept study evaluating the effect of ADX10059, a metabotropic glutamate receptor-5 negative allosteric modulator, on acid exposure and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009; 58: 1192-9.
25. Zerbib F, Keywood C, Strabach G. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of a modified release formulation of ADX10059, a negative allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor 5: an esophageal pH-impedance study in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 859-65, e231.

26. Zerbib F, Bruley des Varannes S, Roman S, et al. Randomised clinical trial: effects of monotherapy with ADX10059, a mGluR5 inhibitor, on symptoms and reflux events in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 911-21.
27. Lehmann A, Blackshaw LA, Brändén L, et al. Cannabinoid receptor agonism inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux in dogs. *Gastroenterology* 2002; 123: 1129-34.
28. Beaumont H, Jensen J, Carlsson A, et al. Effect of delta9-tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 153-62.
29. Hirsch DP, Tiel-Van Buul MM, Tytgat GN, et al. Effect of L-NMMA on postprandial transient lower esophageal sphincter relaxations in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2069-75.
30. Trudgill NJ, Hussain FN, Moustafa M, et al. The effect of cholecystokinin antagonism on postprandial lower oesophageal sphincter function in asymptomatic volunteers and patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1357-64.