

Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος και λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Χαράλαμπος Τζάθας

Τα τελευταία χρόνια αρκετά ενδιαφέροντα άρθρα στη διεθνή βιβλιογραφία εξετάζουν την αλληλεπίδραση της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Hp*) και της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ). Τα ερωτήματα είναι πολλά και οι απαντήσεις στα περισσότερα δεν έχουν ακόμη πλήρως τεκμηριωθεί. Στην παρούσα αναφορά θα γίνει προσπάθεια παρουσίασης των τελευταίων βιβλιογραφικών δεδομένων στα παρακάτω ερωτήματα:

Ποιος ο ρόλος του *HP* στην αιτιοπαθογένεια της ΓΟΠΝ;

Εάν υπάρχει τέτοιος ρόλος αυτός είναι έμμεσος εφόσον το *HP* δεν εποικίζει τον οισοφαγικό βλεννογόνο. Σε ποιον λοιπόν από τους παράγοντες που ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια της ΓΟΠΝ μπορεί να παρέμβει η *Hp* λοίμωξη; Γνωρίζουμε ότι η παλινδρομική οισοφαγίτις είναι αποτέλεσμα παρατεταμένης έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο γαστρικό περιεχόμενο λόγω ανεπάρκειας αντιαναγωγικού μηχανισμού, καθυστερημένης γαστρικής κένωσης και/ή ανεπαρκούς οισοφαγικής κάθαρσης. Το pH, η σύνθεση του παλινδρομούντος γαστρικού περιεχομένου και η ιστική αντίσταση του οισοφαγικού βλεννογόνου καθορίζουν τη βαρύτητα της ΓΟΠΝ.

Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με ΓΟΠΝ παρουσιάζουν κάποιου βαθμού καθυστερημένη γαστρική κένωση. Αν και η καθυστερημένη γαστρική κένωση αυξάνοντας τις παροδικές χαλάσεις του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ) αυξάνει την ποσότητα του παλινδρομούντος γαστρικού περιεχομένου και οι πρώτες αναφορές για τη συσχέτιση *Hp* λοίμωξης και γαστρικής κένωσης έδιναν αντικρουόμενα αποτελέσματα¹⁻⁶ νεότερες καλά τεκμηριωμένες μελέτες έδειξαν ότι ο ρυθμός γαστρικής κένωσης δεν επηρεάζεται από την παρουσία του *Hp*.^{7,8}

Πρόσφατα ερευνήθηκε ο ρόλος της φλεγμονής της καρδιάς του στομάχου στην παθογένεια της ΓΟΠΝ μια και η καρδιά θεωρείται σαν η κατ' εξοχήν αισθητική περιοχή του στομάχου που ρυθμίζει τη λειτουργία του ΚΟΣ. Η υπόθεση περιελάμβανε την παραδοχή παθολογικών κεντρομόλων αισθητικών σημάτων από τη φλεγμαινούσα περιοχή προς τον εγκέφαλο με αποτέλεσμα διαταραχή της ρύθμισης της λειτουργίας του ΚΟΣ.²⁸ Αν και η φλεγμονή της καρδιάς (καρδίτις) έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται σε *Hp* λοίμωξη τουλάχιστον σε δύο πρόσφατες μελέτες (AGA, 1997) δεν φάνηκε αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ΓΟΠΝ σε ασθενείς με *Hp* καρδίτιδα σε σχέση με ομάδα ελέγχου.^{9,10}

Η *Hp* γαστρίτις συνοδεύεται από απελευθέρωση κυτταροκινών και NO²⁹ που μπορούν αφενός να επιδράσουν στη λειτουργία του ΚΟΣ³⁰ αφετέρου να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση και βλεννογονική βλάβη στον άνω οισοφάγο. Επίσης η *Hp* λοίμωξη οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση προσταγλανδινών³¹ που μαζί με τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορούν να ευαισθητοποιήσουν απαγωγές νευρικές οδούς και να ελαττώσουν την πίεση του ΚΟΣ. Φαίνεται ότι η υπερπαραγωγή προσταγλανδινών στην παλινδρομική οισοφαγίτιδα οδηγεί σε ένα φαύλο κύκλο δυσλειτουργίας του ΚΟΣ, παλινδρόμησης, φλεγμονής του βλεννογόνου, επίταση της δυσλειτουργίας του ΚΟΣ και περαιτέρω παλινδρόμησης.³²

Ένας άλλος πιθανός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός για τη ΓΟΠΝ είναι αυτός της αυξημένης γαστρικής έκκρισης σε *Hp* λοίμωξη. Είναι γνωστό ότι η *Hp* λοίμωξη αυξάνει τη βασική και μεταγευματική απελευθέρωση γαστρίνης και την ευαισθησία στη γαστρίνη των τοιχωματικών κυττάρων με αποτέλεσμα αυξημένη έκκριση HCl¹¹⁻¹⁴ και ότι η εκρίζωση του *Hp* ελαττώνει σημαντικά τη βασική και τη μετά διέγερση με πενταγαστρίνη και με το πεπτίδιο που απελευθερώνει τη γαστρίνη, γαστρική έκκριση.¹⁵ Αν και τα δεδομένα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η *Hp* λοίμωξη καθιστά το γαστρικό υγρό πιο επιθετικό για τον οισοφαγικό βλεννογόνο (αυξημένη γαστρική έκκριση) και ως εκ τούτου η εκρίζωσή του θα μείωνε τις πιθανότητες ΓΟΠΝ, στην πραγματικότητα κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει μια και η ενδογαστρική οξύτητα όχι μόνο δεν μειώνεται μετά την εκρίζωση του *Hp* αλλά μπορεί και να αυξάνει (πτώση

pH) κάτι που γίνεται ιδιαίτερα αντιληπτό σε ασθενείς σε αγωγή με ομεπραζόλη όπου η εκκρίωση του *Hr* έριξε το ενδογαστρικό pH από 5,5 σε 3.^{16,17}

Φαίνεται ότι η *Hr* λοίμωξη προκαλεί τέτοια φαινόμενα ώστε η ενδογαστρική οξύτητα να παραμένει χαμηλή. Τέτοια φαινόμενα μπορεί να είναι η παραγωγή από το *Hr* ουσιών που αναστέλλουν τη γαστρική έκκριση οξέος όπως η παραγωγή πρωτεΐνης αναστολέα της έκκρισης (Cave, Lancet, 1989) και η παραγωγή λιπαρών οξέων αναστολέων της H^+/K^+ -ATPάσης (Beil, Gut 1994), η δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση (Ladas, Gut 1996) και η μεταβολή της φαρμακοκινητικής της ομεπραζόλης (Lambert, Gut 1995). Όμως τα κυριότερα φαινόμενα είναι η παραγωγή από το *Hr* εξουδετερωτικών του οξέος ουσιών, τριτοταγών αμινών και κύρια αμμωνίας¹⁹ και η προκαλούμενη από το *Hr* γαστρίτιδα του σώματος.¹⁸

Φαίνεται ότι η αμμωνία, που παράγεται σε μεγάλη ποσότητα από το *Hr* και έχει ισχυρή εξουδετερωτική ικανότητα σε υψηλό pH μπορεί να ελαττώσει σημαντικά την ερεθιστική δυνατότητα του παλινδρομούντος γαστρικού υγρού στον οισοφάγο όπου το pH είναι αρκετά υψηλό, αλλά και όπως συμβαίνει και με άλλες ερεθιστικές ουσίες μπορεί να προκαλέσει προστατευτική προσαρμογή του οισοφαγικού βλεννογόνου.

Η ποσότητα του παραγόμενου οξέος στο φλεγμαίνοντα στόμαχο εξαρτάται κύρια από τη βαρύτητα της γαστρίτιδας του σώματος. Όσο σοβαρότερη είναι η γαστρίτιδα του σώματος τόσο χαμηλότερη είναι η παραγωγή οξέος, που επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα περίπου έξι μήνες μετά την εκκρίωση της λοίμωξης. Το φαινόμενο πιθανόν οφείλεται στην παραγωγή κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-1β, στην παραγωγή NO (Bravo, Gastroenterology 1995), στην εξαφάνιση των M_3 (Pfeiffer, Gut 1995) και στην εμφάνιση γιγαντιαίων γαστρικών πτυχών με ελαττωμένη έκκριση οξέος (Yasunaga, Gut 1994) που παρατηρούνται στη μέτρια και σοβαρή γαστρίτιδα του σώματος. Η διαρροή διπτανθρακικών από το φλεγμαίνοντα βλεννογόνο (Guttu, Gastroenterology, 1994) και η παλινδρομη διατοικοματική διάχυση οξέος (Takeuchi, Dig Dis Sci, 1995) επίσης συμβάλλουν στη μείωση της ενδογαστρικής οξύτητας. Τελικά η *Hr* γαστρίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα με καταστροφή των οξυντικών αδένων και υποχλωρυδρία. Δύο πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν το σημαντικό προστατευτικό ρόλο της γαστρίτιδας του σώματος στην ανάπτυξη ΓΟΠΝ.^{33,27} Στην πρώτη, οι ασθενείς με συμπτώματα παλινδρόμησης χωρίς οισοφαγίτιδα είχαν πολύ συχνότερα ενεργό γαστρίτιδα του σώματος απ' ότι οι ασθενείς με ΓΟΠΝ και οισοφαγίτιδα, και στη δεύτερη η βαρύτητα της γαστρίτιδας του σώματος πριν τη θεραπεία εκκρίωσης του *Hr* ήταν παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη παλινδρομικής οισοφαγίτιδας μετά τη θεραπεία.

Τέλος εάν η γαστρίνη, ακόμη και σε φυσιολογικά επίπεδα, αυξάνει την πίεση του ΚΟΣ, κάτι που είναι αμφιλεγόμενο, τότε η *Hp* λοίμωξη προφυλάσσει από ΓΟΠΝ λόγω της προκαλούμενης υπεργαστριναιμίας. Το φαινόμενο αυτό πρέπει να είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με ελαττωμένη έκκριση οξέος σαν αποτέλεσμα μέτριας ή σοβαρής *Hp* γαστρίτιδας του σώματος.

Αν και πολλές από τις παραπάνω αναφερθείσες προτάσεις είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες πιστεύουμε ότι απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση μια και η συχνότητα της *Hp* λοίμωξης σε ασθενείς με παλινδρομική νόσο πιθανόν δεν διαφέρει από ομάδες ελέγχου.²⁰ Είναι επίσης χαρακτηριστικό ότι σε χώρες με σχετικά χαμηλή συχνότητα ΓΟΠΝ, οι περισσότεροι ασθενείς με ΓΟΠΝ δεν έχουν *Hp* λοίμωξη.

Το *Hp* πιθανόν να παίζει κάποιο προστατευτικό ρόλο στην πρόκληση βαρειάς οισοφαγίτιδας όταν προκαλεί μέτρια έως σοβαρή γαστρίτιδα. Ο ρόλος αυτός είναι εμφανής σε όσες μελέτες αιτιολογήθηκε και ο βαθμός της συνυπάρχουσας γαστρίτιδας.²¹ Η προκαλούμενη από τη γαστρίτιδα ελάττωση της γαστρικής έκκρισης οξέος είναι μια ελκυστική πιθανή εξήγηση για τον προστατευτικό ρόλο του *Hp* στην εμφάνιση σοβαρής οισοφαγίτιδας.

Ποιος ο ρόλος της *Hp* λοίμωξης στη θεραπεία των ασθενών με ΓΟΠΝ;

Σε δύο δημοσιευμένες κλινικές μελέτες^{22,23} οι συγγραφείς σε δεύτερο στάδιο προσδιόρισαν την παρουσία *Hp* λοίμωξης. Η *Hp* λοίμωξη δεν είχε καμιά επίδραση στα ποσοστά επούλωσης της παλινδρομικής οισοφαγίτιδας μετά 4 εβδομάδες πρωινής χορήγησης ομεπραζόλης 20 ή 40 mg. Σε μία όμως μελέτη²³ κατά τη διάρκεια 12μηνιαίας θεραπείας συντήρησης με ομεπραζόλη τα ποσοστά υποτροπής της οισοφαγίτιδας ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους *Hp*(+) ασθενείς, 13,3% στους ασθενείς που ελάμβαναν 20 mg ημερησίως ομεπραζόλη και 25,6% σε όσους ελάμβαναν 10 mg ημερησίως ομεπραζόλη, σε σύγκριση με 27,5% και 41,7% αντίστοιχα στην ομάδα των *Hp*(-) ασθενών.

Πρέπει οι ασθενείς με ΓΟΠΝ που βρίσκονται σε αντιεκκριτική θεραπεία συντήρησης να εκριζώνουν το *Hp*;

Ό,τι είναι σήμερα γνωστό για τη φυσική ιστορία της *Hp* γαστρίτιδας και τη σχέση της με την ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος βασίζεται στην παραδοχή ότι η διάγνωση της ατροφικής γαστρίτιδας μπορεί να είναι και ακριβής και αναπαραγώγιμη. Εν τούτοις, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ο βαθμός συναίνεσης των παθολογοανατόμων σ' αυτό το θέμα είναι φτωχός και οι όροι "ατροφική γαστρίτις" και "γαστρική ατροφία" είναι ανεπαρκώς καθορι-

σμένοι και ως εκ τούτου ελάχιστα κατανοητοί. Επιπλέον η γένεση και η εξέλιξη των ατροφικών αλλοιώσεων στο γαστρικό βλεννογόνο μερικών, αλλά όχι όλων, ατόμων με *Hp* λοίμωξη δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες.

Η απουσία αυστηρών κριτηρίων για την ατροφική γαστρίτιδα είναι μερικώς τουλάχιστον υπεύθυνη για τις πρόσφατες αναφορές που αφορούν στη μακροχρόνια φαρμακευτική αναστολή της γαστρικής έκκρισης σε ασθενείς με *Hp* λοίμωξη. Είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια χορήγηση PPIs μεταβάλλει την ενδογαστρική κατανομή του *Hp* με ελάττωση του εποικισμού στο άντρο και αύξηση του εποικισμού του θόλου.²⁴ Ο Kuipers και συν. χρησιμοποιώντας ένα ευρύ προσδιορισμό του όρου "ατροφία" όπου οι οξυντικοί αδένες μπορεί να διαχωριστούν και να εξαφανιστούν από τη φλεγμονή, αλλά όχι απαραίτητα να καταστραφούν και αντικατασταθούν από ινώδη ιστό ή μεταπλαστικό επιθήλιο, κατέληγε στη μελέτη του²⁵ ότι η θεραπεία με ομεπραζόλη προκαλεί σημαντική αύξηση της γαστρίτιδας του σώματος κάτι που εξηγεί την ανάπτυξη σε μεγάλο αριθμό ασθενών μετά αρκετά χρόνια συνεχούς αντιεκκριτικής θεραπείας, ατροφίας του σώματος. Συνεπώς όλοι οι ασθενείς σε αντιεκκριτική θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να λάβουν και θεραπεία εκρίζωσης εάν είναι *Hp*(+) μια και ο όρος "ατροφική γαστρίτις" παραπέμπει σε κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Πρόσφατες όμως μελέτες που ανακοινώθηκαν στο AGA-1997 κατέληξαν σε εντελώς αντίθετα αποτελέσματα μια και η παρατεταμένη αναστολή της γαστρικής έκκρισης δεν διευκόλυνε την ανάπτυξη γαστρικής ατροφίας σε *Hp*(+) ασθενείς με ΓΟΠΝ ούτε την εμφάνιση εντερικής μεταπλασίας, που αποτελεί το κύριο προκαρκινικό στάδιο για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.²⁶

Σύμφωνα με τις πρόσφατες αυτές μελέτες δεν κρίνεται σκόπιμη η εκρίζωση του *Hp* σε ασθενείς με ΓΟΠΝ που βρίσκονται σε θεραπεία συντήρησης λαμβανομένου υπ' όψιν και του πιθανολογούμενου προστατευτικού ρόλου της *Hp* λοίμωξης στην εμφάνιση υποτροπών.²³

Προκαλεί η εκρίζωση *Hp*, ΓΟΠΝ;

Τα δύο τελευταία χρόνια υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για την πιθανότητα η εκρίζωση του *Hp* να προκαλεί παλινδρομική νόσο, που στηρίζεται κύρια σε ανέκδοτες μαρτυρίες. Στο AGA (1997) παρουσιάστηκαν σημαντικά στοιχεία από πρόσφατες μεγάλες μελέτες σε ασθενείς με γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος στις οποίες φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς είχαν οπισθοστερνικό καύσος πριν τη θεραπεία εκρίζωσης. Αν και ο καύσος παρέμενε και μετά τη θεραπεία εκρίζωσης το ποσοστό των ασθενών με καύσο ήταν σημαντικά μικρότερο ($MACH_2$). Εν τούτοις δημοσιευμένη μελέτη με τριε-

τή παρακολούθηση ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος παρατηρεί ότι ένα στατιστικά σημαντικό ποσοστό ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος με επιτυχή εκρίζωση *Hp* ανέπτυξε ενδοσκοπική οισοφαγίτιδα, σε σχέση με ασθενείς όπου η θεραπεία απέτυχε.²⁷

Οι αντικρουόμενες απόψεις που παρουσιάστηκαν υπογραμμίζουν την ανάγκη προοπτικών μελετών που θα διευκρινίσουν το ρόλο του *Hp* στην ΓΟΠΝ. Ο ρόλος της *Hp* γαστρίτιδας φαίνεται σήμερα να είναι ιδιαίτερα σημαντικός και μη δικαιολογημένες θεραπείες εκρίζωσης ή χαμηλά ποσοστά *Hp* λοίμωξης είναι πολύ πιθανόν, μετά από πολλά χρόνια, να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο βαρύτερων οισοφαγίτιδων και επιπλοκών τους σε σχέση με πληθυσμούς με υψηλά ποσοστά λοίμωξης. Η τοπογραφία της *Hp* γαστρίτιδας προς το παρόν κατευθύνει τις επιλογές μας για εκρίζωση ή όχι του *Hp* μια και η καθ' υπεροχήν γαστρίτιδα του άντρου φαίνεται ότι επιβαρύνει τη ΓΟΠΝ ενώ η καθ' υπεροχήν γαστρίτιδα του σώματος και η πανγαστρίτιδα δρουν προστατευτικά. Βέβαια η εκρίζωση της *Hp* λοίμωξης σε ασθενείς με ΓΟΠΝ μπορεί να καθιστά αναποτελεσματική την αντιεκκριτική θεραπεία, προφυλάσσει όμως από επιβάρυνση της γαστρίτιδας του σώματος. Τι θα δείξει το μέλλον;

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Prakash C, Marshal BJ, et al. Gastric emptying of solids in patients with *Campylobacter pylori* gastritis. Am J Gastroenterol 1987;82:935.
2. Corinaldesi R, Stangellini V, et al. Effect of chronic administration of sisapride on gastric emptying of a solid meal and on dyspeptic symptoms in patients with nonulcer gastroparesis. Gut 1987;28:300-5.
3. Barnett JL, Behler EM, et al. *Campylobacter pylori* is not associated with gastroparesis. Dig Dis Sci 1989;34:1677-80.
4. Tucci A, Corinaldesi R, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. Gastroenterology 1992;103:768-74.
5. Stangellini V, Ghidini C, et al. Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and nonulcer dyspepsia. Gut 1992;33:246-51.
6. Pieramico O, Ditschuneit H, Malfertheiner P. Gastrointestinal motility in patients with non ulcer dyspepsia: A role for *Helicobacter pylori* infection? Am J Gastroenterol 1993;88:364-8.
7. Minocha A, Mokshagundam S, et al. Alteration in upper gastrointestinal motility in *Helicobacter pylori*-positive nonulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1994;89:1797-800.

8. Chang Chi-Sen, Chen Gran-Hum, et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:474-9.
9. Spechler SJ, Wang HH, et al. Inflammation of the gastric cardia and *H. pylori* infections are not risk factors of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction. *DDW* 1997;A-796(3177).
10. Goldblum JR, Vicari J, et al. Carditis and intestinal metaplasia: It's all *H. pylori*. *DDW* 1997;A-797(3182).
11. Levi S, Haddad G, et al. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcer: The gastrin link. *Lancet* 1989;i:1167-8.
12. Mullin GE, Kallo AN. Does *Helicobacter pylori* infection affect gastric acid secretion? *Gastroenterology* 1990;98:A92.
13. Moss SF, Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patient with duodenal ulcer: effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1993;34:888-92.
14. Konturek JW, Gillessen A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* restores the inhibitory effect of cholecystokinin on postprandial gastrin release in duodenal ulcer patients. *Gut* 1995;37:482-7.
15. Harris AW, Gummett PA, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer lowers basal and peak acid outputs to gastrin releasing peptide and pentagastrin. *Gut* 1996;38:663-7.
16. Verdu EF, Armstrong D, et al. Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:539-43.
17. Labenz J, Tillenburg B, et al. *Helicobacter pylori* augments the pH increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996;110:725-732.
18. Borody TJ, Andrews P, et al. Apparent reversal of early gastric mucosal atrophy after triple therapy for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterology* 1993;88:1266-8.
19. Trinh LT, Al-Assi MT, et al. A comparison of gastric juice NH₃ analysis by enzymatic Kit (K) and electrode (E) in normal and *Hp* infected subjects. *Am J Gastroenterology* 1994;89:A21.
20. Csendes A, Smok G, et al. *Dis Esoph* 1997;10:38-42.
21. Mihara M, Haruma K, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis. *Gut* 1996;39(suppl 2):A94.
22. Bate CM, Booth SN, et al. Omeprazole 10 mg or 20 mg once daily in the prevention of recurrence of reflux oesophagitis. *Gut* 1995;36:492-8.
23. Hallerback B, Unge P, et al. Omeprazole or Ranitidine in long term treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1994;107:1305-11.
24. Logan RPH, Walker MM, et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12-16.
25. Kuipers EJ, Uyterlinde AM, et al. Increase of *Helicobacter pylori* associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: Implications for long term safety. *Am J Gastroenterol* 1995;90(9):1401-6.
26. Lundell L, Havu N, et al. Gastritis development and acid suppression therapy. Revisited results of a randomised clinical study with long-term follow up. *Gastroenter-*

- ology 1997;112:A28.
27. Labenz J, Blum AL, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux oesophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-7.
 28. Mittal RK, Holloway RH, Penarini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601-10.
 29. Wilson KT, Ramanujam KS, Mobley HLT, et al. *Helicobacter pylori* stimulates nitric oxide synthase expression and activity in a murine macrophage cell line. *Gastroenterology* 1996;111:1524-33.
 30. Preikseitis HG, Tremblay L, Diamant NE. Nitric oxide mediates inhibitory nerve effects in human esophagus and lower oesophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1994;39:770-5.
 31. Laine L, Cominelli F, et al. Interaction of NSAIDs and *Helicobacter pylori* on gastrointestinal injury and prostaglandin production: a controlled double blind trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:127-35.
 32. Morgan GP. Deleterious effects of prostaglandin E₂ in reflux oesophagitis. *Med Hypotheses* 1996;46:42-4.
 33. De Koster E, Ferhat M, et al. *Helicobacter pylori*, gastric histology and gastroesophageal reflux disease (abstract). *Gut* 1995;37(Suppl):A36.