

Revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo
Journal of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology

Gastroenterolog

Letnik 10, supplement 1, marec 2006 / *Volume 1, Supplement 1, March 2006*



Učinkovitost omeprazola (kapsul Ultop)
pri akutnem in vzdrževalnem zdravljenju
in lažšanju simptomov bolnikov
z gastroezofagealno refluksno boleznijo



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJU
IN HEPATOLOGIJU

 KRKA

Zaključno poročilo

Učinkovitost omeprazola (kapsul Ultop) pri akutnem in vzdrževalnem zdravljenju in lažšanju simptomov bolnikov z gastroezofagealno refluksno boleznijo

Poregistracijska multicentrična prospektivna in randomizirana raziskava
(faza IV) z omeprazolom

km 01/2003 - ULTOPGERB/SI

GLAVNA RAZISKOVALCA:

prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

prim. asist. dr. Borut Kocijančič, dr. med.

SPONZOR KRKA - ODGOVORNA OSEBA:

Marijan Ivanuša, dr. med.

Gastroenterolog

ISSN 1408-2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku. Gastroenterolog is the official journal of the Slovene Association for Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

**Naslov uredništva / Editorial office
Klinični center Ljubljana**

Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Urednik / Editors

Verica Ferlan-Marolt, Eldar Gadžijev, Saša Markovič,
Stane Repše, Bojan Tepeš

Uredniški odbor / Editorial Board

Andrej Gruden, Matjaž Koželj, Manfred Mervic,
Rok Orel, Lojze Pleskovič, Stojan Potrč, Pavel Skok,
Valentin Sojar, Milan Stefanovič

Uredniški svet / Editorial Council

Erika Brenčič, Anton Cerar, Breda Jamar,
Borut Kocijančič, Pavel Košorok, Miran Koželj,
Igor Križman, Mirko Omejc, Miran Rems, Marjeta
Sedmak, Marjan Skalicky, Bor Urbančič, Mihael Zajec

**Priprava za tisk in tisk / Desk-top publishing
and printing**

Studio N, Tina Noč, s. p.

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno.
Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za
gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v
članarino.

Naklada 1000 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly.
Yearly subscription for members of the Slovene
Society for gastroenterology and hepatology is
included in the membership fee.

Printed in 1000 copies.

Vsebina

UVODNIK	5
SODELAVCI	7
IZVLEČEK	9
1. UVOD	11
2. NAMEN RAZISKAVE	12
3. METODE DELA	14
4. REZULTATI	16
4.1. Akutna faza	16
4.1.1. Bolniki	16
4.1.2. Simptomi in znaki bolezni	18
4.1.3. Učinkovitost	22
4.1.4. Varnost	24
4.1.5. Končna ocena zdravljenja	25
4.2. Vzdrževalna faza	25
4.2.1. Bolniki	25
4.2.2. Učinkovitost	26
4.2.3. Varnost	29
4.2.4. Končna ocena zdravljenja	29
5. ZAKLJUČEK	30
6. LITERATURA	32

Uvodnik

Klinične raziskave so zahtevna naloga, kar se kaže na več ravneh: na organizacijskem, strokovno-znanstvenem, dokumentacijsko-arhivarskem pa tudi finančnem. Prav zato je v slovenskem prostoru velikih in zahtevnih kliničnih raziskav razmeroma malo.

Znanost kliničnih raziskav in predpisi, ki jih urejajo, so neizprosni. Zanesljivost, zaupanje, verodostojnost morajo biti v vseh fazah raziskave popolnoma preverljivi. V majhnem slovenskem prostoru, kjer vsi poznamo drug drugega, je torej raziskava lahko, najbrž pa po svoje tudi mora biti, potrditiv medsebojnega partnerstva, kolegialnosti, zaupanja. Glede na geografsko majhnost Slovenije in glede na omejeno število strokovnjakov smo v sodobnem globaliziranem svetu lahko uspešni samo kot tim. Pomemben del timskega dela je tudi medsebojna kritičnost. Brez te ni znanstvenega razvoja.

Dobra klinična raziskava ni le tista, ki daje jasne odgovore na postavljena vprašanja. Tudi ni dobra izključno tista, ki išče in najde odgovore na doslej neodgovorjena vprašanja. Da bi se dokopali do povsem trdnih odgovorov, ki jim lahko zaupamo, je v medicini velikokrat treba narediti na videz podobne raziskave, poiskati sorodne odgovore na podobna vprašanja. Velikokrat se je že zgodilo, da je raziskava pogumno postavila temelje novi doktrini, nadaljnje raziskave pa so jih tako razrahljale, da je bilo treba začeti znova. Iz nič. Zato je pomembno delati tudi raziskave, ki so podobne drugim raziskavam in ki navidezno le potrjujejo in pritrjujejo prejšnjim, tujim rezultatom. Na ta način v svetovno zakladnico znanja dodamo kamenček, dodatno potrditiv, dodaten glas, da soglasje glede posameznega medicinskega vprašanja stoji na trdnih temeljih. Pomen takih raziskav - če so seveda dobro zasnovane - je tudi, da lahko zastavijo nova vprašanja, in včasih so drago-

cene prav zaradi njih in zaradi dvomov o dotedanjem vedenju, ki jih sprožajo. Včasih je večje bogastvo skrito ravno v proženju novih vprašanj kot pa v iskanju odgovorov na stara vprašanja.

Obsežna slovenska randomizirana klinična raziskava, v kateri smo zdravili bolnike z gastroezofagealno refluksno boleznijo z zdravilom Ultop, je bila največja raziskava na področju gastroenterologije v Sloveniji. Že samo to dejstvo postavlja raziskavo na prav posebno mesto. Uspelo nam je izpeljati tako kratkotrajno zdravljenje bolnikov z vsemi stopnjami te bolezni kot tudi zaključiti dolgotrajno, enoletno spremljanje teh bolnikov.

V tem vseslovenskem projektu je sodelovalo več kot 50 strokovnjakov s področja gastroenterologije in drugih področij biomedicinskih znanosti. Uspelo nam je potrditi varnost in učinkovitost zdravljenja gastroezofagealne refluksne bolezni z zdravilom Ultop. Hkrati pa je raziskava odprla pomembno novo vprašanje, na katero tudi v svetovnem merilu še ni jasnega odgovora: kakšna je učinkovitost kratkotrajnega zdravljenja ne-erozivne gastroezofagealne refluksne bolezni z blokatorji protonske črpalke. Morda prav to vprašanje daje tej raziskavi poleg vsega navedenega še največjo težo. Dileme torej ni. Pot je načrtana. (Po)iščimo odgovor.

Borut Štabuc
Borut Kocijančič
Marijan Ivanuša

Sodelavci

Glavna raziskovalca:

1. prim. asist. dr. Borut Kocijančič, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
2. prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana

Raziskovalci:

3. Stanislav Benedik, dr. med.,
Zasebna ambulanta, Kranj
4. Radislav Bratina, dr. med.,
Diagnostični center Vila Bogatin d.o.o., Bled
5. Matjaž Brenčič, dr. med.,
Bolnišnica dr. J. Potrča, Ptuj
6. Milan Drenovec, dr. med.,
Diagnostični center Vila Bogatin d.o.o., Bled
7. prim. asist. dr. Ivan Ferkolj, dr. med.,
svetnik, Klinični oddelek za
gastroenterologijo,
KC Ljubljana

8. prim. Franc Ferlič, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
9. Alenka Forte, dr. med.,
Medicinski center Helix d.o.o., Hrastnik
10. Bojan Glavnik, dr. med.,
Endomed d.o.o., Celje
11. Marjan Gorenc, dr. med.,
Bolnišnica Novo mesto
12. Boštjan Gorjup, dr. med.,
Bolnišnica Novo mesto
13. Franc Gril, dr. med.,
Bolnišnica Celje
14. Andrej Gruden, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
15. Ana Hauzer Petrovič, dr. med.,
Bolnišnica Murska Sobota
16. Jasenko Hero, dr. med.,
Bolnišnica dr. Franc Derganc, Šempeter
17. Andrej Hribernik, dr. med.,
Bolnišnica Jesenice

18. Marija Humek Petelinc, dr. med.,
Bolnišnica Brežice
19. Janez Jereb, dr. med.
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
20. Gorazd Jernejšek, dr. med.,
Bolnišnica Celje
21. Jožica Jurca Kren, dr. med.,
Bolnišnica Trbovlje
22. Zdenko Kikec, dr. med.,
Bolnišnica Slovenj Gradec
23. Marko Klančič, dr. med.,
Bolnišnica dr. Franc Derganc, Šempeter
24. Gorazd Kolar, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
25. Darko Košutič, dr. med.,
Zasebna ambulanta, Rogaška Slatina
26. Matjaž Koželj, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
27. Ljiljana Ljepović, dr. med.,
Diagnostični center Vila Bogatin d.o.o., Bled
28. Marjan Kristanc, dr. med.,
Bolnišnica Golnik
29. Tamara Marušič, dr. med.,
Bolnišnica Izola
30. Manfred Mervic, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
31. Vanda Mioč, dr. med.,
Bolnišnica Izola
32. Vladimir Natek, dr. med.,
Bolnišnica Slovenj Gradec
33. Katja Novak, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
34. mag. Žarko Pinter, dr. med.,
Archimed d.o.o., Maribor
35. Enriko Plevnik, dr. med.,
Bolnišnica Slovenj Gradec
36. Andrej Premrov, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
37. Tatjana Puc Kous, dr. med.,
Zasebna ambulanta, Radenci
38. mag. Sonja Puhr Moličnik, dr. med.,
Internistična gastroenterološka ambulanta,
Slovenj Gradec
39. asist. mag. Aljaž Repše, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
40. Marija Ribnikar, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
41. Borut Rijavec, dr. med.,
Bolnišnica Topolšica
42. mag. Jože Seljak, dr. med.,
Internistična gastroenterološka ambulanta,
Nova Gorica
43. prim. doc. dr. Marjan Skalicky, dr. med.,
Bolnišnica Maribor
44. Nataša Smrekar, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo,
KC Ljubljana
45. Milan Stefanovič, dr. med.,
Diagnostični center Vila Bogatin d.o.o., Bled
46. Renata Šibli, dr. med.,
Bolnišnica Celje
47. Boris Škofic, dr. med.,
Bolnišnica Golnik
48. prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med.,
Zdravilišče Rogaška - Zdravstvo,
Rogaška Slatina
49. Bor Urbančič, dr. med.,
Bolnišnica dr. Franc Derganc, Šempeter
50. Jasna Volfand, dr. med.,
Diagnostični center Vila Bogatin d.o.o., Bled

Izvleček

Uvod. Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je ena najpogostejših kroničnih zdravstvenih težav pri ljudeh in je iz leta v leto pogostejša. Zmanjšuje kakovost življenja in nezdravljena lahko povzroči številne zaplete, kot so krvavitve, razjede, strikture in rak. GERB je mogoče učinkovito zdraviti z zaviralci protonske črpalke. Med njimi ima omeprazol, ki je bil za klinično uporabo registriran 1989. leta, osrednjo vlogo.

Namen raziskave. V multicentrični prospektivni randomizirani klinični raziskavi smo v prvi fazi želeli potrditi učinkovitost 8-tedenskega zdravljenja z omeprazolom pri bolnikih z GERB-om brez ezofagitisa in z ezofagitisom. V drugi fazi raziskave smo želeli ugotoviti, ali je 12-mesečno vzdrževalno zdravljenje pri ozdravljenih bolnikih z GERB-om uspešnejše kot pa zdravljenje po potrebi glede na število ponovitev bolezni in izboljšanje kakovosti življenja. Ugotoviti smo želeli, kateri dejavniki vplivajo na zdravljenje, kateri so dejavniki tveganja

za ponovitev bolezni, neželene učinke, sodelovanje bolnikov med zdravljenjem in vpliv zdravljenja na kakovost življenja bolnikov.

Bolniki in metode. V 24 preiskovalnih centrih smo med 1. julijem in 31. novembrom 2003 vključili 291 bolnikov (142 moških in 149 žensk) z GERB-om, ki vsaj 30 dni niso prejemali zaviralcev protonske črpalke oziroma se v zadnjih 6 mesecih z njimi niso zdravili zaradi GERB-a. Glede na rezultat endoskopije ob prvem pregledu smo bolnike razdeli v tri skupine; skupina A brez endoskopsko potrjenega ezofagitisa (74 bolnikov (25,4 %)), skupina B ezofagitis stopnje A ali B (191 bolnikov (65,6 %) in skupina C ezofagitis stopnje C ali D (26 bolnikov (9 %)). Prvih 8 tednov zdravljenja sta skupini A in B prejemali 20 mg omeprazola dnevno, skupina C pa dvakrat po 20 mg dnevno. Osem tednov po začetku zdravljenja so imeli vsi bolniki skupin z endoskopsko dokazanim GERB-om (skupina B in C) kontrolno endosko-

pijo. Ozdravljeni bolnike skupine A in B smo randomizirali v skupino A1, ki je prejela 20 mg omeprazola po potrebi, in v skupino A2, ki je 12 mesecev vsak dan prejela 10 mg omeprazola. Ozdravljeni bolniki iz skupine C (skupina B) so 12 mesecev neprekinjeno jemali 20 mg omeprazola.

Srednja starost bolnikov je bila 49,3 let. Srednja teža bolnikov je bila 75,3 kg. Nekadilcev je bilo 79 % bolnikov, 47,3% je občasno ali redno pilo alkoholne pijače. 60 % bolnikov ni imelo sočasnih bolezni. Pred vključitvijo v raziskavo so simptomi GERB-a pri 50 % bolnikov trajali več kot 2 meseca, pri 35 % manj kot 2 meseca in pri 15 % manj kot 2 tedna. Zgago je navajalo 78 %, bolečino v epigastriju 65 %, regurgitacijo 58 %, spahovanje 58 %, retrosternalno bolečino 31 %, disfagijo 20 %, slabost 21 % in kašelj 21 % bolnikov. Najpogostejši vodilni simptomi so bili zgaga (68 %), bolečina v epigastriju (51 %), regurgitacija (34 %) in spahovanje (34 %). Jakost posameznih simptomov smo ocenjevali po štiristopenjski lestvici (0 brez simptomov, 1 blag občasen simptom, 2 zmerno hud simptom, 3 močno izražen simptom, ki moti kakovost življenja). Kakovost življenja je bila ocenjena ob vsakem pregledu na lestvici od 0 do 10.

Rezultati. Osem tednov po začetku zdravljenja smo ozdravitev ugotovili pri 260 bolnikih. Bolezen ni bila ozdravljena pri 31 bolnikih. Dva bolnika se nista odzvala na vabilo na kontrolni pregled. Endoskopsko ni bilo ezofagitisa pri 173 (84 %) bolnikov, ezofagitis stopnje A ali B je imelo 33 (16 %) bolnikov, medtem ko ezofagitis stopnje C ali D nismo endoskopsko ugotovili pri nobenem bolniku.

Povprečna jakost posameznih simptomov se je pri vseh bolnikih po 8 tednih statistično značilno zmanjšala ne glede na spol, starost, kajenje in uživanje alkohola. Tako se je povprečna jakost zgage zmanjšala z 1,7 na 0,3, povprečna jakost regurgitacije z 1,1 na 0,15, povprečna jakost bolečine v epigastriju z 1,43 na 0,17.

V vzdrževalno fazo zdravljenja je bilo vključenih 216 bolnikov; v skupino A1 (omeprazol po potrebi) 94 (43,5 %), v skupino A2 (omeprazol vsak dan) 102 (47,2 %), v skupino B 20 (9,3 %) bolnikov. Raziskavo je končalo 188 (87 %) bolnikov.

Po 12 mesecih se je bolezen v skupini A1 ponovila pri 30 (32 %) bolnikih, v skupini A2 pri 14 (13,7 %) in v skupini B pri 6 (30 %) bolnikih. Razlike so statistično značilne.

Najpogostejši neželeni učinki zaradi omeprazola v prvi fazi raziskave so bili: glavobol 2 %, utrujenost 1 %, vrtoglavica 0,7 %, driska 1,4 %, zaprtje 2,1 %, izguba teka 0,7 %, kožni izpuščaji 0,7 %. Med vzdrževalnim zdravljenjem je bilo pri 16 bolnikih prijavljenih 37 neželenih učinkov. Zaradi neželenega učinka je vzdrževalno zdravljenje prekinil en bolnik iz skupine B.

Ob začetku zdravljenja je bila povprečna kakovost življenja 5,7, ob prvem kontrolnem pregledu 4 tedne po začetku zdravljenja 8,1, 8 tednov po začetku zdravljenja 9,0 in ob zaključku zdravljenja 9,8.

Zaključki. Zdravljenje bolnikov z GERB-om z omeprazolom je varno, učinkovito in izboljša kakovost življenja. Vzdrževalno zdravljenje statistično značilno zmanjša število ponovitev bolezni.

1. Uvod

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je med prebivalci razvitega sveta čedalje pogostejša. GERB obsega širok spekter bolezni, od gastroezofagealne refluksne bolezni brez kliničnih in histopatoloških sprememb do resnih bolezni kot so erozivni ezofagitis, Barrettov požiralnik in adenokarcinom. Je torej bolezen, pri kateri obstaja tveganje za razvoj številnih zapletov, prav tako lahko poslabša kakovost življenja bolnikov, zato jo je treba čim prej odkriti in ustrezno zdraviti. GERB nastane zaradi neravnovesja med varovalnimi dejavniki, kot sta normalna antirefluksna bariera in sluznica požiralnika, in škodljivimi dejavniki, kjer imata osrednjo vlogo želodčna kislina in pepsin. Najznačilnejša simptoma GERB-a sta zgaga in nehoteno vračanje kisline v požiralnik (regurgitacija). Pogostost zgage je temeljno merilo za ugotavljanje pogostosti GERB-a v populaciji. Epidemiološke raziskave kažejo, da ima 20 do 40 % odraslih vsako leto težave, ki so posledica gastroezofagealnega refluksa. Endoskopska

preiskava požiralnika je kljub temu, da dve tretjini bolnikov z GERB-om nima endoskopsko vidnih sprememb požiralnikove sluznice najpomembnejša diagnostična metoda. Za oceno ezofagitisa se uporablja klasifikacija, ki je bila sprejeta na Svetovnem gastroenterološkem kongresu v Los Angelesu leta 1994.

Osnovni cilji zdravljenja GERB-a so umiritev bolezenskih simptomov, zacetitev poškodb na sluznici požiralnika, preprečevanje morebitnih zapletov refluksne bolezni in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. V zdravljenju GERB-a imajo osrednjo vlogo zaviralci protonske črpalke (ZPČ) osrednjo vlogo. ZPČ so učinkoviti pri erozivni in neerozivni refluksni bolezni (NERB). Omeprazol je prvi ZPČ, ki je bil odobren za klinično uporabo in je zaradi številnih kliničnih izkušenj standard za zdravljenje in raziskovanje bolezni, povezanih z želodčno kislino. Omeprazol je bil registriran leta 1988, v Sloveniji pa pod imenom Ultop eno leto kasneje.

2. Namen raziskave

V multicentrični prospektivni randomizirani klinični raziskavi smo želeli potrditi učinkovitost 8-tedenskega zdravljenja z omeprazolom pri bolnikih z GERB-om brez ezofagitisa ali z erozivnim ezofagitisom. V drugi fazi raziskave pa smo želeli ugotoviti ali 12-mesečno vzdrževalno zdravljenje pri ozdravljenih bolnikih z GERB-om v primerjavi z zdravljenjem po potrebi zmanjša število ponovitev bolezni. Ugotoviti smo želeli, kateri dejavniki vplivajo na zdravljenje, kateri so dejavniki tveganja za ponovitev bolezni, neželene učinke, sodelovanje bolnikov med zdravljenjem in vpliv zdravljenja na kakovost življenja bolnikov.

Cilji akutne ali prve faze zdravljenja

- Ugotoviti učinkovitost 8-tedenskega zdravljenja z 20 mg omeprazola pri bolnikih brez ezofagitisa in pri bolnikih z ezofagitisom stopnje A in B.

- Ugotoviti učinkovitost 8-tedenskega zdravljenja s 40 mg omeprazola pri bolnikih z ezofagitisom stopnje C in D.
- Ugotoviti delež bolnikov, pri katerih so se zaradi jemanja omeprazola pojavili neželeni učinki.
- Ugotoviti dejavnike, ki vplivajo na akutno zdravljenje.
- Ugotoviti, kako bo zdravljenje vplivalo na kakovost življenja bolnikov.

Cilji vzdrževalne ali druge faze zdravljenja pri ozdravljenih bolnikih

- Ugotoviti, ali je pri ozdravljenih bolnikih brez ezofagitisa in pri bolnikih z ezofagitisom stopnje A ali B ob vstopu v raziskavo 12-mesečno zdravljenje z 10 mg Ultopa S bolj učinkovito kot zdravljenje po potrebi z 20 mg Ultopa.

- Ugotoviti, ali je pri ozdravljenih bolnikih brez ezofagitisa in pri bolnikih z ezofagitisom stopnje C ali D ob vstopu v raziskavo 12-mesečno zdravljenje z 20 mg Ultopa bolj učinkovito kot zdravljenje po potrebi z 20 mg Ultopa.
- Ugotoviti dejavnike tveganja za ponovitev GERB-a.
- Ugotoviti delež bolnikov, pri katerih so se zaradi jemanja omeprazola pojavili neželeni učinki.
- Ugotoviti, kakšna je sodelovalnost (*compliance*) bolnikov med vzdrževalnim zdravljenjem.
- Ugotoviti, kako bo zdravljenje vplivalo na kakovost življenja bolnikov.

3. Metode dela

Multicentrična prospektivna stratificirana in randomizirana klinična raziskava je potekala v 24 preiskovalnih središčih. V raziskavo so bili vključeni bolniki z GERB-om obeh spolov, starejši od 18 let, ki so bili zaradi simptomov GERB-a napoteni na gastrokopijo in so izpolnjevali vstopne in izključitvene kriterije raziskave. Po opravljeni gastrokopiji so bili bolniki randomizirani v 3 skupine. V 1. skupino bolniki brez endoskopsko potrjenega ezofagitisa, v 2. skupino bolniki z ezofagitisom stopnje A in B. Bolniki v 1. in 2. skupini so 8 tednov jemali 20 mg Ultopa na dan. V 3. skupino so bili vključeni bolniki z ezofagitisom stopnje C in D. Ti bolniki so 8 tednov jemali 2-krat 20 mg Ultopa na dan. V raziskavo so bili vključeni bolniki, ki vsaj 30 dni niso jemali ZPČ oziroma se v zadnjih 6 mesecih z njimi niso zdravili zaradi GERB-a. V raziskavo niso bili vključeni bolniki z rakom in bolniki v končnem obdobju katere koli bolezni, nosečnice in doječe matere.

Med klinično raziskavo bolniki niso smeli jemati zdravil, ki bi lahko vplivala na potek bolezni ali rezultat zdravljenja: drugih ZPČ, zaviralcev H₂-receptorjev, mizoprostola, sukralfata, fenitoina, diazepama, varfarina, disulfirama, prednizona ali ciklosporina. Dovoljeno je bilo sočasno zdravljenje drugih spremljajočih bolezni; če je bilo to res potrebno in če sočasno zdravljenje ni vplivalo na potek GERB-a oziroma na rezultate zdravljenja. Dovoljeno je bilo tudi zdravljenje z antacidi.

Med raziskavo smo ciljno spremljali prisotnost 7 najpogostejših simptomov GERB-a: in sicer prisotnost zgage, regurgitacije, bolečine v trebuhu, retrosternalne bolečine, spahovanja, disfagije, slabosti in kašlja. Vodilni simptomi GERB-a so bili zgaga, bolečina v trebuhu, retrosternalna bolečina in spahovanje.

Pri bolnikih brez endoskopsko potrjenega ezofagitisa je bila ozdravitev potrjena glede na

odsotnost vodilnega simptoma v zadnjih 7 dni pred kontrolnim pregled (po 8 oziroma 16 tednih zdravljenja), pri tem pa noben drug simptom ni smel biti močnejše izražen kot na začetku zdravljenja oziroma ni smel biti hud. Pri bolnikih z ezofagitisom je bila ozdravitev potrjena klinično in endoskopsko. Ozdravljeni bolniki iz prvih dveh skupin akutne faze raziskave so bili združeni v eno skupino in nato randomizirano razdeljeni v dve novi skupini, A1 in A2. Bolniki v skupini A1 so po potrebi jemali 20 mg Ultopa, bolniki v skupini A2 pa so 12 mesecev neprekinjeno jemali 10 mg Ultopa S na dan. Bolniki s hudim začetnim ezofagitisom (skupina B) so po ozdravitvi neprekinjeno jemali 20 mg Ultopa na dan.

Ponovitev bolezni pri bolnikih brez endoskopsko potrjenega ezofagitisa je bila pri prvem pregledu vzdrževalnega dela raziskave potrjena na osnovi anamnestičnih podatkov (2 do

3 refluksne epizode na uro, daljše od 5 minut, več kot 1 dan v tednu ali refluksne težave več kot 1 uro na dan, več kot 1 dan v tednu). Ponovitev bolezni pri bolnikih z ezofagitisom je bila pri prvem pregledu vzdrževalnega dela raziskave potrjena na osnovi enakih anamnestičnih podatkov kot pri bolnikih brez endoskopsko potrjenega ezofagitisa in na osnovi endoskopskega pregleda. Če je bil endoskopski izvid ponovne endoskopije negativen, je bil upoštevan pozitiven klinični izvid.

V statistični analizi so kvantitativne spremenljivke opisane z najmanjšo (*min*) in največjo (*max*) vrednostjo, standardno deviacijo (*std*), mediano, srednjo vrednostjo (*mean*) in stopnjo pogostosti (%). Primerjava teh spremenljivk je narejena s testi *Chi square*, *Fisher's exact* in *Cochran-Mantel-Haenszel*. Za posamezne spremenljivke je uporabljen 95-odstotni interval zaupanja.

4. Rezultati

4.1. Akutna faza

4.1.1. Bolniki

V raziskavo je bilo vključenih 291 bolnikov z GERB-om, med njimi je bilo 149 žensk (51,2 %) in 142 moških (48,8 %).

Glede na endoskopski rezultat ob prvem pregledu so bili bolniki razdeljeni v 3 skupine:

1. skupina - bolniki brez endoskopsko potrjenega ezofagitisa (74 bolnikov, 25,4 %),
2. skupina - bolniki z blagim ezofagitisom stopnje A ali B (191 bolnikov, 65,6 %),
3. skupina - bolniki s hudim ezofagitisom stopnje C ali D (26 bolnikov, 9 %).

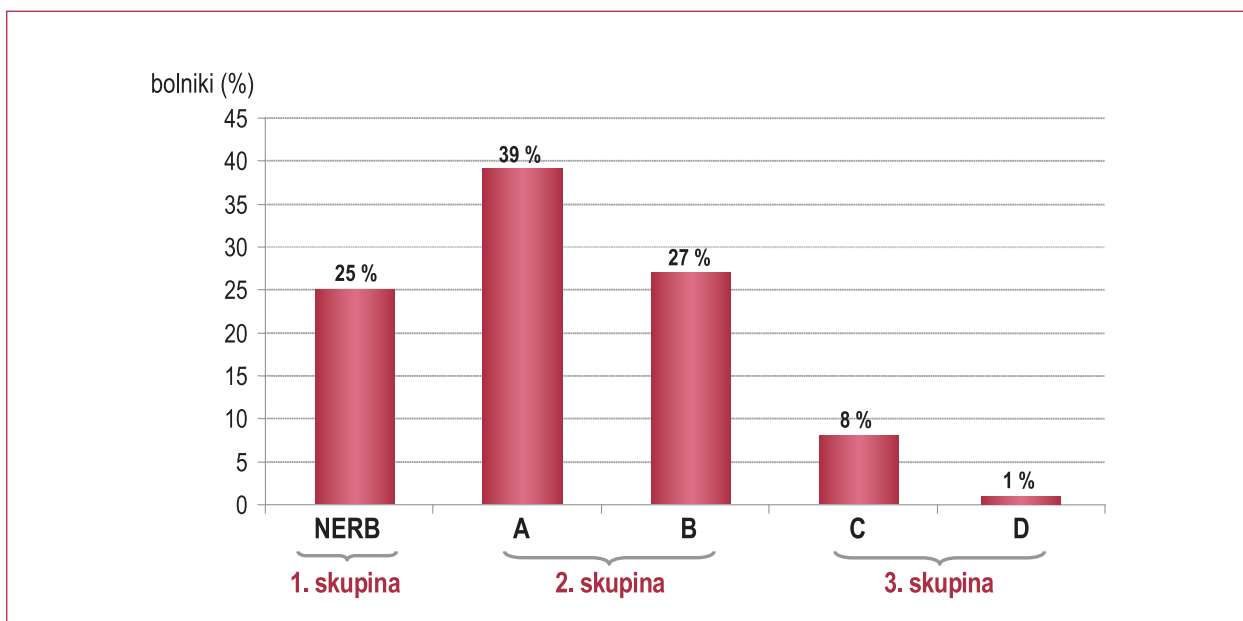
Moški so imeli v povprečju hujši ezofagitis ($p < 0,001$) kot ženske.

Srednja starost bolnikov je bila 49,3 leta. Srednja teža bolnikov je bila 75,3 kg.

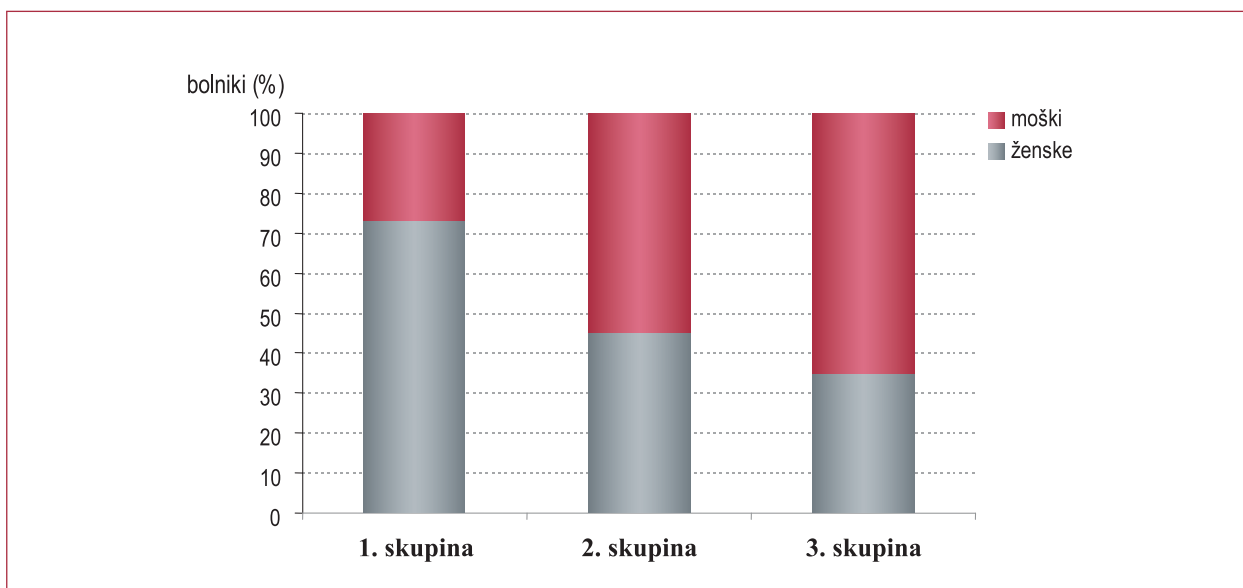
Nekadilcev je bilo 228 bolnikov (78,9 %), 61 (21,1 %) pa kadilcev. Med posameznimi skupinami ni bilo razlik glede kajenja. 126 bolnikov (47,2 %) je občasno ali redno pilo alkoholne pijače. Med posameznimi skupinami ni bilo razlik glede pitja alkohola.

Pred vključitvijo v raziskavo se je bolezen prvič pojavila pri 1,0 % bolnikov, pri 24,5 % bolnikov je bolezen trajala manj kot 6 mesecev, pri 14,1 % 6 do 12 mesecev, pri 13,1 % 12 do 24 mesecev, pri 47,6 % bolnikov pa že več kot 24 mesecev.

Le pri 5,9 % bolnikov so simptomi akutne bolezni trajali manj kot 1 teden, pri 35,9 % manj kot 1 mesec, pri 48,6 % bolnikov pa so bili simptomi akutne bolezni prisotni več kot 2 meseca.



Graf 1. Porazdelitev bolnikov glede na rezultat endoskopije ob vstopu v raziskavo



Graf 2. Porazdelitev bolnikov v posamezne skupine glede na spol

Tabela 1. Porazdelitev bolnikov glede na starost in telesno maso bolnikov

	N	Min	Max	Mean
Starost (leta)	288	20	82	49,3
Teža (kilogramami)	286	46,5	130	75,3

Tabela 2. Porazdelitev bolnikov glede na trajanje bolezni

	Prvi pojav bolezni	Do 6 mesecev	6 do 12 mesecev	12 do 24 mesecev	Več kot 24 mesecev
N	2	71	41	38	138
%	0,69	24,48	14,14	13,10	47,59

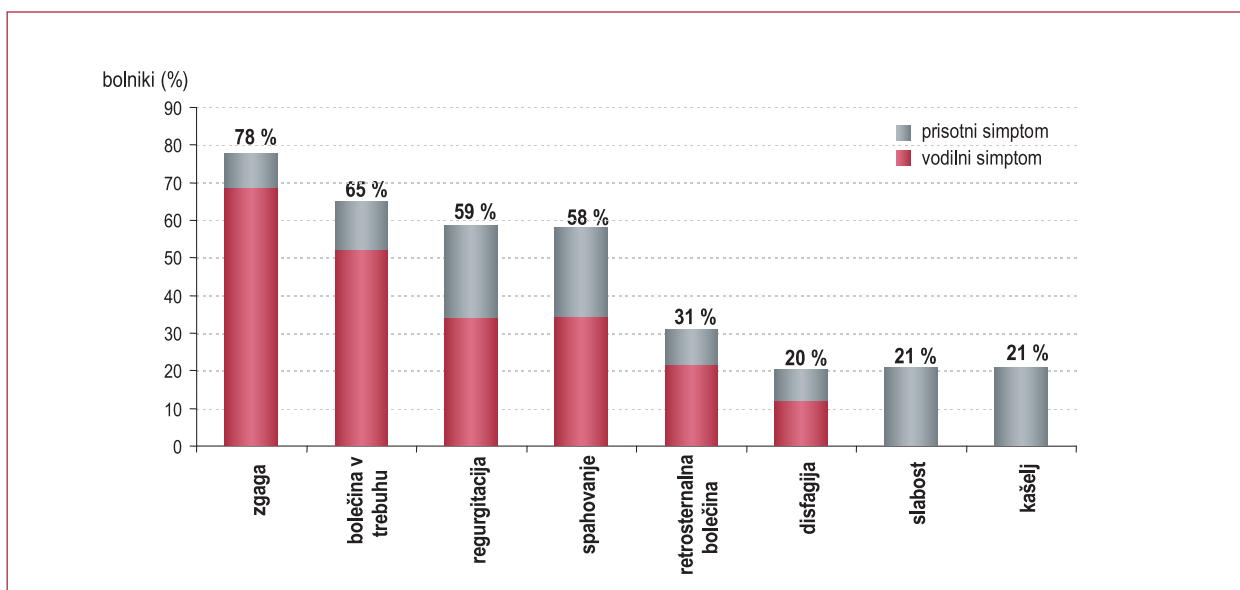
Tabela 3. Porazdelitev bolnikov glede na trajanje akutnega zagona GERB-a pred vključitvijo v raziskavo

	Do 1 teden	1 do 2 tedna	3 do 4 tedne	4 do 8 tednov	Več kot 8 tednov
N	17	28	57	47	141
%	5,86	9,66	19,66	16,21	48,62

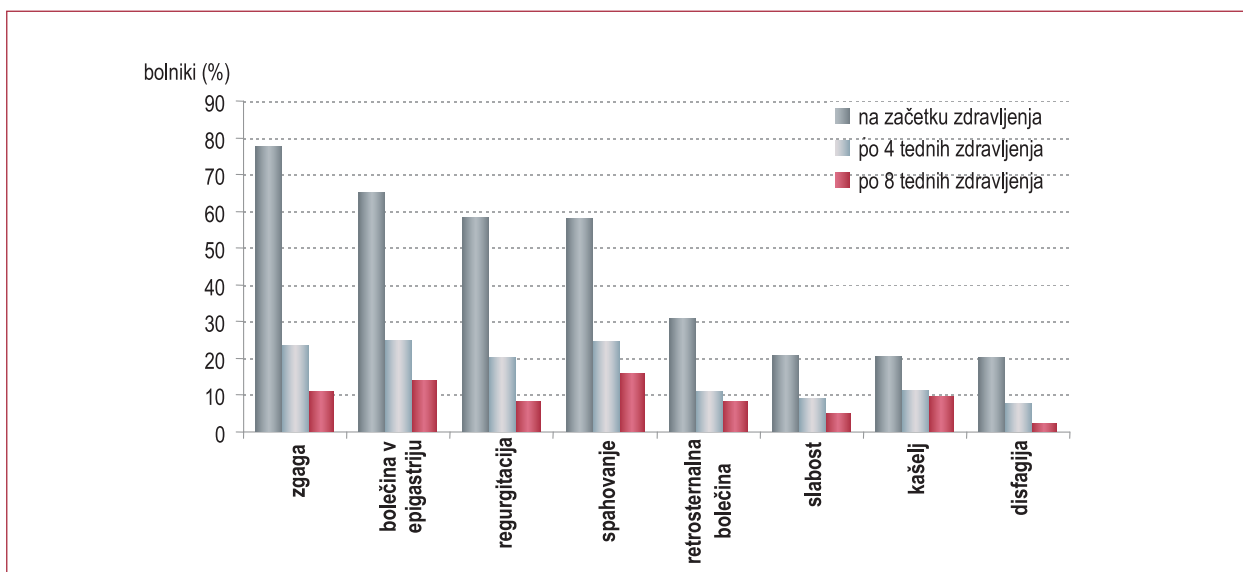
4.1.2. Simptomi in znaki bolezni

Prisotnost posameznih simptomov in znakov bolezni smo beležili na začetku zdravljenja, vsak dan med zdravljenjem in po končanem zdravljenju.

Pred vstopom v raziskavo je zgago navajalo 77,8 % bolnikov, bolečino v trebuhu 65,1 %, regurgitacijo 58,6 %, spahovanje 58,0 %, retrosternalno bolečino 31,1 %, slabost 20,8 %, kašelj 20,6 % in disfagijo 20,4 % bolnikov.



Graf 3. Odstotek bolnikov glede na vrsto simptoma ob začetku zdravljenja



Graf 4. Odstotek bolnikov glede na prisotnost simptomov na začetku zdravljenja, po 4 tednih in po 8 tednih zdravljenja

Po 8 tednih zdravljenja je imelo zgago kot najpogostejši simptom na začetku zdravljenja le še 10,7 % bolnikov.

V povprečju se je prisotnost vseh simptomov zmanjšala za približno 80 %.

Intenziteta simptomov in znakov bolezni je bila določena na osnovi naslednje lestvice:

brez simptomov (označeno z 0), če simptomi oziroma znaki bolezni niso prisotni;

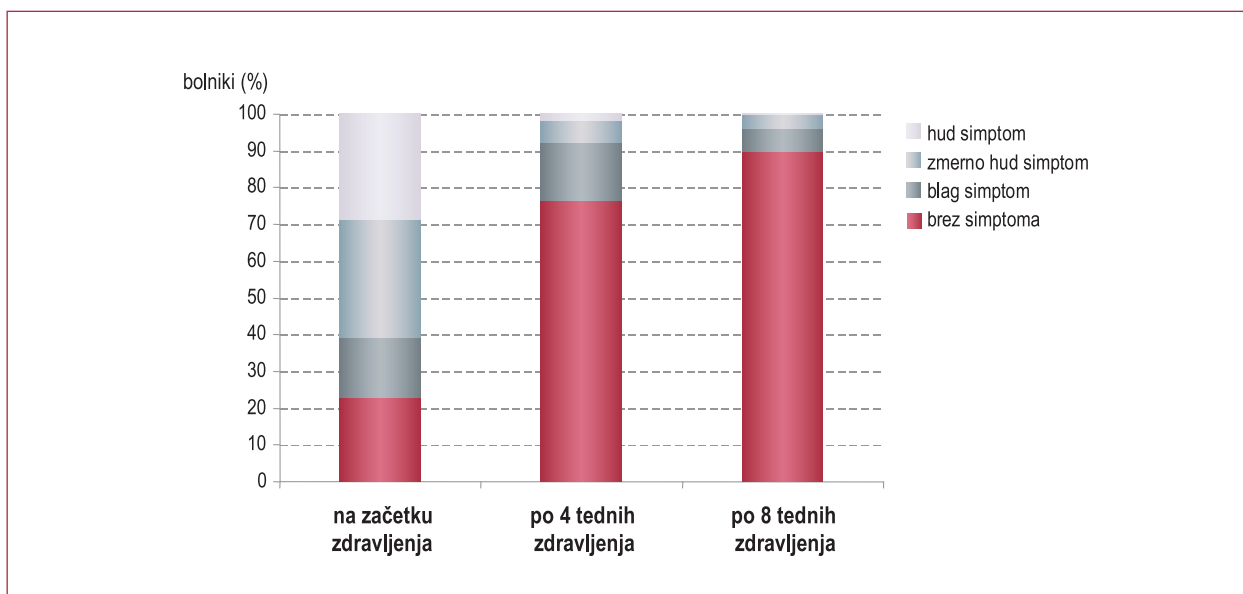
blag, občasen simptom (označeno z 1), če so simptomi oziroma znaki bolezni blagi in se le redko pojavijo;

zmerno hud simptom (označeno z 2), če so simptomi oziroma znaki bolezni zmerno hudi;

hud simptom (označeno s 3), če so simptomi oziroma znaki bolezni zelo hudi.

Tabela 4. Povprečna ocena intenzitete posameznih simptomov na začetku zdravljenja, po 4 tednih in po 8 tednih zdravljenja ne glede na stopnjo ezofagitisa

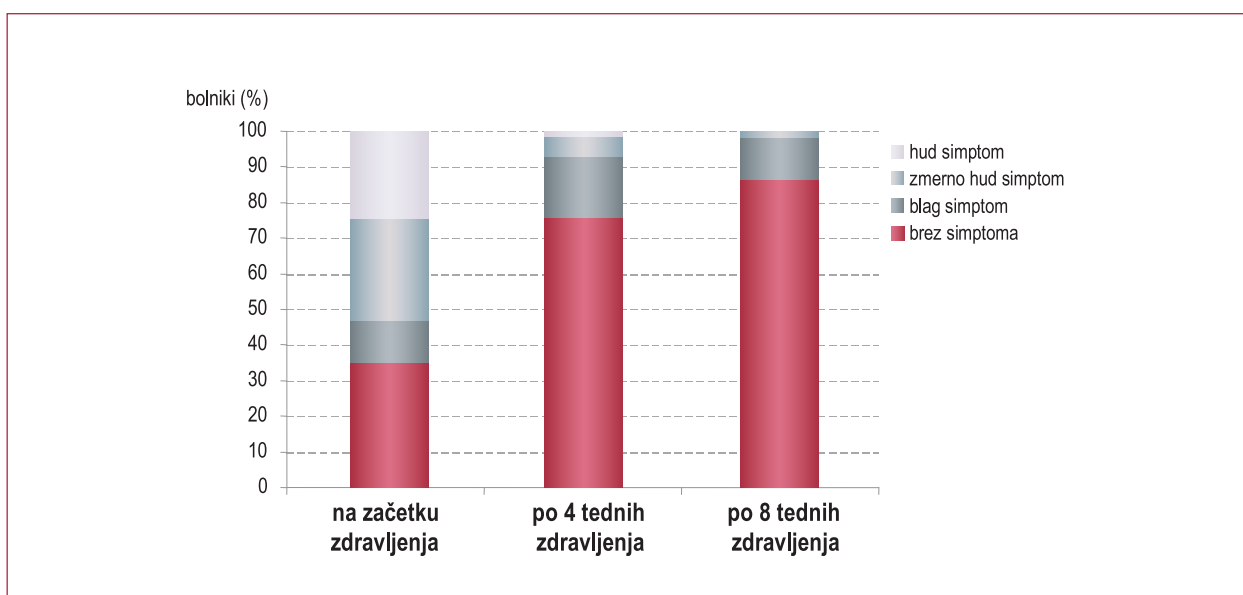
	Zgaga	Bolečina v trebuhu	Regurgitacija	Spahovanje	Retrosternalna bolečina	Slabost	Kašelj	Disfagija
Na začetku zdravljenja	1,68	1,43	1,09	1,06	0,62	0,35	0,38	0,38
Po 4 tednih zdravljenja	0,33	0,33	0,28	0,37	0,14	0,13	0,15	0,10
Po 8 tednih zdravljenja	0,15	0,16	0,11	0,20	0,10	0,08	0,14	0,05



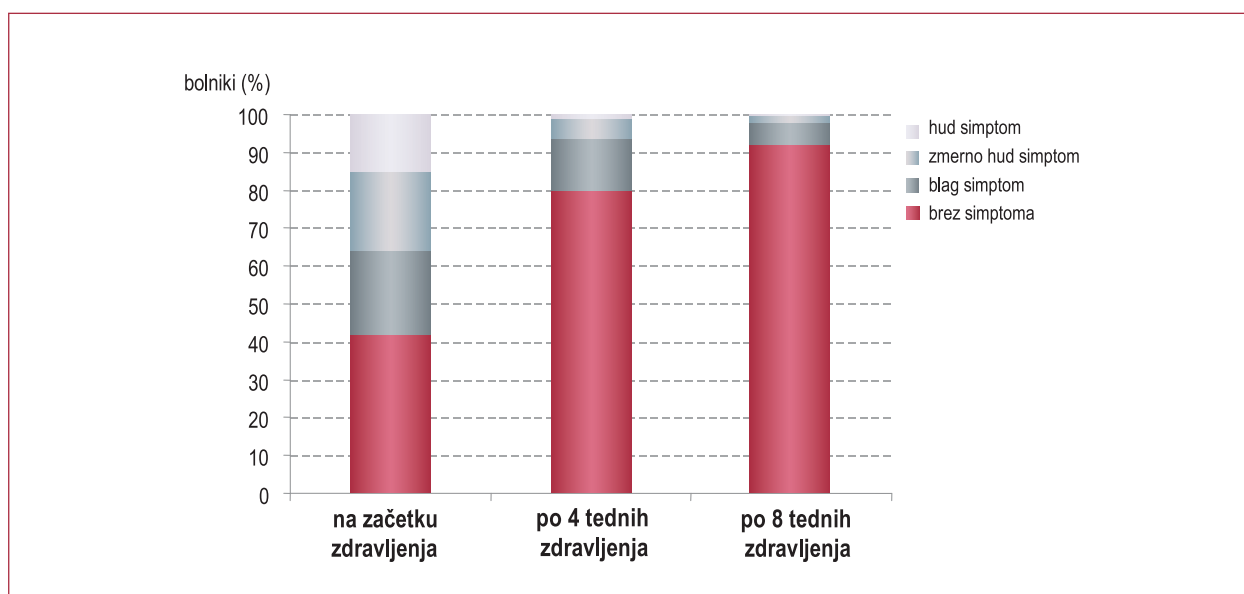
Graf 5. Porazdelitev bolnikov glede na intenziteto zgage ne glede na stopnjo ezofagitisa

Na začetku zdravljenja je bilo brez zgage le 62 bolnikov od 291 bolnikov. 16,5 % bolnikov je imelo blago zgago, 61,1 % bolnikov pa zmerno do hudo zgago. Že po 4 tednih zdravljenja z omeprazolom je bilo 92,1 % bolnikov brez zgage oziroma je bila pri njih prisotna le blaga zgaga. Ob koncu zdravljenja je bilo brez zgage oziroma je bila ta blaga pri več kot 96 % bolnikov.

189 bolnikov od 291 je na začetku zdravljenja navajalo bolečino v epigastriju. Po 4 tednih zdravljenja z omeprazolom 92,8 % bolnikov ni čutilo nobene bolečine v epigastriju oziroma je bila ta le blaga. Po 8 tednih zdravljenja je bilo brez bolečine v epigastriju 98,1 % ali pa je bila le-ta blaga.



Graf 6. Porazdelitev bolnikov glede na intenziteto bolečine v trebuhu ne glede na stopnjo ezofagitisa



Graf 7. Porazdelitev bolnikov glede na intenziteto regurgitacije ne glede na stopnjo ezofagitisa

Na začetku zdravljenja je bila regurgitacija prisotna pri 173 bolnikih od 291 bolnikov. Že po 4 tednih zdravljenja z omeprazolom je bilo brez regurgitacije oziroma je bila le-ta blaga 93,3 % bolnikov. Po 8 tednih zdravljenja pa 97,7 % bolnikov ni imelo več regurgitacije ali pa je bila le blage stopnje.

Na začetku zdravljenja se je spahovalo 172 bolnikom od 291. Po 4 tednih zdravljenja z omeprazolom se 90,2 % bolnikom ni več spahovalo ali pa je bilo spahovanje blago. Po 8

tednih zdravljenja je bilo 96,9 % bolnikov brez spahovanja ali pa je bilo le še blago.

Po 8 tednih zdravljenja je imelo simptome GERB-a še 16 % bolnikov. Povprečna jakost posameznih simptomov se je pri njih statistično značilno zmanjšala ne glede na spol, starost, kajenje in pitje alkohola.

Zdravljenje z antacidi je bilo dovoljeno pred zdravljenjem z omeprazolom in med njim. Na začetku zdravljenja so bolniki v povprečju

Tabela 5. Odstotek bolnikov glede na intenziteto spahovanja ne glede na stopnjo ezofagitisa

	Brez simptoma	Blag simptom	Zmerno hud simptom	Hud simptom
Na začetku zdravljenja	42,4 %	23,1 %	20,8 %	13,7 %
Po 4 tednih zdravljenja	75,4 %	14,8 %	7,2 %	2,6 %
Po 8 tednih zdravljenja	84,1 %	12,8 %	2,3 %	0,8 %

Tabela 6. Odstotek bolnikov glede na intenziteto retrosternalne bolečine ne glede na stopnjo ezofagitisa

	Brez simptoma	Blag simptom	Zmerno hud simptom	Hud simptom
Na začetku zdravljenja	69,0 %	9,6 %	12,1 %	9,2 %
Po 4 tednih zdravljenja	88,9 %	8,1 %	2,6 %	0,4 %
Po 8 tednih zdravljenja	91,9 %	6,6 %	1,2 %	0,4 %

jemali 0,4 tablete antacida na dan, po 8 tednih zdravljenja z omeprazolom pa so dodatno jemali le še 0,03 tablete antacida na dan. Moški so na začetku zdravljenja nekoliko pogosteje kot ženske jemali antacide, sicer pa starost, kajenje ali pitje alkohola ni imelo vpliva na pogostost jemanja antacidov.

4.1.3. Učinkovitost

Endoskopija je bila pred začetkom zdravljenja opravljena pri vseh bolnikih, ob koncu zdravljenja pa pri bolnikih v 2. in 3. skupini, ki so imeli ezofagitis na začetnem pregledu. Dodatna endoskopija je bila opravljena pri poslabšanju oziroma neozdravitvi.

Stopnja ezofagitisa med endoskopsko preiskavo je bila ocenjena po LA-lestvici, sprejeti v Los Angelesu. Ta lestvica pozna naslednje stopnje ezofagitisa:

stopnja 0 - spremembe na sluznici požiralnika endoskopsko niso vidne;

stopnja A - ena ali več erozij, krajših od 5 mm, ki ne segajo prek vrhov dveh sluzničnih gub;

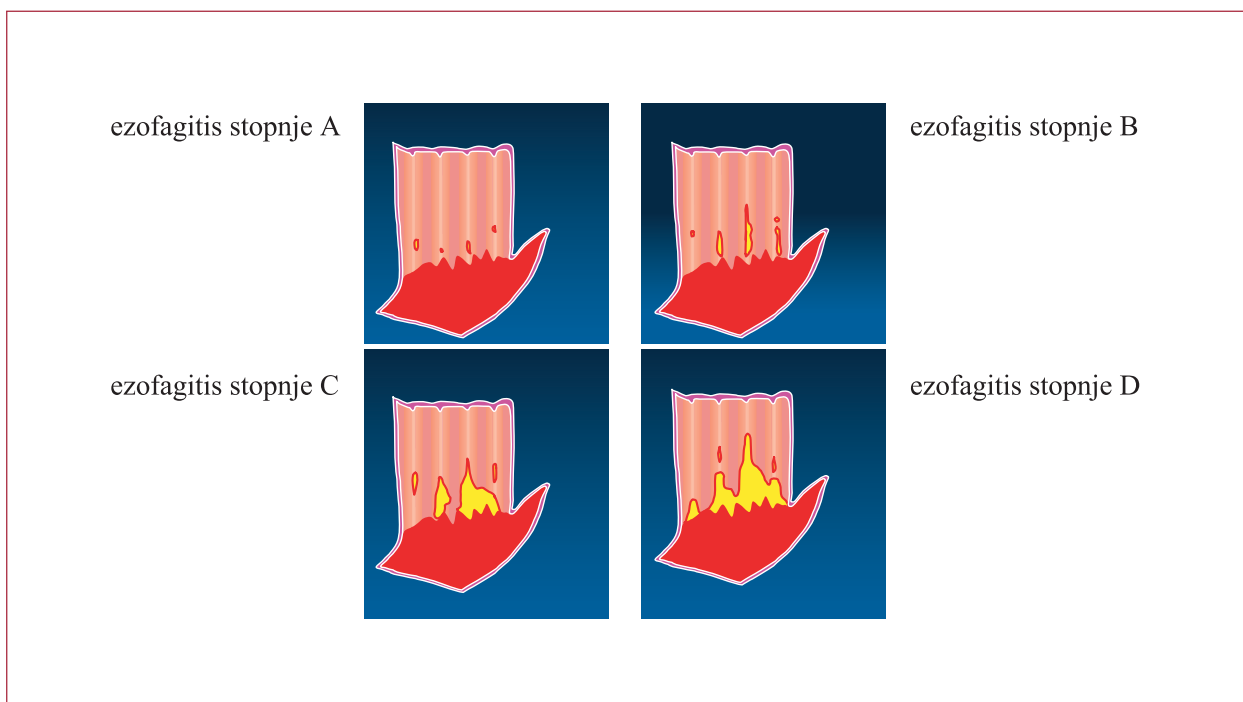
stopnja B - ena ali več erozij, daljših od 5 mm, ki ne segajo prek vrhov dveh sluzničnih gub;

stopnja C - ena ali več sluzničnih erozij, ki se razprostirajo prek dveh ali več vrhov sluzničnih gub, vendar ne zajemajo manj kot 75 % požiralnikovega oboda;

stopnja D - ena ali več sluzničnih erozij, ki zajemajo najmanj 75 % požiralnikovega oboda.

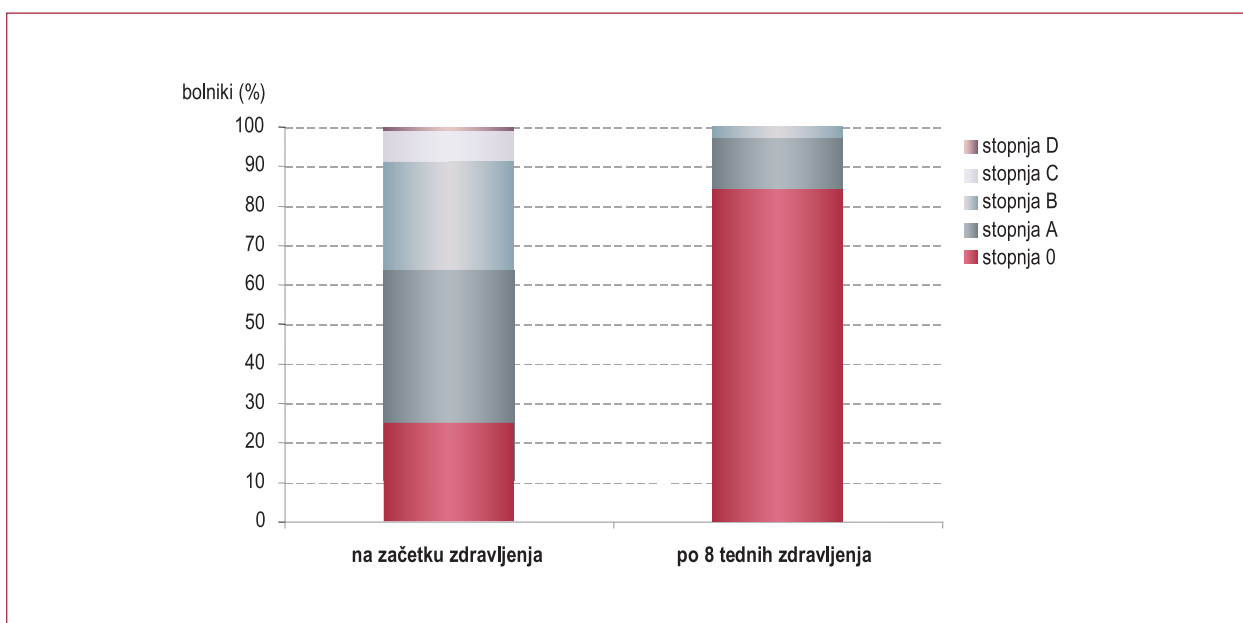
Po 8 tednih zdravljenja smo statistično lahko obdelali 241 (82,8 %) od 291 bolnikov, vključenih na začetku raziskave. Raziskave ni končalo 18 bolnikov (24,3 %) iz 1. skupine, 20 bolnikov (10,5 %) iz 2. skupine in 2 bolnika (7,7 %) iz 3. skupine; 9 bolnikov je umaknilo soglasje, 5 bolnikov je bilo izključenih zaradi nesodelovanja, 3 bolniki raziskave niso končali zaradi pojava druge bolezni oziroma zaradi nosečnosti, 1 bolnik pa je sodelovanje prekinil, ker se je njegovo bolezensko stanje izboljšalo.

Skoraj 75 % bolnikov je imelo na začetku zdravljenja imelo blag do hud ezofagitis. Po



8 tednih zdravljenja je ne glede na začetno stopnjo ezofagitisa ozdravelo 85 % bolnikov z GERB-om; pri bolnikih brez endoskopsko potrjenega ezofagitisa je bila stopnja ozdravitve 94,6-odstotna, pri bolnikih z ezofagitisom

stopnje A ali B 84,5-odstotna in pri bolnikih z ezofagitisom stopnje C ali D 67-odstotna. Razlike v ozdravitvah med kadilci in nekadilci ter pivci in nepivci alkohola niso bile statistično značilne.



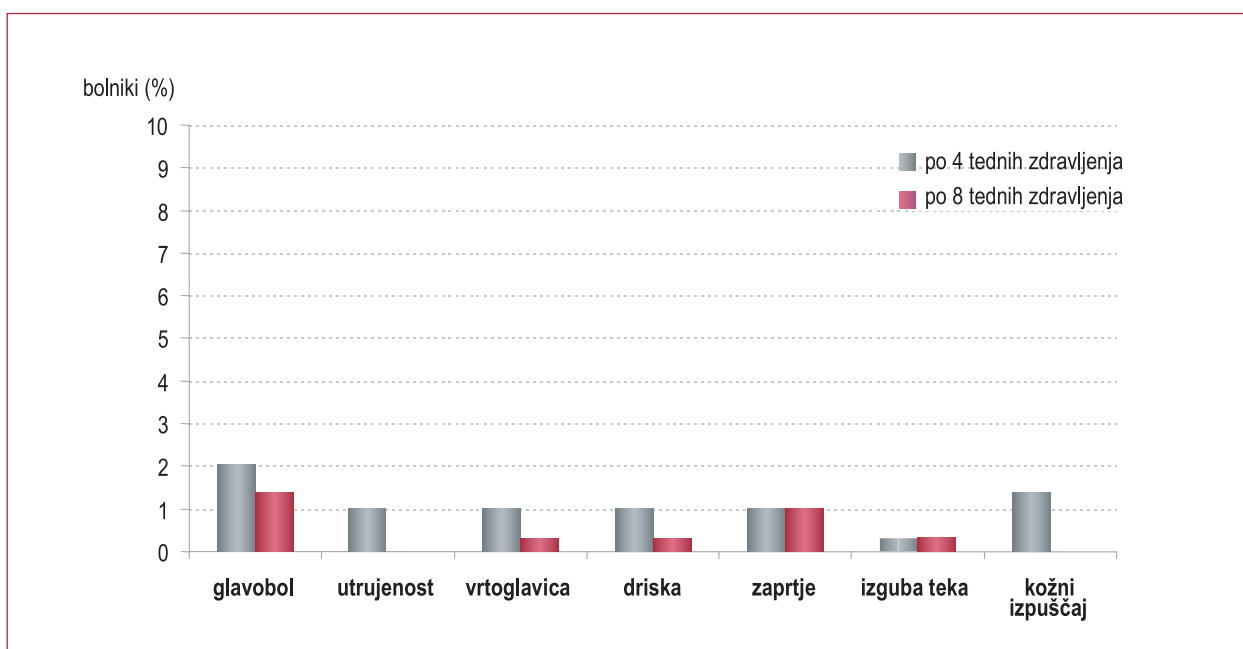
Graf 8. Porazdelitev bolnikov glede na stopnjo ezofagitisa na začetku zdravljenja in po 8 tednih zdravljenja

4.1.4. Varnost

Po 4 tednih zdravljenja je bilo prijavljenih 74 neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki zaradi zdravljenja z omeprazolom so bili: glavobol (2 %), utrujenost (1 %), vrtoglavica (1 %), driska (1 %), zaprtje (1 %), izguba teka (0,3 %) in kožni izpuščaj (1,4 %). Ob koncu zdravljenja je bilo prijavljenih le 34

neželenih učinkov. Od teh so bili najpogostejši glavobol (1,4 %), zaprtje (1 %), vrtoglavica (0,3 %), driska (0,3 %) in izguba teka (0,3 %).

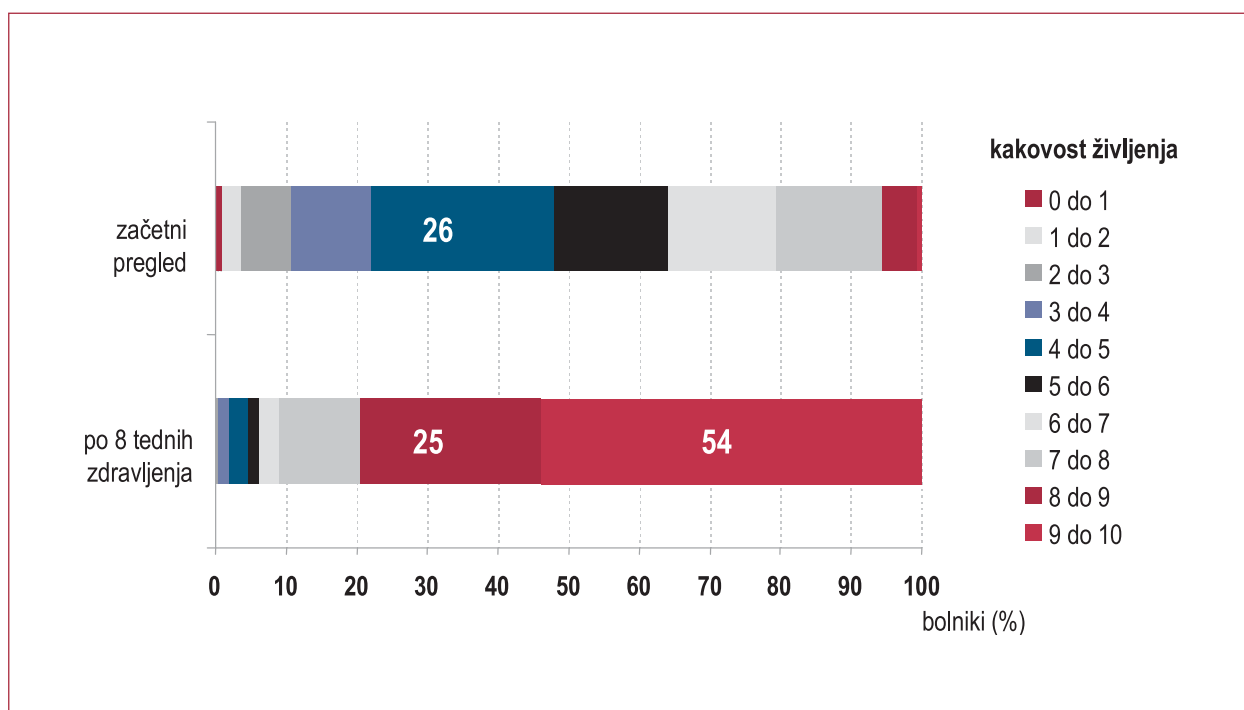
Zaradi neželenega učinka je zdravljenje prekinilo 6 bolnikov (2,1 %).



Graf 9. Odstotek bolnikov z neželenim učinkom med akutnim zdravljenjem

Tabela 7. Porazdelitev bolnikov glede na kakovost življenja

Kakovost življenja		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	Mean
Na začetku zdravljenja	N	3	7	20	32	73	46	43	42	14	2	5,7
	%	1,1	2,5	7,1	11,4	25,9	16,3	15,3	14,9	5,0	0,7	
Po 4 tednih zdravljenja	N	1	1	3	6	11	19	31	61	73	70	8,1
	%	0,4	0,4	1,1	2,2	4,0	6,9	11,2	22,1	26,5	25,4	
Po 8 tednih zdravljenja	N	0	1	0	4	7	4	8	30	67	142	9,0
	%	0,0	0,4	0,0	1,5	2,7	1,5	3,0	11,4	22,5	54,0	



Graf 10. Porazdelitev bolnikov glede na kakovost življenja na začetku zdravljenja in po 8 tednih zdravljenja

4.1.5. Končna ocena zdravljenja

Končna ocena učinkovitosti zdravljenja je bila narejena na podlagi ocene kakovosti življenja bolnikov z GERB-om. Kakovost življenja je bila ocenjena z lestvico od 0 do 10 (0 - najnižja kakovost življenja, 10 - najvišja kakovost življenja).

Na začetku zdravljenja je približno 48 % bolnikov kakovost življenja ocenilo za slabo (≤ 5), po 4 tednih zdravljenja pa le še 8,1 % bolnikov. Po 8 tednih zdravljenja je skoraj 80 % bolnikov kakovost življenja ocenilo z več kot 8.

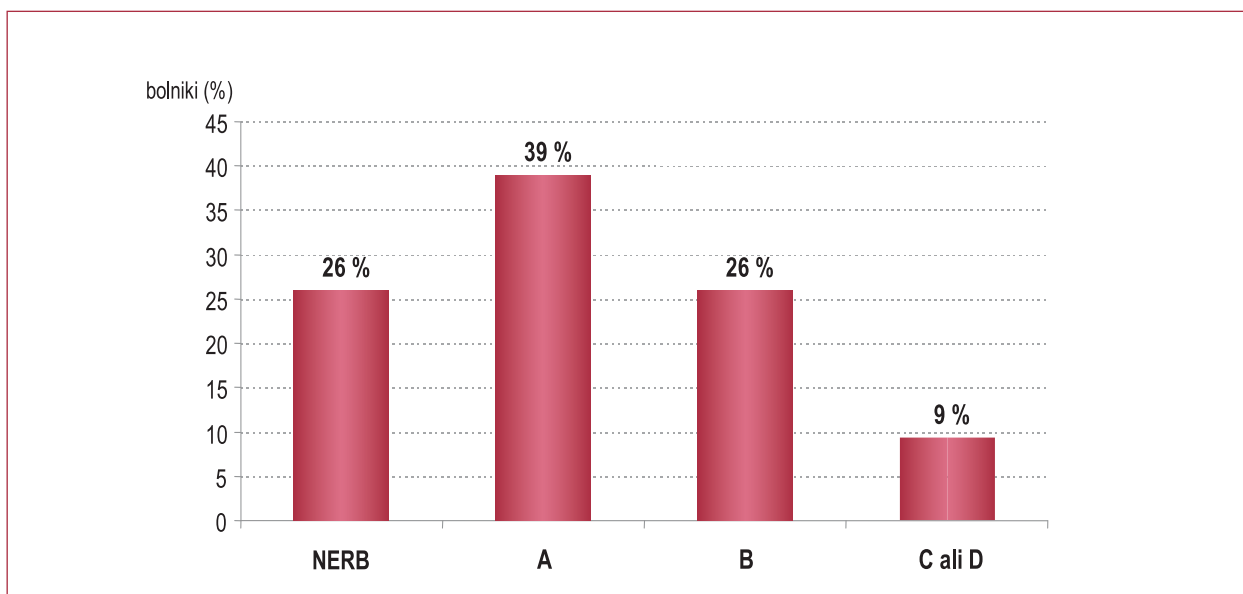
Na začetku zdravljenja je bila vrednost povprečne kakovosti življenja 5,7, po 4 tednih zdravljenja 8,1, ob koncu zdravljenja pa 9.

4.2. Vzdrževalna faza

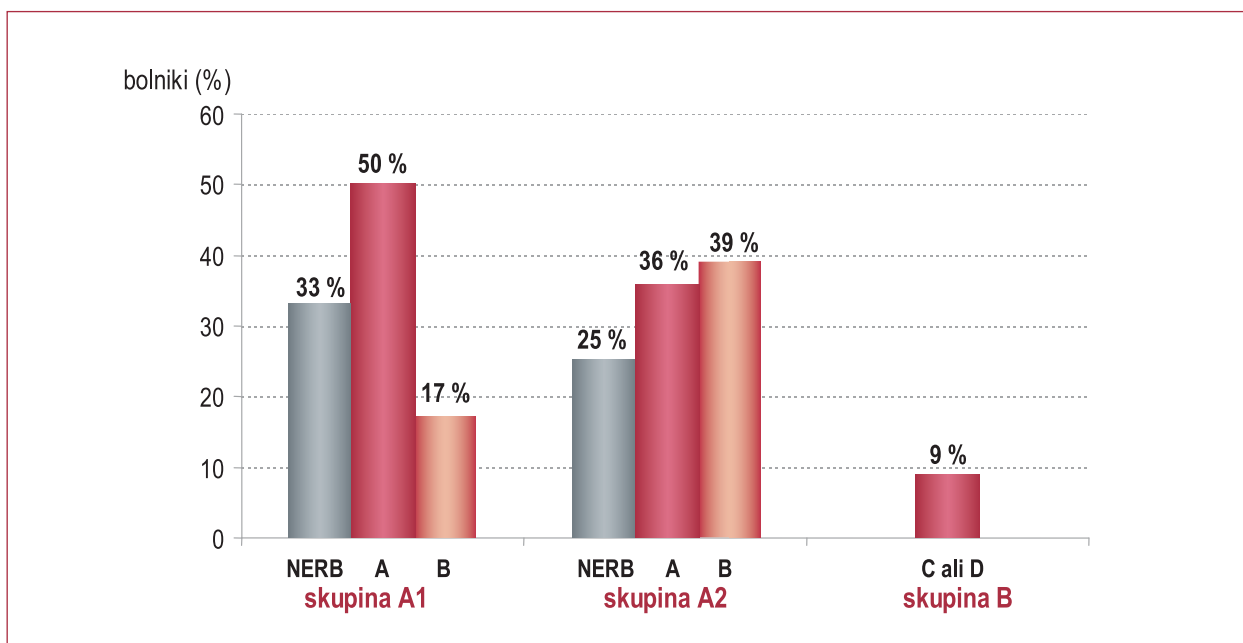
4.2.1. Bolniki

V vzdrževalno fazo je bilo vključenih 216 bolnikov.

Ozdravljeni bolniki so bili v vzdrževalni fazi razdeljeni v 3 skupine. Bolniki iz 1. skupine (bolniki brez endoskopsko potrjenega ezofagitisa) in bolniki iz 2. skupine (bolniki z blagim ezofagitisom stopnje A ali B) so bili združeni v novo skupino in randomizirani v dve podskupini (A1 in A2). Bolniki iz 3. skupine (bolniki s hudim ezofagitisom stopnje C ali D) so bili vključeni v skupino B. V skupino A1 je bilo vključenih 94 bolnikov (43,5 %), v skupino A2 102 bolnika (47,2 %) in v skupino B 20 bolnikov (9,3 %).



Graf 11. Porazdelitev ozdravljenih bolnikov, vključenih v vzdrževalo fazo zdravljenja glede na stopnjo ezofagitisa pred začetkom akutne faze zdravljenja



Graf 12. Porazdelitev bolnikov v skupine glede na način zdravljenja

4.2.2. Učinkovitost

Endoskopska preiskava je bila opravljena po 12 mesecih vzdrževalnega zdravljenja, če je prišlo do poslabšanja, pa tudi prej.

Med 12-mesečnim vzdrževalnim zdravljenjem je bilo iz raziskave izključenih 10 bolnikov (10,6%). Od teh je bilo 5 bolnikov izključenih zaradi nesodelovanja, 2 bolnika raziskave nista končala, ker se je pojavila druga bolezen,

Tabela 8. Porazdelitev bolnikov v skupini A1 po 12 mesecih vzdrževalnega zdravljenja glede na začetno število bolnikov v tej skupini

		0	A	B	Skupaj
Štev. vključenih bolnikov	N	31	47	16	94
	%	33,0	50,0	17,0	100,0
Štev. bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila	N	11	16	4	30
	%	11,7	17,0	4,3	32,0

1 bolnik je umaknil soglasje, pri preostalih pa razlog izključitve ni bil podan. V tem času je bilo v remisiji, ne glede na začetno stopnjo ezofagitisa, 54 bolnikov (57,4 %).

Med 12-mesečnim vzdrževalnim zdravljenjem je bilo iz skupine A2 izključenih 16 bolnikov (15,7 %). Od teh je bilo 6 bolnikov izključenih

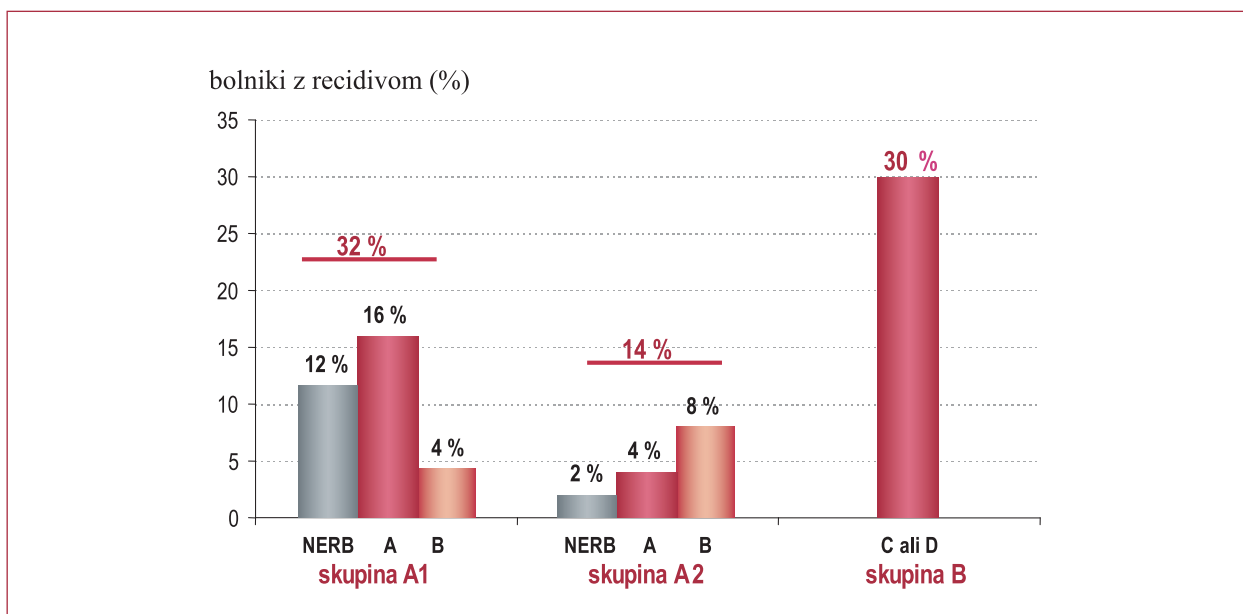
zaradi nesodelovanja, 4 bolniki so umaknili soglasje, 2 bolnika raziskave nista končala zaradi druge bolezni oziroma zaradi nosečnosti, pri preostalih pa razlog izključitve ni bil podan. V tem času je bilo v remisiji, ne glede na začetno stopnjo ezofagitisa, 72 bolnikov (70,6 %) od skupaj 102 bolnikov, ki so bili vključeni v skupino A2.

Tabela 9. Porazdelitev bolnikov v skupini A2 po 12 mesecih vzdrževalnega zdravljenja glede na začetno število bolnikov v tej skupini

		0	A	B	Skupaj
Štev. vključenih bolnikov	N	25	37	40	102
	%	24,5	36,3	39,2	100,0
Štev. bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila	N	2	4	8	14
	%	2,0	3,9	13,7	13,7

Tabela 10. Porazdelitev bolnikov v skupini B po 12 mesecih vzdrževalnega zdravljenja glede na začetno število bolnikov v tej skupini

Štev. vključenih bolnikov		Štev. bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila		Število izključenih bolnikov		Število bolnikov v remisiji	
N	%	N	%	N	%	N	%
20	100,0	6	30,0	2	10,0	12	60,0

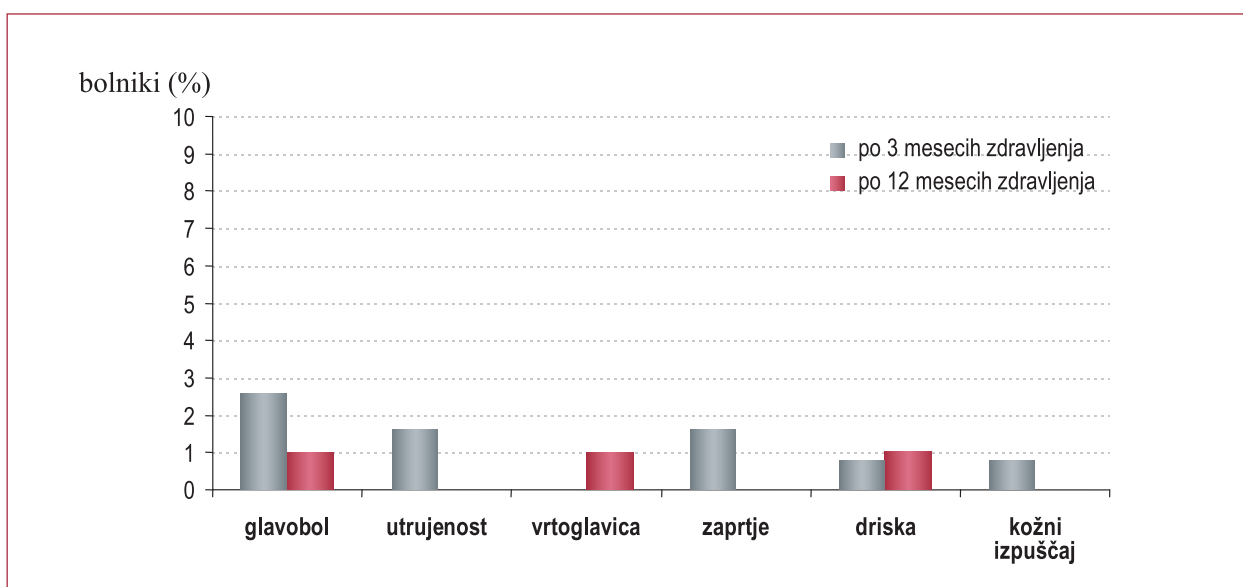


Graf 13. Odstotek bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila po 12 mesecih vzdrževalnega zdravljenja

Po 12 mesecih zdravljenja se je bolezen ponovila pri 50 bolnikih (26,6 %): pri 30 bolnikih (32 %), ki so po potrebi jemali 20 mg Ultopa na dan (skupina A1), pri 14 bolnikih (13,7 %), ki so 12 mesecev neprekinjeno jemali 10 mg Ultopa S na dan (skupina A2), in pri 6 bolnikih (30 %) z ezofagitisom stopnje C ali D (skupina B), ki so se 12 mesecev zdravili z 20 mg

Ultopa na dan. Vzdrževalno zdravljenje torej zelo zmanjša verjetnost za ponovitev bolezni.

Raziskavo je končalo 188 bolnikov (87 %) od 216 bolnikov vključenih v vzdrževalni del raziskave. Po 12 mesecih zdravljenja je bilo v remisiji, ne glede na začetno stopnjo ezofagitisa, 138 bolnikov (73,4 %).



Graf 14. Odstotek bolnikov z neželenim učinkom

4.2.3. Varnost

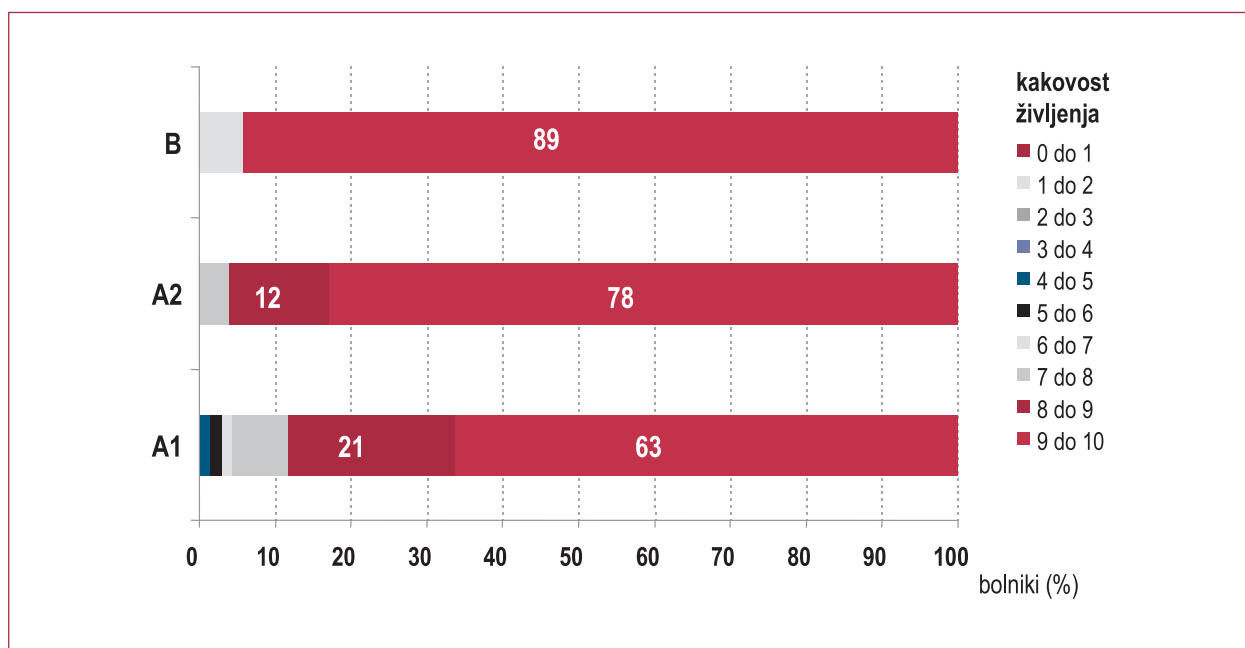
Med vzdrževalnim zdravljenjem je 16 bolnikov (14 bolnikov iz skupine A2 in 2 bolnika iz skupine B) prijavilo 37 neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki zaradi zdravljenja z omeprazolom so bili glavobol (2,5 %), utrujenost (1,6 %), zaprtje (1,6 %), driska (0,8 %) in kožni izpuščaj (0,8 %). Po 12 mesecih vzdrževalnega zdravljenja so bili prijavljeni le 4 neželeni učinki, od teh so bili najpogostejši glavobol (1 %), vrtoglavica (1 %) in driska (1 %).

Zaradi neželenega učinka je vzdrževalno zdravljenje prekinil samo en bolnik, in sicer iz skupine B.

4.2.4. Končna ocena zdravljenja

Končna ocena učinkovitosti zdravljenja je bila narejena na podlagi ocene kakovosti življenja bolnikov z GERB-om. Kakovost življenja je bila ocenjena z lestvico od 0 do 10 (0 - najnižja kakovost življenja, 10 - najvišja kakovost življenja).

Na začetku zdravljenja je bila vrednost povprečne kakovosti življenja 5,7, po 8 tednih zdravljenja 9, ob koncu raziskave pa 9,8. Po enem letu zdravljenja je skoraj 90 % bolnikov ocenilo kakovost življenja za odlično.



Graf 15. Kakovost življenja bolnikov po 12 mesecih zdravljenja glede na razdelitev v skupine

5. Zaključek

Epidemiološki podatki

- V raziskavo je bilo vključenih 291 bolnikov; od teh je akutni del raziskave končalo 241 bolnikov. V vzdrževalni del raziskave je bilo vključenih 219 bolnikov, raziskavo pa je končalo 188 bolnikov.
- Najpogostejši simptomi in znaki bolezni so bili zgaga, bolečina v epigastriju, regurgitacija, spahovanje, retrosternalna bolečina, slabost, kašelj in disfagija.
- Moški so imeli v povprečju hujši ezofagitis kot ženske.

Rezultati akutne faze raziskave

- Ultop je po 8-tedenskem zdravljenju učinkovito pozdravil ezofagitis pri 85 % bolnikov z GERB-om; pri bolnikih brez endoskopsko potrjenega ezofagitisa je bila stopnja ozdravitve 94,6-odstotna, pri bolnikih z ezofagitisom stopnje A ali B 84,5-odstotna, pri bolnikih z ezofagitisom stopnje C ali D pa 67-odstotna. Razlike v ozdravitvah med kadilci in nekadilci ter pivci in nepivci alkohola niso bile statistično značilne.
- Rezultati zdravljenja bolnikov z NERB so bili boljši kot v primerljivih raziskavah, ki pa so večinoma trajale le 4 tedne.
- Zdravljenje z Ultopom hitro odpravi simptome GERB-a. Povprečna intenziteta posameznih simptomov se je zmanjšala ne glede na spol, starost, kajenje in pitje alkohola.

- Kratkotrajno zdravljenje z Ultopom je varno. Najpogostejši neželeni učinki zaradi zdravljenja z Ultopom so bili glavobol, utrujenost, vrtoglavica, driska, zaprtje, izguba teka in kožni izpuščaj. Zaradi neželenega učinka je zdravljenje prekinilo 6 bolnikov.
- Ultop značilno izboljša kakovost življenja bolnikov z GERB-om. Po 8 tednih zdravljenja je skoraj 80 % bolnikov ocenilo kakovost življenja z več kot 8.

Rezultati vzdrževalne faze raziskave

- Vzdrževalno zdravljenje bolnikov, ki so po 8 tedenskem zdravljenju z Ultopom ozdraveli je smiselno. Po 12 mesecih zdravljenja se bolezen ni ponovila pri 68 % bolnikov brez endoskopsko potrjenega ezofagitisa, 86 % bolnikov z ezofagitisom stopnje A ali B in pri 60,0 % bolnikov z ezofagitisom stopnje C ali D.
- Dolgotrajno zdravljenje z Ultopom je varno. Najpogostejši neželeni učinki med 12-mesečnim zdravljenjem z Ultopom so bili glavobol, utrujenost, zaprtje, driska in kožni izpuščaj. Zaradi neželenega učinka je vzdrževalno zdravljenje prekinil le 1 bolnik.
- Po 12 mesecih zdravljenja je skoraj 90 % bolnikov ocenilo kakovost življenja za odlično.

Zaključki raziskave

- Ultop je eno od izbirnih zdravil za akutno in vzdrževalno zdravljenje GERB-a.
- Po 8 tednih zdravljenja je ozdravelo 85 % bolnikov.
- Bolniki z GERB-om potrebujejo vzdrževalno zdravljenje.
- Pri bolnikih, ki med vzdrževalnim zdravljenjem jemljejo Ultop po potrebi, je tveganje za ponovitev bolezni bistveno večje, kot pri tisti, ki se zdravijo neprekinjeno.
- Zdravljenje z Ultopom statistično značilno izboljša kakovost življenja bolnikov.

Zdravljenje GERB-a z Ultopom je varno in učinkovito, hkrati pa bistveno izboljša kakovost življenja bolnikov. Rezultati raziskave so primerljivi z rezultati drugih randomiziranih raziskav z omeprazolom ali z drugimi ZPČ.

6. Literatura

1. Dent J. Gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1998; 59: 433-45.
2. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterol* 1997; 112: 1448-56.
3. Petersen H. The prevalence of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (Suppl 211): 5-6.
4. Schindlbeck NE. Gastroösophageale Refluxkrankheit - Epidemiologie, Diagnostik und klinischer Verlauf. *Int Welt, Gastro '95*. 1995; 7-8.
5. Anonymous.. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Suppl 2): S1-S16.
6. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 9-28.

Navodila avtorjem

Splošna načela

Uredništvo revije Gastroenterolog objavlja še neobjavljene članke. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je prispevek napisalo več avtorjev, je treba navesti natančen naslov in naslov elektronske pošte tistega, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju besedila za objavo ter mu poslalo prošnjo za pregled odtisa. Za dele članka, ki so povzeti iz drugih člankov (predvsem slike in tabele), mora avtor predložiti dovoljenje za ponatis od imetnika pravice *copyright*.

Če prispevek obravnava slovensko raziskavo na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da je raziskavo odobrila državna Komisija za medicinsko etiko ali kaka druga ustrezna etična komisija.

Prispevki morajo biti napisani v slovenščini ali v angleščini, strokovno in slogovno pravilno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Spremni dopis

Prispevku, namenjenemu za objavo, mora biti priloženo spremno pismo, ki ga morajo podpisati vsi avtorji. Vsebuje naj izjavo, da članek še ni bil objavljen ali poslan v objavo kakšni drugi reviji (to ne velja za izvlečke in poročila s strokovnih srečanj), da so vsi besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami ter kdaj je raziskavo odobrila etična komisija. Naveden naj bo natančen naslov tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo (polni naslov, telefonska številka in e- naslov).

Tipkopis

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Gastroenterolog, Japljeva 2, 1000 Ljubljana. Pošljite 3 kopije članka in originalne slike ter članek na disketi ali po elektronski pošti na naslov borut.stabuc@kclj.si Besedilo na disketi napišite z urejevalnikom Word for Windows. Članek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju ISO

A4 (212 x 297 mm). Besedilo napišite z dvojnimi razmikom, strani označite z zaporednimi številkami v zgornjem ali spodnjem desnem kotu. Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm.

Raziskovalni članki naj imajo naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov, pregledni članki in primeri iz klinične prakse in uvodni članki so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov.

Naslovna stran članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in akademskim naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za vse soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka.

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za soavtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi, oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za soavtorstvo. Soavtorji lahko v spremnem pismu določijo vrstni red avtorjev prispevka.

Druga stran

Izvleček in ključne besede (Abstract, key words): druga stran naj obsega izvleček v slovenščini. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran in naj ne bo daljši od 250 besed, izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani in naj ne presegajo 150 besed. Izvleček naj vsebinsko povzema bistveno vsebino dela. Izogibajte se kraticam in okrajšavam. Izvleček raziskovalnega članka naj povzema:

Izhodišča (Background): Navedite glavni problem in namen raziskave ter hipotezo.

Metode (Methods): Opišite značilnosti izvedbe raziskave, vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poskus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Rezultati (Results): Opišite rezultate študije in navedite interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami.

Zaključki (Conclusions): Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba je navesti morebitno klinično uporabnost rezultatov. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitve in katere raziskave so še potrebne pred klinično uporabo.

Izvečke prispevkov, ki nimajo običajne strukture članka (npr. primeri iz klinične prakse, pregledni članki), ustrezno prilagodite. Vsebujejo naj od 50 do 200 besed.

Pod izvleček navedite 3 do 10 *ključnih besed*, ki naj bodo v pomoč pri indeksiranju. Uporabljajte deskriptorje iz *MeSH – Medical Subject Headings*, ki jih navaja *Index Medicus*.

Na **tretjo stran** napišite angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvlečka.

Na **naslednjih straneh** naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina krepkega tiska naslovov ali podnaslovov. Naslovi poglavij in podpoglavij morajo biti napisani z malimi črkami. Odstavki morajo biti označeni s prazno vmesno vrstico. Tabele s svojimi naslovi in legendami ter besedila k slikam morajo biti napisani na posebnem listu na koncu članka, za literaturo.

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco, na katero se v besedilu sklicujete z zaporedno arabsko številko v oklepaju. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene s številko, kot jim pripada glede na vrstni red citatov v besedilu. Seznam citirane literature dodajte na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medicine* v *Index Medicus*. Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus*.

Navedite imena vseh avtorjev če jih je šest ali manj; če jih je več, navedite prvih šest in dodajte *et al*. Primeri:

- članek v reviji:
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980-3.
- volumen s suplementom:
Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 2: 275-82.
- številka s suplementom:
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89-97.
- poglavje v knjigi:
Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Tabele naj sestavljajo vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Tabele oštevilčite po vrstnem redu, vsaka

tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom v slovenščini in angleščini. Pojasnjene naj bodo vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike morajo biti profesionalno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Priložite originale slik oz. fotografije. Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Če ste slike in tabele vgradili tudi v besedilo, ki ste ga poslali v e-obliki, nujno posebej pošljite tudi originalne datoteke slik in/ali tabel. Besedilo k sliki mora biti napisano v slovenščini in angleščini. Pojasnite vse okrajšave s slike. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Merske enote naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, zapišite njen pomen (razvezavo), v nadaljnjem besedilu (razen v podnaslovi) uporabljajte le kratico.

Uredniško delo. Prispele rokopise da uredništvo v pregled lektorju za slovenski jezik in strokovnemu recenzentu. Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, da popravke odobri in upošteva. Avtor dobi v pregled tudi prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskovnih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

Instructions to the authors

Gastroenterolog is the official journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. Its primary language is, hence, the Slovenian, however, scientific articles, invited papers, and abstracts of professional meetings can also be published in English.

Texts with eventual tables and figures should be submitted in electronic version by e-mail to borut.stabuc@kclj.si. The text should be prepared with Word for Windows (any version), while figures should be attached in the ".tif" format files, and not incorporated in the text, so as to ensure better quality of the printed article. In the paper, location of figures should be clearly indicated, and texts to figures typed at the end of the paper. Tables (with their "titles" and eventual legends) should be written either in plain text, with columns uniformly separated by tabulators, or by the "insert table" (not "draw table") tool on the toolbar menu, without special (auto)formatting. In addition to the above mentioned formats of files, a low resolution ".pdf" file or an out-print of your complete contribution would be welcome, especially if special characters and/or more elaborated formatting (e.g. math formulas) are used in your paper. Names of files should indicate the author and contents, e.g. *Author.doc*, *Author_Fig1.tif* etc.

For the articles, short, concise titles are preferred. Full names of all authors, their academic titles, and affiliations should be stated. Phone, fax, postal and e-mail address of the corresponding author should be provided.

A structured abstract (with Background, Patients and Methods, Results, Conclusions or similarly subtitled paragraphs) of about 250 words, as well as 3–10 key-words (in alphabetical order) should be provided.

The text should give background, methods and results of the research work, a discussion of the latter, and the derived conclusions. The background should explain the main problem, the end-points, and the hypotheses of the research. In presentations of clinical cases the background of the clinical problem should be explained, followed by relevant information on the patients' case. The Patients and Methods should include information on the main characteristics of the carrying out of the research, the studied groups, time relation of the research. In the Results and Discussion sections, only the main results of the research should be presented and discussed, respec-

tively. In Conclusions only those drawn from the stated results should be stated. In presentations of clinical cases discuss the diagnostic and therapeutic steps taken.

Internationally acknowledged abbreviations are permitted; any other abbreviations should be explained when first used in the text (they should not appear in the title or subtitles).

In the text, every reference to published results, ideas or statements should be clearly marked with ascending numbers in parentheses following the citations. The cited publications should be stated in a list of consecutively numbered references at the end of text according to the following examples:

- **Article from a Journal:**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980–3.

- **Article from a Supplement:**

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2): 275–82.

- **Chapter from a Book:**

Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–78.

Medline abbreviations of journal titles should be used. If the number of authors exceeds 6, state the first three and add et al.

The papers are peer reviewed and you may be asked for eventual amendments as to the contents or/and technical quality.

Address for correspondence:

Prof. Borut Štabuc, MD, PhD, *Editor*
Department of Gastroenterology
University Medical Centre Ljubljana
SI-1525 Ljubljana, Slovenia
E-mail address: borut.stabuc@kclj.si