

# Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) – dijagnostika i liječenje u obiteljskoj medicini

**Davorka Vrdoljak**

Katedra obiteljske medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

**SAŽETAK** Zbog utjecaja na kakvoću života bolesnika i učestalosti u općoj populaciji odraslih, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) i njezino liječenje značajan su problem u svakodnevnom radu liječnika obiteljske medicine te se pokazuje potreba za sistematiziranjem postupaka u prepoznavanju, dijagnostici i u liječenju. U praksi obiteljske medicine od presudne je važnosti diferencijalna dijagnostika nekompliciranih od kompliciranog oblika bolesti. Liječnik obiteljske medicine u mogućnosti je kvalitetno zbrinuti bolesnike s nekompliciranim GERB-om, savjetujući promjenu životnoga stila uz jednostavno i *cost*-efektivno empirijsko liječenje. Daljnja endoskopska dijagnostička obrada u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti indicirana je samo za selekcionirane slučajeve GERB-a.

**KLJUČNE RIJEČI** gastroezofagealna refluksna bolest; liječenje; obiteljska medicina

**G**astroezofagealna refluksna bolest (GERB) prema Montrealskom konsenzusu iz 2006. godine definira se kao patološko stanje refluksa želučanog sadržaja (bogatoga kiselinom i enzimima) u jednjak, usnu šupljinu i dišne puteve uz pojavu simptoma i/ili komplikacija. Tipičan simptom bolesti jest žgaravica (*pyrosis*) udružena s regurgitacijom.<sup>1</sup> Epidemiološki podatci o prevalenciji GERB-a pokazuju znatnu varijabilnost, ovisno o tomu je li kao dijagnostički kriterij korišten samo upitnik za određivanje simptoma GERB-a (ReQuest™, QUEST, GIS/GERD *Impact Scale*) ili ezofagogastroduodenoskopija s pH-metrijom jednjaka.<sup>2,3</sup>

Prevalencija GERB-a iznosi 0,5–1% u Aziji, oko 5% u europskim zemljama nižega socioekonomskog standarda te čak 20% u razvijenim zapadnoeuropskim zemljama i u SAD-u. Dominantni simptom GERB-a jest žgaravica od koje dnevno u svijetu pati oko 10% odraslih.<sup>3</sup>

## PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI

U patofiziološkoj podlozi GERB-a glavni je čimbenik nekompetencija donjega ezofagealnog sfinktera koji zajedno s frenikoezofagealnim ligamentom i Hisovim kutom čini antirefluksnu barijeru djelujući gotovo poput „jednosmjernoga ventila“. Refluks je normalna, fiziološka pojava u postprandijalnoj fazi, a kompetentna antirefluksna barijera je pri tomu ograničujući čimbenik. Tonus toga sfinktera smanjuju antikolinergici, nitrati, antagonisti kalcija, antihistaminici i antidepressivi. Pri nekompetentnosti donjega ezofagealnog sfinktera, kiseli se želučani sadržaj obilato „vraća“ iz želuca u jednjak, što uzrokuje njegovu iritaciju i upalu. Ako je proces kroničan i dugotrajan, mnogoslojni pločasti epitel jednjaka

doživljava reaktivnu intestinalnu metaplaziju, preobrazbu u cilindrični epitel želuca (tzv. Barrettov jednjak), koji se u određenome trenutku može displastično promijeniti i progredirati u adenokarcinom jednjaka. Tako je liječenje GERB-a ujedno i mjera sprječavanja mogućega nastanka adenokarcinoma jednjaka, odnosno mjera kojom se zaustavlja napredovanje procesa: GERB → intestinalna metaplazija → Barrettov jednjak → adenokarcinom.<sup>4</sup>

Povezanost GERB-a i infekcije gram-negativnom (G-) bakterijom *Helicobacter pylori* još je uvijek upitna i predmet istraživanja. Prema nekim spoznajama, uloga *Helicobacter pylori* u jednjaku mogla bi biti i protektivna (lučenjem amina neutralizira želučanu kiselinu) pa su se pojavile rasprave oko potrebe eradikacije *Helicobacter pylori* u bolesnika s GERB-om. Premda su izvještaji o tome zasad kontradiktorni, a prospektivne studije još nedostaju, prihvaćen je stav da ga treba eradicirati u svih na *Helicobacter pylori* pozitivnih bolesnika da bi se smanjio rizik nastanka peptičnoga ulkusa i adenokarcinoma želuca. Dobrobit u ovom slučaju, ipak, nadmašuje potencijalnu štetnost (moguće pogoršanje simptoma GERB-a).<sup>5</sup>

Kako je gastroezofagealna refluksna bolest zbog svoje učestalosti i utjecaja na kakvoću života bolesnika važan problem u svakodnevnom radu liječnika obiteljske medicine (LOM), pojavljuje se potreba za sistematiziranjem postupaka u prepoznavanju, dijagnostici i u liječenju GERB-a.

## DIJAGNOSTIKA

Dijagnosticiranje bolesti počinje prepoznavanjem simptoma, a dijele se na: GERB s ezofagealnim simptomima, GERB s ekstraesofagealnim simptomima, i

**PRILOG 1. Alarmantni simptomi GERB-a, mnemotehnički akronim "ALARM" (prema engl.)**

- A** – anemia
- L** – weight loss
- A** – anorexia
- R** – refractory symptoms
- M** – melaena

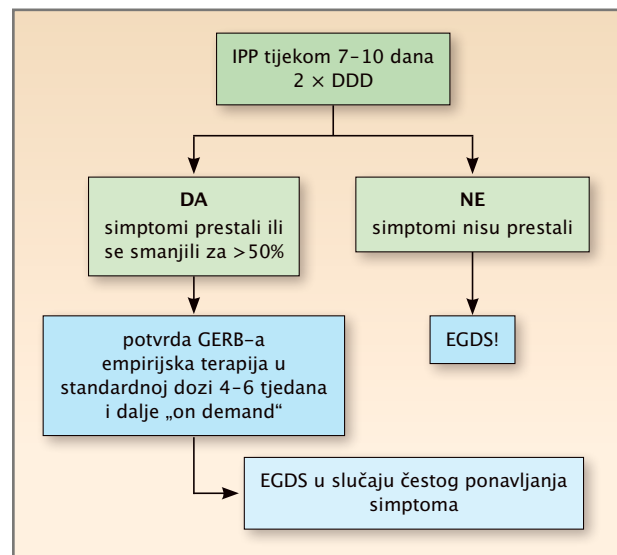
na noćni GERB. Simptomi GERB-a se, također, mogu svrstati u tipične, atipične i alarmantne, s tim da su tipični simptomi žgaravica (*pyrosis*) i regurgitacija (osjećaj nagla povratka kiselog sadržaja u usnu šupljinu), osobito nakon obilnih masnih obroka. Žgaravica se opisuje kao osjećaj pečenja, žarenja u epigastriju i/ili iza prsne kosti sa širenjem prema vratu. Upravo zbog retrosternalne lokalizacije simptoma, katkad je teško razlučiti je li ta bol ezofagealnoga ili kardijalnoga podrijetla (stenokardija).

Noćne žgaravice simptom su tzv. „noćnoga GERB-a“ koji je osobito rizičan (11 × je veći rizik za razvoj adenokarcinoma jednjaka). Međutim, u uznapredovalom GERB-u, s teškim promjenama jednjaka, žgaravica kao simptom može i posve izostati.<sup>6</sup>

Vrlo su važni, zbog otežanoga prepoznavanja, atipični ili ekstraefozofagealni simptomi GERB-a, među koje spadaju posteriorni laringitis s promuklošću, astma, kronični kašalj, erozije zubne cakline, štucanje, kronični *otitis media*, hipersalivacija. Računa se da 30–90% osoba s astmom ima GERB, kao i da je on u podlozi 10–40% slučajeva kroničnoga kašlja. Mehanizam nastanka plućnih simptoma GERB-a (koji su osobito izraženi noću) jest mikroaspiracija i podražaj vagusa, s posljedičnom kontrakcijom glatkih mišića želuca ali i bronha.<sup>7</sup>

Vrlo je važno upozoriti liječnike obiteljske medicine na te simptome, kao i na prisutnost GERB-a u pozadini atipičnih simptoma. Liječnik obiteljske medicine zbrinjava bolesnika kao cjelovito biće sa svim njegovim problemima, u dinamici obiteljskoga okruženja i vrlo je važno osvijestiti postojanje atipičnih simptoma da ih se ne bi pripisalo bolestima drugih organskih sustava. Sve postaje još kompliciranije kad se tomu dodaju i funkcionalne (još uvijek bez izraženih organskih poremećaja i organskih znakova) bolesti, kao posljedica psihičkih i duševnih poremećaja. Procesom osvješćivanja liječnika obiteljske medicine o pozadini atipičnih simptoma GERB-a, potiče se kvalitetnije zbrinjavanje bolesnika i otvara se jednostavniji put prema točnoj dijagnozi i adekvatnom liječenju.

Od svih simptoma koje bolesnici s GERB-om iskazuju, najalarmantniji su otežano gutanje (disfagija), bolno gutanje (odinofagija), anemija, gubitak tjelesne mase, kao i krvarenje iz gornjega dijela gastrointestinalnoga (GI) trakta, koje se može očitovati hematemezom ili melenom. Poseban dijagnostički oprez potreban je u osoba starijih od 45 godina u kojih se simptomi GERB-a

**SLIKA 1. Test inhibitorom protonске crpke i daljnji algoritam liječenja GERB-a**

DDD – definirana dnevna doza

EGDS – ezofagogastroduodnoskopija

pojavljuju „prvi put u životu“. Jako je ilustrativan, i za zapamćivanje koristan akronim ALARM, koji znači: A – *anemia*, L – *weight loss*, A – *anorexia*, R – *refractory symptoms* i M – *melaena*.<sup>4,5,8</sup> (prilog 1).

Sumnju na GERB najčešće prvi postavlja liječnik obiteljske medicine, temeljem anamnestičkih podataka (osjetljivost 60%, specifičnost 78%). Od bolesnika se najčešće doznaje o simptomima koji upućuju na GERB, o žgaravici i regurgitaciji nakon obroka, osobito obilnijega. Daljnjim anamnestičkim pitanjima treba isključiti alarmantne simptome (disfagija, odinofagija, gubitak tjelesne mase, GI-krvarenje). U bolesnika mlađih od 45 godina, u kojih alarmantnih simptoma nema, pristupa se potom testu inhibitorima protonске crpke uz kontrolni pregled nakon 10 dana i, u slučaju pozitivnoga testa, daljnjem empirijskom liječenju (slika 1).

**NEFARMAKOLOŠKE MJERE**

Cilj liječenja GERB-a jest smanjiti simptome, spriječiti komplikacije, održati remisiju i poboljšati kakvoću života. Od općih, nefarmakoloških mjera: promjene životnoga stila i prehrambenih navika valja preporučiti gubitak tjelesne mase, ako je povećana (pretilost povećava intraabdominalni tlak i učestalost hijatalne hernije), izbjegavanje nošenja uske odjeće, prestanak pušenja i uzimanja alkohola, gaziranih napitaka, kofeina, teobromina (kakao, čokolada), pepermint, eliminaciju jakih začina koji djeluju kao sekretagogi (češnjak, luk), savjetovati uzimanje češćih manjih obroka hrane, neliježanje 3 sata nakon obroka uvečer te uzdignuto uzglavlje postelje tijekom spavanja, a neko kraće vrijeme nakon obroka u tijeku dana (da se kroz oslabljeni sfinkter želučana kiselina ne bi vraćala u jednjak). Preporuka je ne piti tekućinu za vrijeme obroka, nego prije ili poslije jela.<sup>9,10</sup>

## FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

U farmakoterapiji GERB-a, na raspolaganju su četiri skupine lijekova: antacidi, prokinetici, antagonisti H<sub>2</sub>-receptora (H<sub>2</sub>-blokatori) i inhibitori protonске crpke (IPC).

**Antacidi** su simptomatski lijekovi koji se nabavljaju u ručnoj prodaji (OTC), neutraliziraju želučanu kiselinu, ali ne liječe upalu. Nakon prestanka njihova djelovanja, izražen je „fenomen odskoka“ lučenja kiseline (*rebound-fenomen*). Antacidi s aluminijem izazivaju opstipaciju, a magnezijски dijareju. Iako se antacidi nabavljaju u slobodnoj prodaji, liječnik obiteljske medicine trebao bi pitati bolesnika o količini i vrsti lijeka koje kupuju. Naime, količina uporabljenih antacida može posredno biti indikator težine problema, iako takav zaključak remeti činjenica da su i karakterne osobine bolesnika jako važne pri kupovanju, ali i uzimanju količine lijeka.

Koliki je doprinos poremećaja ezofagealnoga motiliteta GERB-u, još nije posve razjašnjeno pa je i mjesto **prokinetika** u liječenju GERB-a upitno. Cisaprid je izazivao srčane aritmije pa je stoga povučen s tržišta, a o učinkovitosti metoklopramida (središnjega blokatora dopaminskih receptora, koji povećava i tonus donjega ezofagealnog sfinktera) u GERB-u, još uvijek nedostaju relevantne studije. Može se primjenjivati tek kao adjuvans uz inhibitore protonске crpke.

**H<sub>2</sub>-blokatori** (cimetidin, ranitidin, famotidin) se natječu za H<sub>2</sub>-receptore parijetalnih stanica želuca i tako smanjuju sekreciju HCl-a. Premda djeluju relativno brzo (24 h), brz razvoj farmakološke tolerancije na njih i smanjenje efekta inhibicije lučenja želučane kiseline (smanjenje učinka i hipersekrecijski odskok nastupa već nakon 5 dana uzimanja!), potpuno je potisnuo ovu skupinu lijekova u drugi plan.<sup>9</sup>

Danas su lijekovi prvog izbora i temelj liječenja GERB-a **inhibitori protonске crpke (IPC)**. IPC djeluju na vodik/kalij-ATP-azu (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azu) parijetalne stanice želučane sluznice (tzv. protonsku crpku) i gotovo potpuno blokiraju sekreciju želučane kiseline. Djeluju jače i dulje (omeprazol oko 30 h, pantoprazol oko 46 h) od H<sub>2</sub>-blokatora, a indicirani su u GERB-u, peptičkom ulkusu, Zollinger-Ellisonovu sindromu, kao i u trojnoj terapiji eradikacije *Helicobacter pylori* u bolesnika s peptičnim ulkusom. Na hrvatskome tržištu dostupna su četiri IPC-a: omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol i esomeprazol, koji se razlikuju prema farmakokinetici.<sup>11-13</sup>

**Najčešće opisane nuspojave IPC-a** su glavobolja, proljev, opstipacija i kožni osipi. U novije se vrijeme spominju i moguće posljedice dugotrajne terapije IPC-ima: bakterijsko prerastanje *Clostridium difficile* s posljedičnim kolitisom i bakterijski gastroenteritis su mogući, ali je rizik veoma malen. Postoje studije o povećanoj incidenciji fraktura kuka zbog smanjene apsorpcije kalcija, potaknute dugotrajnom uporabom IPC-a. Tim se studijama stavlja čitav niz metodoloških primjedbi, primjerice, obuhvatile su populacijsku skupinu 50+ koja inače ima smanjenu koštanu gustoću. Nove su studije u tijeku, a pravi dokazi povezanosti IPC-a i fraktura još uvijek nedostaju. Kod IPC-a su moguća i dva tipa

interakcija s drugim lijekovima: na razini apsorpcije i kapacitiranja enzimskoga sustava citokroma P-450 (CYP-450). Kod apsorpcijskih interakcija, povećanje pH pod utjecajem IPC-a može povećati koncentraciju nekih često korištenih lijekova (digoksina, nifedipina, ASK-a).<sup>14</sup>

Kod enzimskih interakcija valja spomenuti da one vrijede ponajprije za omeprazol i esomeprazol (povećanje koncentracije diazepama, digoksina, fenitoina, varfarina), dok je interakcijski potencijal pantoprazola manji. Kemijska stabilnost različitih omeprazola istražena je u studiji Davidsona i Mc Calluma, koji su pokazali da samo 18% ispitivanih omeprazola zadržava deklarirani sadržaj aktivne tvari nakon 6 mjeseci skladištenja, dakle, nisu bioekvivalentni.<sup>15</sup> Zamjena originalnih, „brendiranih“ farmaceutskih proizvoda genericima, predmet je kontroverzija i rasprava. Smatra se da bi kod IPC-a razlike u omotaču tablete (*enteric coating*) mogle imati utjecaja na bioraspoloživost lijeka u organizmu.<sup>16</sup>

Liječnik obiteljske medicine trebao bi se držati vrlo jednostavnog savjeta pri zbrinjavanju bolesnika s GERB-om. Važeće su preporuke da je empirijska terapija primjeren inicijalni pristup bolesniku s ezofagealnim simptomima refluksne bolesti. Propisuje se IPC u standardnoj dozi tijekom 4–6 tjedana. Izostane li terapijski odgovor ili se simptomi često ponavljaju, bolesnika valja uputiti na endoskopsku pretragu (**ezofagogastroduodenoskopiju – EGDS**).

Nakon odgovora na početnu farmakoterapiju pristup bolesniku s GERB-om je individualan: dugotrajno uzimanje malih doza (**liječenje održavanja, maintenance therapy**) ili **uzimanje na zahtjev (on demand)** ili prema potrebi. Ako terapijski efekt izostane, dozu lijeka valja povećati (*step up approach*), no izostane li i tada, to je „kritična gornja granica“ kod koje bolesnika valja uputiti na konzultaciju gastroenterologa, odnosno endoskopsku verifikaciju.

Važno je upozoriti na slučajeve kad bolesnika treba odmah uputiti na EGDS (bez pokušaja prethodnoga empirijskog liječenja): to su osobe starije od 45 godina s „prvim pojavljivanjem simptoma GERB-a u životu“, kao i pri utvrđenim već opisanim alarmantnim simptomima. Osim EGDS-a, u dijagnostici GERB-a primjenjuju se i dopunske dijagnostičke pretrage.

24-satna ambulantna pH-metrija visoko je osjetljiva i specifična metoda kojom se uz pomoć elektroda smještenih u jednjak registriraju epizode refluksa i mjeri pH. Metoda je sofisticirana, invazivna, skupa i teško dostupna, indicirana tek u malog broja bolesnika sa simptomima GERB-a, koji nemaju ezofagoskopski nalaz erozija u jednjaku, kao i u tvrdokornim slučajevima refraktarnim na medikamentno liječenje.

**Ezofagealna manometrija** je metoda s ograničenom dijagnostičkom važnošću u GERB-u, a više se primjenjuje u dijagnostici poremećaja motiliteta (ahalazija, sklerodermija) kao i pri preoperacijskoj obradi bolesnika u kojih se planira laparoskopska fundoplikacija.

Valja napomenuti da su nekoč često primjenjivane **radiološke pretrage barijevom pastom/kašom** ne-

dovoljno osjetljive i specifične za dijagnostiku GERB-a pa se ne preporučuju u dijagnostici. One su kompleksnije i uglavnom „rezervirane“ za stanja s teškim strikturama kroz koje endoskop ne može proći, kao i za dijagnostiku hijatalne hernije (Trendelenburgov test – metoda zlatnog standarda).

U slučaju sumnje na GERB s ekstraefagealnim simptomima, nakon inicijalnog testa IPC-ima nastavlja se liječenje istom dozom još 3 mjeseca pa se doza potom postupno smanjuje do najmanje učinkovite, kojom se održava remisija. Kod noćnog GERB-a, također se započinje dvostrukom dozom IPC-a, a nakon prestanka simptoma nastavlja s večernjom dozom IPC-a ili H<sub>2</sub>-blokatora uz endoskopske kontrole, jer je rizik komplikacija i nastanka adenokarcinoma posebno velik upravo u noćnome GERB-u.

#### ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE U LIJEČENJU

Gastroezofagealna refluksna bolest zbog svoje učestalosti i utjecaja na kakvoću života bolesnika važan je problem u svakodnevnom radu liječnika obiteljske medicine. Diferenciranje kompliciranog od nekompliranog oblika ove bolesti, kao i tipičnih od atipičnih simptoma spada u temeljne zadatke liječnika primarnog kontakta. Ponekad procjena i nije jednostavna budući da se simptomi GERB-a često preklapaju sa simptomima niza drugih bolesti ili poremećaja (pektoralna angina, sinusitis, faringitis, laringitis, otitis media, astma). Svakako valja naglasiti da nekomplirani GERB (bez alarmantnih simptoma disfagije, odinofagije, gubitka tjelesne mase, krvarenja, anemije) spada u domenu liječenja liječnika obiteljske medicine. Modifikacije životnoga stila svakako je razumno savjetovati, jer se samo njima simptomi GERB-a mogu smanjiti za 20–30%. Uz to, treba primijeniti i empirijsko farmakološko liječenje. Najučinkovitije liječenje GERB-a podrazumijeva uporabu inhibitora protonске crpke na već opisan način. Tu je kritičnost liječnika obiteljske medicine i poštivanje preporučenoga dijagnostičkog algoritma vrlo važna. U

Hrvatskoj je nedovoljan broj raspoloživih endoskopskih uređaja te educiranih endoskopičara pa je dostupnost ove dijagnostičke pretrage bolesnicima zasad nedostatna. Poseban problem u praksi je uvjetovanje endoskopskog pregleda bolesnika prethodnim pregledom gastroenterologa na razini specijalističko-konzilijarne zaštite, a koje nema nikakvo uporište u važećim pozitivnim propisima HZZO-a, ni zdravstvenim zakonima Republike Hrvatske. Ovo je potpuno nepotrebno trošenje novca zdravstvenoga sustava i rasipanje dragocjena vremena i liječnika i bolesnika. Posve je razumljivo da nije svaki bolesnik sa žgaravicom kandidat za endoskopski pregled, ali dobro uzeta anamneza i test IPC-ima, posve su dostatno dijagnostičko sredstvo probira bolesnika koji trebaju endoskopsku evaluaciju.

#### ZAKLJUČAK

Liječnik obiteljske medicine jedini je zdravstveni profesionalac u sustavu, koji poznaje i kontinuirano prati bolesnika kojega ima u skrbi. Liječnik obiteljske medicine, a pogotovo specijalist obiteljske medicine, kvalitetnom edukacijom i doedukacijom stječe sva potrebna znanja i kompetencije te je u potpunosti sposoban selekcionirati bolesnike u kojih je endoskopska pretraga indicirana i bez preporuke gastroenterologa.

Liječnici obiteljske medicine trebali bi striktno slijediti postojeće naputke u dijagnosticiranju i liječenju GERB-a: kad načiniti test inhibitorima protonске crpke, koliko dugo nastaviti liječenje spomenutim lijekovima i kad ga prekinuti. Također, liječnik obiteljske medicine trebao bi znati kad uputiti bolesnika na ezofagogastroduodenoskopiju (EGDS). Na taj bi se način rad specijalista kliničara gastroenterologa mogao znatno rasteretiti.

Trebalo bi poštovati činjenicu da indikaciju za EGDS može postaviti i specijalist obiteljske medicine. Na žalost, specijalist obiteljske medicine rijetko je u mogućnosti samostalno uputiti bolesnika na taj dijagnostički postupak. Indikaciju gotovo isključivo postavlja specijalist kliničar gastroenterolog, a znanje specijalista obiteljske medicine pri takvoj je odluci zanemareno.

## Gastroesophageal reflux disease (GERD): diagnosis and treatment in family medicine setting

**SUMMARY** Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most important medical problems encountered in daily general practice due to its prevalence in general population and influence on the quality of life of the patients. Distinction between uncomplicated and complicated GERD is crucial. In case of uncomplicated GERB, a general practitioner is able to provide adequate care to patients by recommending lifestyle changes and prescribing simple and cost-effective empirical therapy. Additional endoscopic evaluation is indicated only in selected cases of GERB.

**KEY WORDS** family practice; gastroesophageal reflux; treatment

#### LITERATURA

1. Vakil N, Zanten SV, Kahrlas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1000–20.
2. Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest. *Medicus* 2006; 15: 25–37
3. Crnčević-Urek M, Banić M, Babić Ž, Kujundžić M. Epidemiologija gastroezofagealne refluksne bolesti. *Medix*. 2007;70:54–8.
4. Smith L. Updated ACG guidelines for diagnosis and treatment of GERD. *Am Fam Physician*. 2005; 71: 2376–82.
5. Moss SF, Armstrong D, Arnold R, et al. GERD 2003—a consensus on the way ahead. *Digestion*. 2003; 67: 111–7
6. Quadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2646–54.
6. De Vault K, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal re-

flux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190–200.

7. **Quadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al.** Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 2646–54.

8. **Tygart GN, Mc Coll K, Tacj J, et al.** New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 249–56.

9. **Harvey MF, Gordon PC, Hadley N, et al.** Effects of sleeping with the bed-head raised and of ranitidine in patients with severe peptic oesophagitis. *Lancet* 1987;2:1200–3.

10. **Bardhan KD, Stranghellini V, Armstrong D, et al.** Evaluation of GERD symptoms during therapy. Part I. Development of the new GERD questionnaire ReQuestTM. *Digestion*. 2004;64: 229–37.

11. **Welage L.** Pharmacologic features of proton pump inhibitors and their potential relevance to clinical practice. *Gastroenterol Clin N Am*. 2003; 32:25–35.

12. **Blume H, Donath F, Warnke A, Scug BS.** Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety*. 2006; 29:769–84.

13. **Sachs G, Shin JM, Pratha V, Hogan D.** Syntesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. *Drugs of Today*. 2003; 39(Suppl): 11–4.

14. **Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, et al.** Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *BMJ*. 1999; 318: 502–5.

15. **Davidson AG, McCallum.** A survey of the stability of omeprazole products from 13 countries. *Drug Dev Ind Pharm*. 1996; 22:1173–85

De Vault K, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastrooesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190–200.

16. **Meredith P.** Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clinical Therapeutics*. 2003;25:2875–90.

---

**ADRESA ZA DOPISIVANJE**

Davorka Vrdoljak, dr. med.  
Katedra obiteljske medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu  
Šoltanska 2, 21000 Split  
E-mail: davorka.vrdoljak@mefst.hr  
Telefon: +385 21 557 823