

Strokovni prispevek/Professional article

NESTEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA IN DISPEPSIJA V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE – PROSPEKTIVNA, KONTROLIRANA RAZISKAVA*

NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS AND DYSPEPSIA IN GENERAL
PRACTICE – A PROSPECTIVE, CONTROLLED STUDY

Marija Skok¹, Pavel Skok²

¹ Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Ulica talcev 7, 2000 Maribor

² Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

Prispelo 2004-04-02, sprejeto 2004-10-06; ZDRAV VESTN 2005; 74: 11–7

Ključne besede: *dispepsija; starostniki; splošni zdravnik; diagnostični postopki; nesteroidna protivnetna zdravila*

Izvleček – Izhodišča. Obravnava bolnikov z dispeptičnimi simptomi je diagnostični in terapevtski problem, s katerim se pogosto srečujejo zdravniki splošne in družinske medicine, internisti in gastroenterologi.

Namen raziskave. V raziskavi smo skušali ugotoviti izraženost in pogostost dispeptičnih simptomov pri bolnikih, starejših od 60 let, ki so redno uporabljali nesteroidna protivnetna zdravila.

Bolniki in metode. Raziskava je prospektivna, kohortna, temelječa na intervjuju ambulantnega pregleda, rezultatih opravljenih diagnostičnih postopkov in sledenju. Potekala je v obdobju 1999–2003 v ambulanti družinske medicine in gastroenterološki ambulanti. Pri bolnikih, ki so redno uporabljali nesteroidna protivnetna zdravila, smo ugotavljali pogostost in izraženost dispeptičnih simptomov, najpogosteje uporabljana zdravila in rezultate diagnostičnih postopkov, ki smo jih opravili za opredelitev vzroka dispepsije. Kontrolno skupino so sestavljali bolniki, starejši od 60 let, pri katerih so se prav tako pojavljali dispeptični simptomi, vendar niso uporabljali nesteroidnih protivnetnih sredstev.

Rezultati. V raziskavo smo vključili 50 bolnikov, 27 žensk in 23 moških, povprečne starosti 67,3 leta, v razponu od 60–80 let, v kontrolni skupini je bilo 50 bolnikov, 28 žensk in 22 moških, povprečne starosti 66,6 let, v razponu od 61–80 let. Vsi bolniki študijske skupine so v obdobju zadnjih treh mesecev uporabljali NSAR ali pripravke acetilsalicilne kisline. Med bolniki obeh skupin ni bilo pomembnih razlik v številu in uporabi drugih zdravil, ki so jih uporabljali, $p = 0,65$. Povprečna ocena dispeptičnih težav v študijski skupini je bila 3,02, $SD \pm 0,6$, med njimi je 70% bolnikov želelo uporabljati antagoniste receptorjev H_2 ali zaviralce protonske črpalke zaradi teh težav. Med bolniki kontrolne skupine je bila povprečna oce-

Key words: *dyspepsia; elderly; family practice; diagnostic procedures; nonsteroidal antiinflammatory drugs*

Abstract – Background. Treatment of dyspeptic patients is a diagnostic and therapeutic problem frequently encountered by general and family practitioners, by internists and gastroenterologists.

Aims. In our study we attempted to assess the prevalence of dyspeptic symptoms in patients over 60 who are regular users of nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Patients and methods. This is a prospective cohort study based on an interview during examination in the OPC, the results obtained by the diagnostic procedures and follow-up. It was carried out between 1999 and 2003 at a family practitioner's and a gastroenterologic OPC. In patients who were regular users of nonsteroidal antiinflammatory drugs, we established the prevalence of dyspeptic symptoms, the most often used drugs and the type of diagnostic procedure applied to define the cause of dyspepsia. The control group was composed of patients over 60 who were also exhibiting dyspeptic symptoms but not using any NSAID.

Results. The study comprised 50 patients, 27 women and 23 men, the mean age was 67.3 years, the range 60–80 years. The control group comprised 50 patients, 28 women and 22 men, the mean age was 66.6 years, the range 61–80 years. All patients of the study group had used NSAR or preparations of acetylsalicylic acid during the past 3 months. There were no statistically significant differences between the patients of both groups as regards the number and use of other drugs, $p = 0.65$. The average score of dyspeptic complaints in our study group was 3.02, $SD \pm 0.6$, and 70% of patients wished to use H_2 antagonists or proton pump inhibitors for these complaints. In patients of the control group, the average score of complaints was 2.72, $SD \pm 0.7$, and they also took drugs for the alleviation of their complaints more rarely.

* Članek je povzetek diplomske naloge, ki je bila narejena na Medicinski fakulteti v Ljubljani, na katedri za socialno medicino, higieno in medicino dela kot zaključek podiplomskega študija iz socialne medicine v okviru programa specializacije iz splošne medicine.

na izraženosti težav 2,72, $SD \pm 0,7$, redkeje so tudi posegali po zdravljenju, ki naj bi jim olajšali njihove težave, le v 52%. Razlika v izraženosti dispeptičnih težav je med obema skupinama statistično značilna, $p = 0,02$.

Zaključki. Nesteroidna protivnetna zdravila sodijo med pomembne vzroke dispepsije pri starostnikih. Odločitve o različnih diagnostičnih postopkih usmerjata dobro poznavanje simptomov in svojih bolnikov.

Uvod

Bolezni prebavne cevi sodijo med pogoste, saj skoraj 20% bolnikov prihaja k zdravniku družinske medicine zaradi teh bolezni (1). Razumevanje njihovih vzrokov se je v zadnjih desetletjih bistveno izboljšalo. K temu je pripomogel razvoj sodobnih diagnostičnih postopkov in razlaga bolezenskih sprememb, ki jih še do nedavnega nismo razumeli (2–12). Pri obravnavi bolnikov naj bi simptomi in znaki bolezni usmerjali naše klinične odločitve in smiselne diagnostične postopke (8, 9). Najpogostejše simptome bolezni prebavil razdelimo na splošne, nespecifične in simptome, ki so odraz bolezni prizadetega dela prebavil: jeter, žolčnika, žolčnih izvodil, trebušne slinavke, in prebavne cevi: požiralnika, želodca, dvanajstnika, tankega ali debelega črevesa (1, 3, 7–9, 11, 13). Pomembno je, da pri bolniku ugotovimo vodilni simptom, zaradi katerega se je zatekel po pomoč (8, 9). Običajno so drugi simptomi le spremljajoči, včasih žal zavajajoči. Med vodilne simptome bolezni prebavil uvrščamo: disfagijo, neješčnost in navzeo, hujšanje, zaprtje ali drisko ter neopredeljeno bolečino v trebuhu (1, 7, 8–10).

Dispepsija sodi med najpogostejše simptome bolezni prebavil (1, 9–11). Dispepsija (beseda grškega porekla, katere korenini sta »dys« in »peptin«) je sinonim za skupek simptomov, ki označujejo »slabo prebavo« (12). O dispepsiji govorimo, ko pri bolniku še nismo opravili nobenih diagnostičnih postopkov. Glede na izsledke preiskav pa dispepsijo uvrščamo v *organsko ali funkcionalno*. Pravilno bi dispepsijo opredelili kot moteno, boleče prebavljanje, ki se izrazi z raznoliko kombinacijo simptomov (3). Običajno navajajo bolniki neznane bolečine v trebuhu, žlički ali spodnjem delu prsnega koša, neješčnost, občutek hitre sitosti ter napenjanje po zaužitem obroku, slabost in bruhanje. Zanimivo je, da so v številnih raziskavah ugotovili, da ima občasne dispeptične težave 20–40% ljudi, vendar jih le majhen del obišče izbranega zdravnika. Mnogi med njimi poskušajo s samozdravljenjem ali dieto olajšati svoje težave. Pri več kot polovici bolnikov je dispepsija funkcionalnega vzroka (12, 13). Med organskimi vzroki dispepsije moramo izključiti različne bolezni prebavil, presnovne vzroke, zaplete ishemične bolezni srca, bolezni veziva, kot so sklerodermija, dermatomiozitis ali polimiozitis in neželeni učinki nekaterih zdravil (4, 10, 12). Dispeptične težave pogosto sproži uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil – NSAR, antibiotikov, salicilatov, pripravkov digitalisa, teofilina, antiholinergičnih ali antiadrenergičnih zdravil in številnih drugih (10, 12–14). NSAR so učinkovita zdravila s protibolečinskim, protivnetnim in protivročinskim delovanjem. Kronična uporaba teh zdravil je pomemben vzročni dejavnik, ki vpliva na razvoj neželenih učinkov na prebavni cev in dispeptične simptome pri starejših bolnikih. Pri odraslih dispepsijo delijo v: *peptični razjedi podobno dispepsijo*, *refluksu podobno dispepsijo*, *dismotilitetno in nespecifično dispepsijo* (10, 12). Dispepsija se lahko pojavi tudi pri otrocih, pri njih jo glede na prevladujoče simptome delijo v: *dismotilitetno, nespecifično in dispepsijo z ulkusnimi simptomi* (1, 10, 12). Pravilno ovrednotenje dispeptičnih simptomov je težavno. Tudi skrbni klinični pregled nam praviloma ne olajša kliničnih odločitev. Pri

Conclusions. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs belong among the important causes of dyspepsia in the elderly. When making decisions about the various diagnostic procedures for defining the etiology of dyspepsia, we must be guided by a good knowledge of the symptoms as well as of our patients.*

starejših bolnikov, ki pogosto uporabljajo številna zdravila, skušamo z diagnostičnimi postopki potrditi ali ovreči najpogostejše organske spremembe prebavne cevi, preden bolezen opredelimo kot funkcionalno.

Namen raziskave

Namen raziskave je bil:

- ugotoviti izraženost in pogostost dispeptičnih simptomov pri bolnikih, starejših od 60 let, ki so ali niso redno uporabljali NSAR;
- ugotoviti delež bolnikov, pri katerih smo s preiskavami potrdili organske spremembe prebavne cevi in rezultate med skupinami primerjati.

Bolniki in metode

Raziskava je prospektivna, kohortna, temelječa na vprašalniku ambulantnega pregleda, izvidih opravljenih preiskav in kasnejšem sledenju bolnikov. Potekala je v obdobju 1999–2003, v ambulantni družinske medicine in gastroenterološki ambulanti. V raziskavo vključeni bolniki so privolili v sodelovanje in so izpolnjevali naslednje zahteve: starost nad 60 let ter izraženost dispeptičnih težav vsaj v zadnjih 3 mesecih. V raziskovalni skupini je bilo 50 bolnikov, starejših od 60 let, ki so uporabljali NSAR v zadnjem obdobju (vsaj 3 mesece, vsaj dvakrat tedensko vsaj en odmerek zdravila) pred vključitvijo v raziskavo. Ugotavljali smo pogostost in izraženost dispeptičnih simptomov ter najpogostejše uporabljana zdravila. Zabeležili smo rezultate diagnostičnih postopkov, ki so jih bolniki opravili za opredelitev vzroka dispepsije. Kontrolno skupino je sestavljalo 50 bolnikov, starejših od 60 let, pri katerih so se prav tako pojavljali dispeptični simptomi, vendar niso uporabljali (vsaj 3 mesece) NSAR. Tudi pri njih smo ugotavljali pogostost in izraženost dispeptičnih simptomov, najpogostejše uporabljana zdravila in zabeležili rezultate diagnostičnih postopkov, ki so jih opravili.

Bolniki so se v vprašalniku opredelili glede trajanja dispeptičnih težav, tipa dispepsije (peptični razjedi podobna dispepsija, refluksu podobna dispepsija, dismotilitetna in nespecifična – možnosti A, B, C, D v vprašalniku), najpogostejših simptomov, obremenjenosti in okrnjene kakovosti življenja zaradi teh simptomov (ocena od 1–5; 1: minimalno vpliva na kakovost življenja, 5: izrazito okrni kakovost življenja), potrebe po lajšanju dispeptičnih težav z zdravili, število in vrste zdravil, ki so jih redno uživali, preiskav prebavil, ki so jih opravili v preteklosti, in preiskav, ki bi jih želeli opraviti ob sedanjih težavah. Pri bolnikih obeh skupin smo opravili različne diagnostične postopke za opredelitev vzroka dispepsije. Pri vseh 100 bolnikih smo opravili osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, biokemične preiskave jetrne in ledvične funkcije, maščobe v krvi, vnetni testi, krvni sladkor, elektroliti, preiskave seča), endoskopijo zgornjih prebavil in ultrazvok trebuha. Pri delu bolnikov smo opravili tudi dodatne preiskave v skladu z njihovimi težavami (npr. dodatne laboratorijske preiska-

ve, endoskopijo spodnjih prebavil, rentgenske preiskave prebavil in nekatere druge usmerjene preiskave po priporočilu specialista ali njegovi napotitvi: imunohematološke preiskave ali funkcijske preiskave prebavil). Obdobje sledenja po opravljenih diagnostičnih postopkih je trajalo pri vseh bolnikih obeh skupin povprečno vsaj 12 mesecev.

Statistična analiza

Pri statistični analizi podatkov smo upoštevali vzorčne cenilke parametrov porazdelitve merjenih količin, aritmetično sredino in standardni odklon. Medsebojno povezanost neparametričnih spremenljivk smo ugotavljali s testom hi-kvadrat, medsebojno povezanost parametričnih spremenljivk s Studentovim t-testom. Analizo smo opravili s pomočjo statističnega programa SPSS[®] (Statistical Package for Social Sciences, verzija 8,0) in programa Medcalc[®]. V statistični analizi so bili upoštevani bolniki, ki so izpolnili anketni list ter kasneje opravili tudi želene diagnostične postopke. Pri analizi smo ugotavljali morebitne razlike v pogostnosti pojavljanja in izražnosti dispeptičnih simptomov, zaužiti količini zdravil in opravljenih diagnostičnih postopkih. Ugotavljali smo delež bolnikov, pri katerih smo z opravljenimi preiskavami potrdili organske spremembe. Delež bolnikov obeh skupin smo med seboj statistično primerjali, za statistično pomembno pa smo vzeli razliko $p < 0,05$.

Rezultati

V raziskavo smo vključili 50 bolnikov, 27 žensk in 23 moških, povprečne starosti 67,3 leta, $SD \pm 6,1$ v razponu od 60–80 let, v kontrolni skupini je bilo 50 bolnikov, 28 žensk in 22 moških, povprečne starosti 66,6 leta, $SD \pm 6,8$, v razponu od 61–80 let. Vsi bolniki študijske skupine so v obdobju zadnjih treh mesecev uporabljali NSAR ali pripravke acetilsalicilne kisline. Med NSAR so najpogostejše prejemali diklofenak (38% bolnikov), naproksen (20%), ketoprofen (12%), meloksikam (8%). Salicilate je uporabljalo 22% bolnikov. V kontrolni skupini so bili bolniki, prilagojeni po starosti in spolu, ki teh zdravil v zadnjem obdobju niso uporabljali. V razpredelnici 1 so zbrane osnovne značilnosti bolnikov, vključenih v raziskavo. Med bolniki obeh skupin ni bilo pomembnih razlik v pogostnosti uporabe drugih zdravil, ki so jih uporabljali (76%–70%), hi-kvadrat 0,20, $sp = 1$, $p = 0,65$. Najpogostejše so uporabljali zdravila zaradi bolezni srca in ožilja (kardiotonike, diuretičke, antihipertenzive, hipolipemike), zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, osteoporoze, antiastmatike, zaviralce želodčne sekrecije (antagoniste receptorjev H_2 , zaviralce protonске črpalke, antacide), od drugih zdravil pa antidepressive in sedative. Bolniki študijske skupine so povprečno vsak dan redno uporabljali 4,2 različnega zdravila (vsaj v enkratnem dnevnem odmerku), $SD \pm 0,8$, bolniki kontrolne skupine pa povprečno 4,0 različnega zdravila, $SD \pm 0,7$ (vsaj v enkratnem dnevnem odmerku). Razlika med skupinama ni statistično značilna, $t = 1,13$, $sp = 71$, $p = 0,26$. Med bolniki obeh skupin ni bilo pomembnih razlik med deležem kadilcev in nekadilcev (34%–38%), hi-kvadrat 0,04, $sp = 1$, $p = 0,84$. V raziskovalni skupini je večina bolnikov navajala dispeptične težave v daljšem obdobju, povprečno 8 mesecev, $SD \pm 2$ meseca, manjši del med njimi pa je imel težave že tudi v obdobju pred enim letom. V kontrolni skupini je imela večina bolnikov dispeptične težave povprečno 3 mesece, $SD \pm 1$ mesec, v prejšnjih obdobjih pa le manjši del. Razlika med trajanjem simptomov dispepsije med obema skupinama je statistično značilna, $p < 0,0001$. Med simptomi dispepsije so bolniki študijske skupine najpogostejše navajali bolečine v trebuhu, slabost, napenjanje po hrani in hujšanje. Vsaj tri težave (od naštetih štirih), ki so jih zaznali, je navajalo 84% bolnikov. V kontrolni skupini je bilo takšnih 72% bolnikov. Med bolniki

Razpr. 1. Osnovne značilnosti bolnikov, vključenih v raziskavo.

Table 1. General characteristics of patients included in the study.

Značilnost Characteristics	Študijska skupina Study group	Kontrolna skupina Control group	P
Število bolnikov / No. of patients	50	50	
– moški / male	23	22	
– ženske / female	27	28	
Povprečna starost – leta / Average age – years	67,3	66,6	nz / ns
SD ($\pm$)	6,1	6,8	nz / ns
Razpon / Range	60–80	61–80	
Redna uporaba zdravil ¹ / Regular use of drugs ¹			
% bolnikov / % of patients	76	70	nz / ns
Kadilci / Smokers			
% bolnikov / % of patients	34	38	nz / ns

¹ redna, vsakodnevna uporaba zdravil / regular, daily use of drugs
nz – neznačilno / ns – not significant

obeh skupin ni bilo statistično pomembnih razlik, (84% – 72%), hi-kvadrat 1,45, $sp = 1$, $p = 0,23$. Večina bolnikov študijske skupine je svojo obliko dispepsije opredelila kot peptični razjedi podobno (možnost A v anketi), pri kateri so se težave omilile po uporabi primerne diete, uporabi antacidov ali zaviralcev želodčne sekrecije. Tudi v kontrolni skupini je večina bolnikov navajala to obliko dispepsije. Razlika med skupinama ni bila značilna, 56% – 50%, hi-kvadrat 0,16, $sp = 1$, $p = 0,69$. Refluksu podobno dispepsijo (možnost B v anketi) je opisovalo 24% bolnikov študijske skupine in 32% kontrolne skupine, razlika med skupinama ni bila značilna, hi-kvadrat 0,44, $sp = 1$, $p = 0,50$. Manjši del bolnikov študijske skupine, 14%, je svoje težave opredelil kot dismotilitetno dispepsijo (možnost C v anketi), v kontrolni skupini je bilo takšnih bolnikov 10%. Razlika med skupinama ni statistično značilna, 14% – 10%, hi-kvadrat 0,09, $sp = 1$, $p = 0,76$. Zelo redko so bolniki svoje težave opredelili kot obliko dispepsije, ki je niso mogli uvrstiti v eno od naštetih oblik (možnost D v anketi), v študijski skupini 6%, v kontrolni 8%, razlika med skupinama ni značilna, hi-kvadrat 0,0, $sp = 1$, $p = 1,0$.

Večina bolnikov študijske skupine je potrdila, da imajo dispeptične težave več kot tri dni v tednu, da jih motijo pri vsakdanjem delu in da praviloma želijo uporabljati zdravilo (običajno zaviralec želodčne sekrecije, spazmolitik ali prokinetik) za omilitev teh težav. Povprečna ocena njihovih težav je bila 3,02, $SD \pm 0,6$, med njimi jih je 70% želelo uporabljati našeta zdravila zaradi teh težav. Med bolniki kontrolne skupine je večina imela težave manj izražene, povprečna ocena je bila 2,72, $SD \pm 0,7$, redkeje so tudi posegali po zdravilih, ki bi jim olajšale njihove težave, 52%. Razlika v izražnosti dispeptičnih težav je med obema skupinama statistično pomembna, $t = 2,3$, $sp = 98$, $p = 0,02$, ni pa bilo moč potrditi značilne razlike v uporabi zdravil, hi-kvadrat 2,69, $sp = 1$, $p = 0,1$.

Glede bolezni prebavne cevi, ugotovljenih v zadnjih treh letih, ni bilo pomembnejših razlik, ki bi nakazovale statistično pomembnost, čeprav so pri bolnikih študijske skupine pogostejše ugotovili bolezni zgornje ali spodnje prebavne cevi (peptično razjedo želodca ali dvanajstnika, vnetne spremembe sluznice želodca ali dvanajstnika, refluksno bolezen požiralnika, vnetje črevesa – kolitis, divertikulozo črevesa) ter jeter z žolčnimi izvodi (zamaščenost jeter, žolčne kamne ali kamne v žolčnih izvodilih) (34% – 20%, hi-kvadrat 1,82, $sp = 1$, $p = 0,18$). Pri 40% bolnikov študijske skupine so bile v zadnjem letu opravljene vsaj osnovne laboratorijske preiskave in hematest blata, pri bolnikih kontrolne skupine pa pri 22%. Razlika med skupinama sicer ni statistično značilna, se pa nakazuje, hi-kvadrat 2,99, $sp = 1$, $p = 0,08$.

Zanimivo dejstvo je, da je večina bolnikov študijske skupine, 52%, in manjši delež bolnikov kontrolne skupine, 32%, želelo, da bi jih izbrani zdravnik napotil na preiskave, med njimi so bile na prvem mestu laboratorijske preiskave krvi in ultrazvok trebuha. Le redko so si želeli endoskopskih ali drugih (npr. rentgenskih kontrastnih) preiskav. Med bolniki obeh skupin ni bilo moč potrditi statistično pomembne razlike, čeprav se pomembna razlika nakazuje, hi-kvadrat 3,3, $sp = 1$, $p = 0,07$.

Po diagnostični obravnavi, ki je bila opravljena pri izbranem zdravniku in v gastroenterološki ambulanti, je bilo moč med bolniki obeh skupin ugotoviti statistično pomembno razliko zlasti v pojavnosti nekaterih bolezni zgornje prebavne cevi (peptična razjeda želodca ali dvanajstnika, vnetne spremembe sluznice, refluksna bolezen požiralnika). Te spremembe smo ugotovili pri 64% bolnikov študijske skupine in pri 36% kontrolne skupine, hi-kvadrat 5,7, $sp = 1$, $p = 0,02$. Pri bolnikih obeh skupin nismo potrdili statistično pomembne razlike v pogostosti okužbe s *Helicobacter pylori*. Okužbo smo potrdili pri 38% bolnikov študijske skupine in pri 50% bolnikov kontrolne, hi-kvadrat 1,01, $sp = 1$, $p = 0,31$.

Pomemben podatek raziskave je, da pri vseh bolnikih, pri katerih smo opravili diagnostične postopke, nismo ugotovili morebitnih malignih bolezni. Kljub dejstvu, da so bili bolniki večkrat opozorjeni na uporabo NSAR, pa je del bolnikov študijske skupine (20%) nadaljeval z občasno uporabo teh zdravil tudi v obdobju sledenja po opravljenih diagnostičnih postopkih.

Najpomembnejši izsledki raziskave so zbrani v razpredelnici 2.

Razpravljanje

Z opredelitvijo dispepsije se zlasti gastroenterologi ukvarjajo že nekaj desetletij. Prve definicije v literaturi je moč najti že leta 1968, ko je Rhind dispepsijo opisal kot neugodje v žlički, ki ga spremlja napihovanje, spahovanje in zatekanje grenke vsebine v usta, praviloma po obrokih (12). Zlasti v 80. in 90. letih so številni raziskovalci, med njimi Crean (1982), Thompson (1984), Lagarde (1984), Talley (1985, 1988, 1999), Nyren (1987), Colin Jones (1988), Barbara (1989), Heading (1991) skušali opredeliti dispepsijo (12, 14–19). Pri opredelitvi tega stanja navajajo različne simptome in izraženost ter pogosto tudi prepletanje različnih težav, ki naj bi bile značilne za te bolnike. Zadnjih nekaj desetletij so se tudi epidemiologi trudili ugotoviti prevalenco (število vseh obolelih) in incidenco (število novih bolnikov) dispepsije v različnih okoljih (17, 20, 21). Raziskave, ki so bile opravljene v različnih področjih razvitega sveta, so potrdile, da je prevalenca v razvitih deželah od 7–41% (12, 14, 15, 17, 22). Med dežele z nižjo prevalenco sodijo Irska (7%) in Japonska (13%), med dežele z višjo Nizozemska (25%), Danska (25%), Švedska (26%), ZDA (26%), ZRN (29%), med tiste z najvišjo pa Avstralija (34%) in Združeno kraljestvo – Anglija in Škotska (41% - polletno sledenje) (12). To različnost prevalenice bi lahko vsaj deloma razlagali z razliko v pravi prevalenci teh simptomov v teh okoljih. Znano je, da nekatere rase značilnosti prebivalstva, način in vrsta prehrane, okolje in podnebne okoliščine, v katerih živijo, dejavniki, ki so jim izpostavljeni (socialni, ekonomski ...), vplivajo na pogostost tega stanja (12, 19, 23–26). Nedvomno vpliva na širitev dispepsije med mlajšimi prebivalci v pomembni

Razpr. 2. Najpomembnejši izsledki raziskave.

Table 2. Most important results of the study.

Značilnost Characteristics	Študijska skupina Study group	Kontrolna skupina Control group	P
Povprečno trajanje dispeptičnih simptomov (m) ¹ Average duration of dyspeptic symptoms (m)	8 (SD ± 2)	3 (SD ± 1)	< 0,0001
Povprečna ocena dispeptičnih težav Average score of dyspeptic complaints	3,02 (SD ± 0,6)	2,72 (SD ± 0,7)	0,02
Povprečno število zdravil (d) ² Average number of drugs (d)	4,2 (SD ± 0,8)	4,0 (SD ± 0,7)	0,26
Ugotovljene bolezni zgornje prebavne cevi (v %) ³ Confirmed diseases of the upper digestive tube (in %)	64	36	0,02
Okužba s <i>Helicobacter pylori</i> (v %) Infection with <i>Helicobacter pylori</i> (in %)	38	50	0,31

¹ m – meseci / m – months

² redna, vsakodnevna uporaba različnih zdravil, vsaj v enkratnem odmerku / regular use of different drugs, at least in single daily dose

³ po opravljenih diagnostičnih postopkih / after finished diagnostic procedures

meri tudi »hitro pripravljena hrana« (»fast food«), ki postaja v določenih okoljih prevladujoči način prehrane (26). V prihodnosti bo mogoče tudi gensko spremenjena hrana vplivala na pogostost dispepsije. Čeprav nekateri avtorji raznolikost razlagajo z metodološkimi razlikami v raziskavah (vključitvena merila, starost preiskovancev, pridružene bolezni), pa se večina z njimi ne strinja in pojasnjuje, da je verjetno vsaj 10% prebivalcev, ki so nagnjeni k razvoju dispepsije (19, 26). Znanja so nekatera bolezenska stanja, ki neposredno zaradi organskih sprememb prebavne cevi vplivajo na dispeptične simptome, med temi je najpogostejša peptična razjeda želodca ali dvanajstnika in refluksna bolezen požiralnika (10, 16, 27, 28). O vplivu alkohola in kajenja na razvoj dispepsije so mnenja deljena, saj je nepričakovan podatek nekaterih raziskav, da nista pomembna dejavnika za razvoj funkcionalne dispepsije, čeprav jih del raziskovalcev vendar uvršča med potencialne vzroke (7, 11, 16, 27). Ne docela pojasnjena je tudi vloga salicilatov in NSAR v dispepsiji (29–33). Čeprav je res, da lahko akutni razvoj dispepsije povezujemo z uporabo teh zdravil, pa je mnenje dela strokovnjakov, da kronična uporaba sorazmerno nizkih odmerkov salicilatov (ti odmerki niso natančno opredeljeni) ali NSAR ni nujno povezana z razvojem dispepsije (34–36). Epidemiološke raziskave so potrdile, da so dispeptični simptomi pogostejši pri mlajših bolnikih in ženskah, da pa često ni moč ugotoviti bolezenskih sprememb prebavne cevi, ki bi te težave pojasnjevale vsaj deloma (37–39). Pomemben etiološki dejavnik dispepsije naj bi v zadnjem obdobju bila tudi okužba sluznice zgornje prebavne cevi s *Helicobacter pylori*, ki je po mnenju nekaterih raziskovalcev ključnega pomena za razvoj ulkusne bolezni (29, 33, 40–43). To spoznanje je pomembno spremenilo doktrino zdravljenja peptične razjede v svetu in pri nas. Izsledki raziskav so namreč potrdili, da je izkoreninjenje okužbe najučinkovitejše in hkrati vzročno zdravljenje peptične razjede. V Evropi so leta 1996 sprejeli smernice za zdravljenje okužbe v Maastrichtu, podobna priporočila za izkoreninjenje okužbe pa so sprejela leta 1997 tudi ameriška in azijska gastroenterološka združenja (43). Tudi v Sloveniji smo že 1997 sprejeli smernice za zdravljenje okužbe s *H. pylori*. Okužba s to klico povzroči značilne vnetne spremembe sluznice, ki lahko prizadenejo le antralni ali korpusni del želodca, lahko pa vnetje zajame celoten organ. Vpliv na izločanje želodčne kisline je lahko nasprotno, saj okužba poviša ali zniža bazalno izločanje želodčne kisline (HCl), kar je odvisno od umestitve in izraženosti gastritisa (10, 11, 25). V nekaterih primerih lahko klica poseli tudi metaplastično spremenjeno sluznico požiralnika (Barretov požiralnik) ali dvanajstnika. Z izsledki številnih objavljenih raziskav (Rokas 1987, Rauws 1988, Strauss 1990, Katelaris 1992, Tucci 1992, Trespi 1994, Holtmann 1994,

Wilhemsen 1994, Armstrong 1996, Axon 1997, Fisher 1998) in metaanaliz ni bilo moč dokazati neposredne povezave med funkcionalno dispepsijo in okužbo s *H. pylori*, vendar pa ugotavljajo nekateri avtorji povečano prevaleco okužbe pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo (11–13, 25, 26, 42). Teh podatkov v naši raziskavi ni bilo moč potrditi. Tudi nekatere primerjalne analize teh povezav niso jasno potrdile, kar lahko pojasni vsaj delno tudi različnost metodološkega pristopa. Sklep metaanaliz v sedanjem trenutku je, da ni zadostnih dokazov, ki bi potrjevali vzročno povezavo med okužbo s to klico in razvojem funkcionalne dispepsije, zato tudi ni sprejeto priporočilo za izkoreninjenje okužbe pri teh bolnikih (12).

Problem dispepsije v razvitih deželah je pogostost teh simptomov in dejstvo, da bolniki, ki praviloma trpijo za kronično obliko, pričakujejo učinkovito in primerno pomoč (28, 30, 37, 46–48). Pri tem se seveda zastavlja vprašanje utemeljenih, neobremenjujočih preiskav, učinkovitega zdravljenja in primerne sledenja teh bolnikov. Še bolj izražen postane problem takrat, ko s preiskavami izključimo organske vzroke dispepsije in jo opredelimo kot funkcionalno (31, 36, 39, 40, 49, 50). V tem primeru je uspešno zdravljenje teh bolnikov zelo težavno. V zadnjem obdobju je razvoj diagnostičnih postopkov (npr. scintigrafske preiskave praznjenja želodca, gastroduodenalna manometrija, elektrogastrografija, manometrija Oddijevega sfinktra) pomembno obogatil razumevanje patofizioloških mehanizmov funkcionalne dispepsije. Slednjo moramo sicer razlikovati od »ruminacijskega sindroma«, aerofagije in funkcionalnega bruhanja (12). Za funkcionalno bruhanje je značilna navzea in bruhanje, a brez ugotovljenega organskega vzroka, za aerofagijo požiranje zraka, ki vodi v razširitev (distenzijo) želodca, za ruminacijski sindrom pa zatekanje hrane v žrelo in ponovno prežvečenje in požiranje. Raziskave so potrdile, da imajo pri nastanku funkcionalne dispepsije najpomembnejšo vlogo spremembe motilitete želodca, zlasti upočasnjeno izpraznjevanje po obrokih hrane, neusklajeno izločanje želodčne kisline po obrokih in povečana občutljivost visceralnega živčevja na dražljaje (36, 38, 40, 41). Tudi duševni dejavniki, vplivi okolja in stres prispevajo k nastanku funkcionalne dispepsije (35, 41). Funkcionalna dispepsija se sicer pogosteje pojavlja pri starejših, samskih moških, ki so socialno slabše prilagojeni (41). Ti bolniki so raznolika skupina, pri kateri sicer niso potrdili enotnih osebnostnih lastnosti, so pa bolj kot zdravi nagnjeni k razvoju depresije in anksioznosti (35, 41). Nekateri raziskovalci zato priporočajo pri obravnavi teh bolnikov tudi psihiatrični pregled za izključitev depresije, motenj hranjenja ali drugih psihosomatskih motenj (41).

Cilj, ki je usmerjal našo raziskavo, je bila primerjava dveh skupin bolnikov, ki so bile prilagojene po starosti, spolu ter uporabi zdravil. Statistično pomembna razlika je bila v uporabi NSAR, ki so jih uporabljali bolniki študijske skupine. NSAR so učinkovita zdravila s protibolečinskim, protivnetnim in protivročinskim delovanjem. Kronična uporaba teh zdravil je pomemben vzročni dejavnik, ki vpliva na dispeptične simptome in zaplete v zgornji in/ali spodnji prebavni cevi (11, 14, 39, 42, 46–48). Ta problem je še zlasti izrazit pri starejših bolnikih, ki imajo pogosto izražene kostno-mišične bolečine zaradi degenerativnih sprememb hrbtnice in gibal in potrebujejo ustrezno olajšanje teh težav. Pri tem je potrebno poudariti, da ima zdravljenje (lajšanje) bolečine v Sloveniji nekaj posebnosti: premajhno uporabo paracetamola, mnogo preveliko porabo NSAR in premajhno porabo opioidov (46). Mehanizem neželenih, škodljivih učinkov NSAR temelji na lokalnem in sistemskem delovanju. Lokalni učinki nastanejo zaradi kopičenja teh snovi v predelih, kjer je pH nizek (npr. svetlina želodca in sinovijska tekočina vnetega sklepa). Zaradi svojih biokemičnih lastnosti prestopajo celične membrane, v celičnem okolju disociirajo in sproščajo vodikove ione (H^+). Na

sluznici želodca zmanjšajo sekrecijo bikarbonata (HCO_3^-) in mukusa ter zvišujejo bazalno in stimulirano izločanje želodčne kisline (HCl), zmanjšajo pa tudi krvni obtok v sluznici, kar upočasni njeno obnavljanje (41, 46–48). Z zavoro tromboksana zmanjšajo agregacijo trombocitov in s tem povečajo verjetnost krvavitve iz erozij sluznice. Pri uporabi NSAR ne smemo zanemariti dejstva, da lahko škodljivo vplivajo tudi na zastojno srčno popuščanje (povzročajo edeme, zmanjšajo učinek antihipertenzivnih zdravil in posledično povečajo krvni tlak), motnje delovanja ledvic (klinično pomembni edemi se pojavijo pri 3–5% bolnikov, akutna ledvična okvara pa pri 0,5–1% bolnikov) in strjevanja krvi. Najbolj nevarni učinki teh zdravil so sistemski, ki nastanejo neodvisno od oblike priprave zdravila. V želodcu NSAR in salicilati z zaviralnim vplivom na encim ciklooksigenazo (COX) zavrejo tvorbo endogenih prostaglandinov in s tem zmanjšajo citoprotektivne učinke teh snovi ter zaščito sluznice. Struktura encimov COX-1 (konstitutivna ciklooksigenaza; v normalnih pogojih je prisotna v želodcu, črevesju, ledvicah in trombocitih, kjer ima zlasti zaščitno vlogo, pri vnetju se koncentracija poveča 2- do 4-krat) in COX-2 (inducibilna ciklooksigenaza; v normalnih pogojih je prisotna v možganih, ledvicah, prostati in maternici, pri vnetju se koncentracija poveča 10- do 20-krat) je zelo podobna, saj je homolognih približno 60% beljakovin obeh encimov (46). Pomembno razliko v velikosti aktivnega mesta so ugotovili po analizi tridimenzionalne strukture obeh molekul. Izsledki raziskav v preteklosti so potrdili, da se pri 20% bolnikov, ki uporabljajo NSAR, pojavijo poškodbe sluznice, vendar ima le 2–5% teh bolnikov nevarne zaplete (46). Med slednje sodijo razjeda, predrtje prebavne cevi ali krvavitev. Med sodobne NSAR sodijo koksibi, ki so selektivni zaviralci COX-2, ohranjajo zaščitno delovanje COX-1 in s tem povzročajo manj resnih, neželenih učinkov na prebavilih (46). S tem, da zavirajo COX-2 v ledvicah, zmanjšajo sintezo prostaglandinov in pretok krvi v organu. Kontraindikacije za njihovo uporabo so podobne kontraindikacijam za konvencionalne NSAR, predvsem srčna in ledvična okvara, razjede in krvavitve iz prebavil in vnetna črevesna bolezen.

Uporaba drugih zdravil, ki so jih uporabljali bolniki v naši raziskavi, zrcali dejstvo, da so bili vključeni starejši, ki jih praviloma zdravimo zaradi raznolikih bolezni in uporabljajo večje število zdravil, ki lahko vplivajo na dispeptične simptome (22, 25, 39). Med njimi so takšna, pri katerih se ti simptomi pogosto pojavijo: zdravila proti osteoporozi, depresiji, zdravila za bolezni srca in ožilja, antidiabetiki. Ta zdravila imajo nekatere neposredne in znane učinke na razvoj dispepsije, med posrednimi pa naj bi upoštevali zlasti učinke na motiliteto prebavne cevi in izločanje hormonov, ki uravnavajo usklajeno delovanje prebavne cevi (3, 4, 22, 25). Zanimivo je, da so v številnih raziskavah o dispepsiji na primarni in sekundarni ravni zane-marili podatke o uporabi zdravil, ki so jih bolniki uporabljali, včasih pa so v raziskave vključili tudi mlajše bolnike, pri katerih je verjetnost organskih sprememb manjša (14, 16, 18, 21). Zato je bilo v tej raziskavi, ki je bila predstavljena, skrbno za-beleženo število zdravil, ki so jih bolniki uporabljali, in bole-zni, zaradi katerih so bile predpisane. Nedvomno je bilo zato moč bolj objektivno primerjati izsledke te raziskave. Izsledki številnih raziskav v preteklih dvajsetih letih pri bolnikih z dis-pepsijo so potrdili, da se pri 50–60% bolnikov tudi z opravlje-nimi preiskavami ne da docela pojasniti njihovih težav. Ra-zumljivo je, da je delež organskih sprememb pri starejših viš-ji, kar povezujemo s pridruženimi boleznimi, zdravili, ki jih uporabljajo in seveda tudi neželenimi učinki dela teh zdravil (46, 49, 50). Tudi v naši raziskavi pri tretjini bolnikov študijs-ke skupine in več kot polovici bolnikov kontrolne skupine z opravljenimi preiskavami nismo jasno ugotovili vzroka dis-peptičnih simptomov v zgornji prebavni cevi. Pričakovano so bile spremembe zgornje prebavne cevi pogostejše pri bol-nikih študijske skupine, glede drugih značilnosti pa zaradi

majhnosti vzorca in razpršenosti izsledkov ni bilo moč potrditi statistično pomembnih razlik med njimi. Med pomembnimi izledki te raziskave je potrebno poudariti dejstvo, da pri bolnikih z zgolj dispeptičnimi simptomi nismo ugotovili raka prebavne cevi ali prebavil in da je vsaj del dispeptičnih simptomov moč neposredno povezati s kombinacijami zdravil, ki so jih bolniki uporabljali. Podatek, da pri teh bolnikih nismo ugotovili maligne bolezni, je najverjetneje odraz vključitvenih meril, majhnosti vzorca in slučaja. Nedvomno je pri starostnikih prej pričakovati resne bolezni prebavil kot pri mlajših preiskovancih.

Dispepsija je pogost diagnostični in terapevtski problem, s katerim se srečujejo zdravniki družinske in splošne medicine pri obravnavi svojih bolnikov. Pri starostniku je pojav dispepsije lahko znak novo nastale, tudi usodne bolezni prebavil, lahko pa je le skupina simptomov, ki se pojavijo zaradi različnih drugih vzrokov. Na njem je breme odločitve, ko se naj na podlagi anamnestičnih podatkov, ovrednotenja simptomov in skrbnega kliničnega pregleda odloči za izkustveno zdravljenje ali napotitev na dodatne preiskave. Diagnostični postopki za opredelitev dispepsije v organsko ali funkcionalno so praviloma obremenjujoči ter jih ni moč zagotoviti vsem. Problem je tudi dejstvo, da se pri delu bolnikov težave ponavljajo in da se moramo (spo)razumno odločati o ponovnih ali dodatnih diagnostičnih postopkih. Vsekakor nas mora pri odločitvah o diagnostičnem postopku voditi dobro poznavanje simptomov in rezultati osnovnih preiskav, ki jih običajno opravi in vrednoti izbrani družinski zdravnik. Pri tem so izkušnje zdravnika in zaupanje bolnika zelo pomemben dejavnik, ki vplivajo na odločitve. Pomembno je, da bolnika, ki mu predpišemo zdravila, opozorimo, da se mora v nekaj tednih zgledati na kontrolni pregled, če težave ne izzvenijo popolnoma. Še zlasti pozorni moramo biti na bolnike, ki uporabljajo zdravila, za katera je znano, da lahko povzročajo bolezni prebavil, pa jih zaradi osnovne bolezni bolniku ne smemo odtegniti. Pogosto se pri tem zgodi, da prezremo nekatere interakcije ali neželene učinke zdravil, ki jih bolnik uporablja. Pozorni moramo biti tudi takrat, ko je novo zdravilo priporočil specialist, ki pogosto nima natančnega vpogleda na uporabo vseh zdravil, ki jih bolnik uporablja. Običajno so bolniki ob spreminjanju zdravljenja, ki ga je svetoval specialist določene usmeritve, v dvomih. Večina kroničnih bolnikov ima namreč oblikovana stališča o zdravilih za določene bolezni, ki jih je moč opredeliti kot prepričanje o nujnosti predpisanega zdravila za ohranjanje zdravja (npr. bolezni srca in ožilja) in zaskrbljenost o možnih škodljivih učinkih je manjša zdravil (npr. pojav odvisnosti od zdravil ali pojav dolgotrajnih stranskih učinkov, npr. zdravljenje depresije, duševnih težav, nespečnosti). Pri zamenjavi ali ukinitvi zdravil je zato potrebna obilica potrpljenja, strokovnega znanja, medsebojnega zaupanja in psihološke spretnosti, kako prepričati bolnika v nujnost zamenjave zdravil.

Bolniku s funkcionalno dispepsijo moramo na ustrezen način pojasniti, da bomo z zdravljenjem sicer omilili njegove težave, docela pa jih praviloma ne bo moč odpraviti. Še zlasti pri teh bolnikih je potrebno vzbuditi zaupanje v odločitve izbranega zdravnika o preiskavah in zdravljenju. Verjetno ima pri tem pomembno vlogo tudi psihosocialni status bolnikov in njihova pričakovanja. Pri oblikovanju pričakovanj so pomemben dejavnik okolje, v katerem bolnik živi, ter mediji in informacije, ki jih zasledijo o možnostih medicine pri različnih bolezenskih stanjih. Podpora bližnjega okolja – organizacija pomoči v družini je še posebej pomembna pri starejših, kroničnih bolnikih, saj jim lahko poveča motiviranost in zavzetost za zdravljenje. Dobro sporazumevanje med izbranim zdravnikom in bolnikom mora temeljiti na odkritem in poštenem dialogu, ki je mogoč le, ko je vzpostavljen primeren, partnerski odnos med obema. Tak uravnotežen odnos vključuje tudi bolnikovo doživljanje in razumevanje

bolezni in pomena zdravil, soodločanje o postopkih zdravljenja v njegovem vsakodnevem življenju. Stremeti moramo, da bo zavzeto sodeloval pri zdravljenju, kar pa ne pomeni le redne in pravilne uporabe zdravil, temveč tudi ravnanje v skladu z zdravstvenimi priporočili in spoštovanje nekaterih omejitev. Sodelovanje pri zdravljenju je ključnega pomena za uspeh zdravljenja. Ko govorimo z bolnikom o dispepsiji in njenih vzrokih, poteku in ciljih zdravljenja ter napovedi izida, mu moramo omeniti tudi možnost manj ugodnega poteka in poudariti dejstvo, da sicer pravilne in ustrezne strokovne odločitve ne pripeljejo vedno do želenega učinka. Dispepsija sodi nedvomno med bolezenska stanja, ko so pričakovanja bolnikov (pre)velika in njihovim željam in pričakovanjem ni moč docela ustreči.

Zaključki

Obravnava bolnikov z dispepsijo je zahtevna. Nedvomno se pri tem potrdi že znano dejstvo, da se pri kroničnih bolnikih o diagnostičnih postopkih in zdravljenju najlažje odloča izbrani zdravnik, ki bolnika, njegovo okolje ter življenjske navade najbolj celostno pozna. V tem primeru lahko zazna tudi drobne razlike v simptomih, ki jih bolnik navaja in se pravočasno odloči o napotitvi na diagnostične preiskave. Žal se pogosto pojavi problem, ko je družinski zdravnik, postavljen pred dejstvo, da bolniku zaradi neželenih učinkov in/ali interakcij z drugimi zdravili ukine zdravilo, ki ga je sicer svetoval specialist določenega področja. Zlasti v zadnjem obdobju postaja ta problem izrazit. Verjetno bo v prihodnje potrebno ob upoštevanju sprejetih strokovnih priporočil in smernic glede zdravljenja bolj tvorno in strpno sodelovanje med zdravnikom družinske medicine ali izbranim zdravnikom ter specialistom določenega področja.

NSAR sodijo med zdravila, pri katerih se pogosto izrazijo dispeptične težave. To dejstvo in možnost resnih neželenih učinkov nas mora opozarjati na premišljeno predpisovanje teh zdravil, še zlasti pri starejših bolnikih.

Literatura

- Skok P. Funkcionalne bolezni prebavil – najpogostejši simptomi in znaki. *Gastroenterolog* 2003; 7(2): 6–9.
- Wingate D, Hongo M, Kellow J, Lindberg G, Smout A. Disorders of gastrointestinal motility. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: Suppl 1: S1–S14.
- Bennet EJ, Evans P, Scott AM, et al. Psychological and sex features of delayed gut transit in functional disorders. *Gut* 2000; 46: 83–7.
- Holzer P, Schicho R, Holzer-Petsche U, Lippe IT. The gut as a neurological organ. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 647–60.
- Reynolds JC. Prokinetic agents: A key in the future of gastroenterology. *Gastroenterol Clin North A* 1989; 18: 437–57.
- Gilja OH, Hausken T, Odegaard S, Berstad A. Three-dimensional ultrasonography of the gastric antrum in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 847–55.
- Wald A. Colonic and anorectal motility testing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2109–15.
- Quarero AO, de Witt NJ, Lodder AC, et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta analysis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2028–33.
- Markovič S. Funkcionalne bolezni prebavil. In: Kocijančič A, Mrevlje F eds. *Interna medicina*. Ljubljana: EWO, DZS, 1998: p. 419–22.
- Hungin AP, Rubin GP, Russell AJ, Convery B. Guidelines for dyspepsia management in general practice using focus groups. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 275–9.
- Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, Rasanen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 519–23.
- Holtman G, Talley NJ. *Clinician's manual on managing dyspepsia*. London: Life Science Communications, 2000: p. 1–88.
- Gerards C, Leodolter A, Glasbrenner B, Malfertheiner P. H. pylori infection and visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis* 2001; 19: 170–3.
- Barbara L, Camilleri M, Corinaldesi R, et al. Definition and investigation of dyspepsia – consensus of an ad hoc international working party. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1272–6.

15. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989; 298: 30-2.
16. Johanness T, Petersen H, Kleve PM, et al. The predictive value of history in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 25: 689-97.
17. Richter JE. Dyspepsia: Organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 182: 11-6.
18. Richter JE. Stress and psychologic and environmental factors in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 182: 40-6.
19. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ III. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 1259-68.
20. Talley NJ. Functional dyspepsia - should treatment be targeted on disturbed physiology? *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 107-15.
21. Camilleri M. Nonulcer dyspepsia: a look into the future. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 614-22.
22. Malagelada JR. Functional dyspepsia - insights on mechanism and management strategies. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 103-12.
23. O'Morain C, Buckley M. Helicobacter pylori and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 214: 28-30.
24. Christie J, Shepherd NA, Codling BW, Valori RM. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut* 1997; 41: 513-7.
25. Axon ATR. Chronic dyspepsia: Who needs endoscopy? *Gastroenterology* 1997; 112: 1376-80.
26. Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1376-81.
27. Veldhuyzen van Zanten SJO, Cleary C, Talley NJ, Peterson TC, Nyren O, Bradley LA, et al. Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendation for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 660-73.
28. Dobrilla G, Comberlato M, Steele A, Vallaperta P. Drug treatment of functional dyspepsia - a meta analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 169-77.
29. Armstrong D. Helicobacter pylori and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 215: 38-47.
30. Small PK, Loudon MA, Waldron B, Smith A, Campbell FC. Importance of reflux symptoms in functional dyspepsia. *Gut* 1995; 36: 189-92.
31. Jones R. What happens to patients with non ulcer dyspepsia after endoscopy. *Practitioner* 1988; 232: 75-6.
32. Lawson JM. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient: untying a Gordian knot. *Gastrointest Endosc* 1997; 46(6): 583-4.
33. Wisniewski RM, Peura DA. Helicobacter pylori: beyond peptic ulcer disease. *Gastroenterologist* 1997; 5(4): 295-305.
34. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky-de-Muckadell OB, Malchow-Moller A. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. The value of predictive score models. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(2): 118-25.
35. Ebell MH, Warbasse L, Brenner C. Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study. *J Fam Pract* 1997; 44(6): 545-55.
36. Hungin AP, Rubin GP, Russell AJ, Convery B. Guidelines for dyspepsia management in general practice using focus groups. *Br J Gen Pract* 1997; 47(418): 275-9.
37. Grainger SL, Klass HJ, Rake MO, Williams JG. Prevalence of dyspepsia: the epidemiology of overlapping symptoms. *Postgrad Med J* 1994; 70(821): 154-61.
38. Verhaeghe J, Jaecques N, Rombouts J, Spaepen W, Cardon E, Lebrun F, et al. Functional dyspepsia versus other functional gastrointestinal disorders: a practical approach in Belgian general practices. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993; 195: 25-34.
39. Hallas J, Bytzer P. Screening for drug related dyspepsia: an analysis of prescription symmetry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(1): 27-32.
40. Kuykendall DH, Rabeneck L, Campbell CJ, Wray NP. Dyspepsia: how should we measure it? *J Clin Epidemiol* 1998; 51(2): 99-106.
41. Whitaker MJ, Brun J, Carelli F. Controversy and consensus in the management of upper gastrointestinal disease in primary care. The International Gastro Primary Care Group. *Int J Clin Pract* 1997; 51(4): 239-43.
42. Hafeiz HB, al-Quorain A, al-Mangoor S, Karim AA. Life events stress in functional dyspepsia: a case control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(1): 21-6.
43. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Farkkila M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000; 61: 6-13.
44. Skok P, Križman I, Čeranič D, Skok M. Reflux disease and Helicobacter pylori eradication - a prospective, controlled study. *Gut* 2001; 49 Suppl III: 1147.
45. Skok P, Križman I, Skok M. Endoscopy, 24-hour pH-metry and bilimetry in reflux esophagitis - results of a prospective, controlled study. *Gut* 2002; 51 Suppl III: A230.
46. Skok P, Križman I, Skok M. Krvaveča peptična razjeda, nesteroidna protivnetna zdravila in okužba s Helicobacter pylori - prospektivna, kontrolirana, randomizirana raziskava. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 357-62.
47. Barr M, Buckley M, O'Morain C. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drugs and Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 Suppl 3: 43-7.
48. Santolaria S, Lanas A, Benito R, Perez-Aisa M, Montoro M, Sainz R, et al. Helicobacter pylori infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID user. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(11): 1511-8.
49. Kocijančič B, Ivanuš M. Gastroezofagealna refluksna bolezen pri odraslih. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 531-6.
50. Pleterski G, Ivanuš M, Drinovec J, Mrhar A. Epidemiološka ocena pogostosti gastroezofagealne refluksne bolezni za Slovenijo. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 379-84.