



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

---

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (ΠΜΣ) :  
<< ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ>>

### ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

---

**ΤΙΤΛΟΣ:** ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΔΙΠΛΗ-ΤΥΦΛΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΛΓΙΝΙΚΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ ΕΝΑΝΤΙ ΛΑΝΣΟΠΡΑΖΟΛΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ.

**TITLE:** A STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND CLINICAL TRIAL FOR THE COMPARISON OF SODIUM ALGINATE AGAINST LANSPRAZOLE IN THE TREATMENT OF SYMPTOMATIC GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE.

ΠΡΟΣΜΙΤΗ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

---

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗΣ: ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗΣ: ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017

## I. ΣΥΝΟΨΗ

<b>Τίτλος</b>	Πρωτόκολλο μελέτης για τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή για τη σύγκριση φαρμάκου αλγινικού νατρίου έναντι λανσοπραζόλης στη θεραπεία της συμπτωματικής γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.
<b>Περιγραφή</b>	Πολυκεντρική, παράλληλη, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, φάσης III κλινική δοκιμή.
<b>Παρέμβαση</b>	Φάρμακο αλγινικού νατρίου (Sodium alginate), 10mlx4 φορές/ημέρα, μετά τα γεύματα και τη νυχτερινή κατάκλιση για 28 ημέρες.
<b>Έλεγχος</b>	Φάρμακο PPI lansoprazole 15mg/ημέρα, 30' πριν από το γεύμα για διάστημα 28 ημερών.
<b>Στόχος μελέτης</b>	Η σύγκριση και ο προσδιορισμός της κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του φαρμάκου με περιεκτικότητα αλγινικού νατρίου, σε σύγκριση με τον αναστολέα αντλίας πρωτονίων λανσοπραζόλη, σε ασθενείς με ήπια συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης για μια δοκιμή διάρκειας 4 εβδομάδων.
<b>Μέτρα έκβασης</b>	<p><b>Μέτρα κύριας έκβασης</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Το ποσοστό των ασθενών που ανακουφίζονται από τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ για διάστημα μίας ολόκληρης ημέρας (24 ώρες).</li></ul> <p><b>Μέτρα δευτερεύουσας έκβασης</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Το ποσοστό των ατόμων τα οποία επιτυγχάνουν ανακούφιση κατά την τελευταία ημέρα (28<sup>η</sup>) και 14<sup>η</sup> ημέρα σε κάθε σκέλος της μελέτης.</li><li>• Σύγκριση του χρόνου μέχρι την επαρκή ανακούφιση σε κάθε σκέλος της μελέτης.</li><li>• Σύγκριση και των ανεπιθύμητων ενεργειών και ανεπιθύμητων σοβαρών συμβάντων που εμφανίζονται κατά την περίοδο θεραπείας στα δύο σκέλη.</li><li>• Σύγκριση των αλλαγών στην ποιότητα της ζωής των ατόμων έπειτα από τη λήψη της κάθε θεραπείας στο τέλος της μελέτης.</li><li>• Αξιολόγηση της συνολικής ικανοποίησης των ασθενών τη τελευταία ημέρα της μελέτης.</li></ul>
<b>Τυχαιοποίηση</b>	Η τυχαιοποίηση θα γίνει με χρήση λογισμικού γεννήτριας τυχαίων αριθμών η οποία θα διατάσσει τυχαία κάθε ασθενή σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας.
<b>Χρονική διάρκεια της μελέτης</b>	Η ημερομηνία έναρξης της μελέτης, 1/2/2018. Η διάρκεια της είναι 28 ημέρες με τρεις προγραμματισμένες επισκέψεις την 1 <sup>η</sup> , 14 <sup>η</sup> , 28 <sup>η</sup> ημέρα.

<p><b>Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού</b></p>	<p><b>Κριτήρια ένταξης</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-65 ετών κάτοικοι της Θεσσαλίας</li> <li>• Ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με μη διαβρωτική ΓΟΠΝ</li> <li>• Ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν οπισθοστερνικό καύσος ή αναρροή σε συχνότητα μεγαλύτερη των 3ημερών/εβδομάδα.</li> <li>• Ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν καταναλώσει φάρμακο αγγλικού νατρίου, είτε PPI για διάστημα μεγαλύτερο του 1 μήνα</li> <li>• Ασθενείς οι οποίοι έχουν υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης</li> <li>• Ασθενείς οι οποίοι είναι σε θέση να κατανοήσουν την δομή και το περιεχόμενο του ερωτηματολογίου</li> </ul> <p><b>Κριτήρια αποκλεισμού</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ασθενείς με διαβρωτική ΓΟΠΝ, έλκος δωδεκαδακτύλου, οισοφάγο Barrett, αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου</li> <li>• Ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ</li> <li>• Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν κακοήθεια κάθε είδους.</li> <li>• Γυναίκες ασθενείς που είναι έγκυες ή θηλάζουσες μητέρες</li> <li>• Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε οποιοδήποτε φάρμακο μελέτης ή στις σχετικές ενώσεις του</li> <li>• Ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών</li> <li>• Ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ηπατική νόσο, νεφρική νόσο, ισχαιμική καρδιακή νόσο</li> <li>• Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φάρμακο κατηγορίας PPI, H2Ras, προκινητικό, αντιόξινο, σε διάστημα 1 μήνα από την έναρξη της μελέτης.</li> <li>• Οι ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν σε άλλη δοκιμαστική μελέτη φαρμάκου σε διάστημα 1 μήνα από την έναρξη της μελέτης</li> <li>• Ασθενείς με άλλες παθήσεις, για τους οποίους ο ερευνητής θεωρεί ότι δεν είναι ηθικό να εισέλθουν στη μελέτη</li> </ul>
<p><b>Μέγεθος δείγματος</b></p>	<p>Το απαιτούμενο δείγμα είναι 334 άτομα. Θα συμμετάσχουν 167 άτομα σε κάθε σκέλος θεραπείας.</p>
<p><b>Στατιστική ανάλυση</b></p>	<p>Για τη σύγκριση των ποσοστών των ατόμων που δεν εμφανίζουν συμπτώματα μεταξύ των ομάδων θα χρησιμοποιηθεί το SPSS και το <math>\chi^2</math>-test με 5% στάθμη σημαντικότητας. Για τον υπολογισμό του μέσου χρόνου ανακούφισης από τη baseline χρησιμοποιήθηκε το SPSS με το student t-test για ανεξάρτητους, κανονικούς πληθυσμούς με 5% στάθμη σημαντικότητας, είτε το μη παραμετρικό Wilcoxon test για αποκλίσεις από τη κανονικότητα. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης θα προσδιοριστεί για κάθε δείγμα(ομάδα). Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων (ένταση των επεισοδίων, συχνότητα, διάρκεια, ηλικία) χρησιμοποιείται η ανάλυση της διακύμανσης ANOVA.</p> <p>Τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης, δηλαδή το ποσοστών των ατόμων τα οποία επιτυγχάνουν επαρκή ανακούφιση κατά την 28<sup>η</sup> και 14<sup>η</sup> ημέρα. Υπολογίζεται με χρήση SPSS και <math>\chi^2</math>-test είτε ή ακριβή δοκιμή Fisher. Με τον ίδιο τρόπο υπολογίζεται και το ποσοστό των ατόμων που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες στα δύο σκέλη. Σε περίπτωση μη συγκρισιμότητας είτε απόκλισης από την κανονικότητα χρησιμοποιείται η ANCOVA.</p>

## II. SYNOPSIS

<b>Title</b>	A study protocol for a randomized double-blind clinical trial for the comparison of Sodium alginate against lansoprazole in the treatment of symptomatic gastro esophageal reflux disease.
<b>Description</b>	A multi-central, parallel, randomized, double blind, clinical trial.
<b>Intervention</b>	Sodium alginate, 10ml x 4times/day after launch and after night sleep for 28 days.
<b>Control</b>	PPI lansoprazole 15mg/day for 28 days before launch for 28 days.
<b>Target of clinical trial</b>	The comparison and delineation of the clinic effectiveness and the safety of Sodium Alginate in comparison with the inhibitor pump proton lansoprazole, to patients with minor symptoms of acid reflux for a clinical trial of 4 weeks.
<b>Outcome measures</b>	<p><b>Primary outcome measures</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The proportion of patients relieved by GERD symptoms for a whole day (24 hours).</li> </ul> <p><b>Secondary outcome measures</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The proportion of people that succeed an ultimate relief the last day 28<sup>th</sup>, and the 14<sup>th</sup> day in every part of the trial.</li> <li>• Comparing time to adequate relief in every part of the trial.</li> <li>• Comparison of the two parts of unwanted energy and serious unwanted happenings which appears at the time of treatment in both parts.</li> <li>• Comparison of changes in the quality of life to people who took the treatment at the end of the trial.</li> <li>• Evaluation of the Total satisfaction of patients the last day of the trial.</li> </ul>
<b>Randomization</b>	Randomization will be done using random number generator software and will randomly assign each patient into two seperate treatment groups.
<b>Duration</b>	The date of the trial startup is 1/2/2018. Duration is 28 days with 3 scheduled visits on days 1, 14, 28.

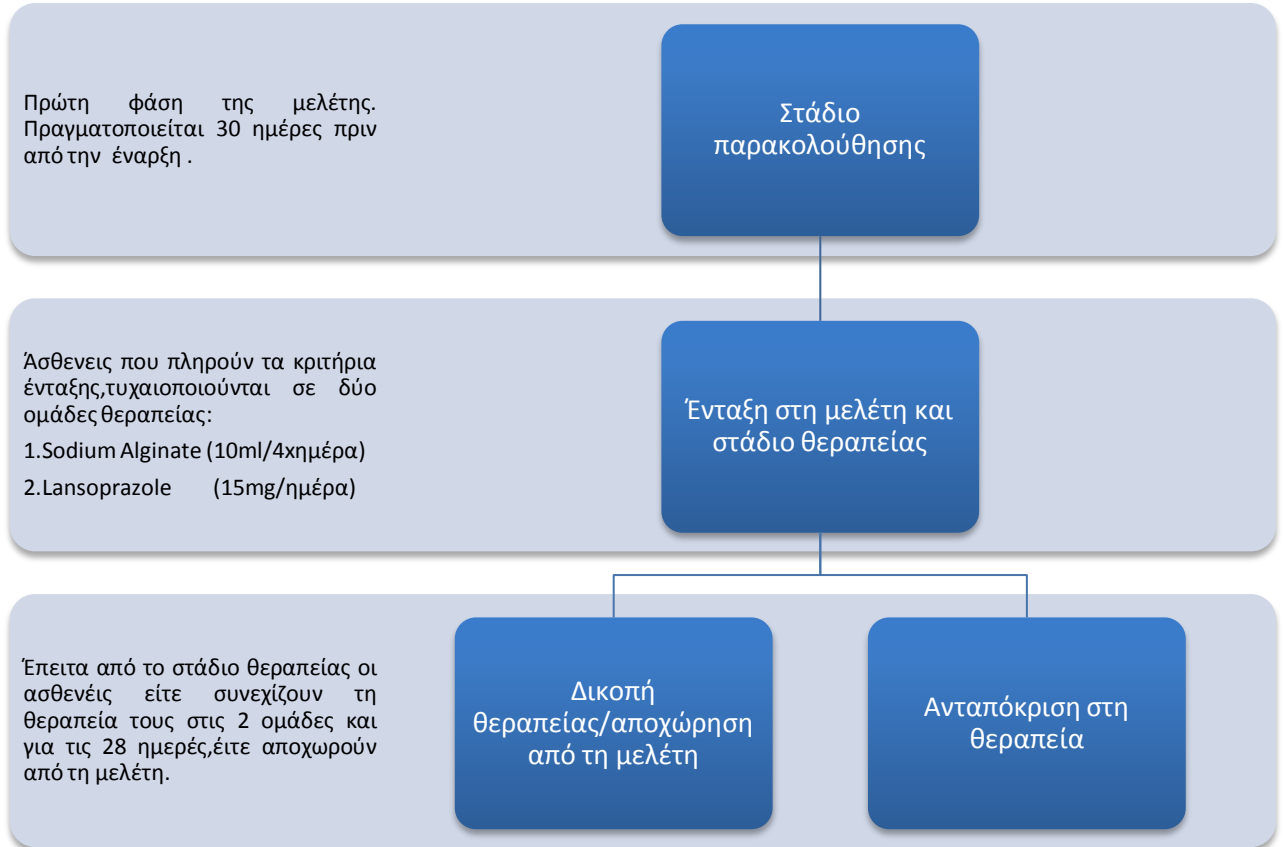
<p><b>Eligibility Criteria</b></p>	<p><b>Inclusion Criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Men and women aged from 18-65 who live in Thessaly.</li> <li>• Patients who are diagnosed with non-erosive gastro esophageal reflux disease (NERD).</li> <li>• Patients who are diagnosed with heartburn or regurgitation as main symptom to a frequency of more than 3days per week.</li> <li>• Patients who never took Sodium alginate neither PPI for more than a month.</li> <li>• Patients who have signed the agreement document</li> <li>• Patients who can understand the questionnaire and the meaning of the questions.</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with erosive gastro esophageal reflux disease, Barrett's esophagus or adenocarcinoma.</li> <li>• Patients with history of gastric, duodenal or esophageal surgery.</li> <li>• Patients with carcinoma.</li> <li>• Female patients who are pregnant or nursing mother.</li> <li>• Patients with a history of allergy to any of the study drugs or their related compounds.</li> <li>• Patients with a history of alcohol or drug abuse.</li> <li>• Patients with clinically significant liver disease, alanine aminotransferase, ischemic heart disease.</li> <li>• Patients taken a PPI, H2Ras, prokinetic agent or antacid within 1 month before the study start</li> <li>• Patients participated any investigational drug trial within 1 month before screening</li> <li>• Patients with any other conditions or diseases that investigator considers it is not appropriate to enter the study.</li> </ul>
<p><b>Sample size</b></p>	<p>The requested sample is 334 people. There will be 167 people in each treatment arm.</p>
<p><b>Statistical analysis</b></p>	<p>To compare the proportion of non-symptomatic individuals between the groups, SPSS and the <math>\chi^2</math>-test with 5% level of significance will be used. To calculate the relief average time from the baseline, SPSS was used with the student t-test for independent, normal populations with a 5% significance level, or the non-parametric Wilcoxon test for divergence from the normality. The 95% Confidence Interval will be defined for each sample (group). For the comparisons between the teams (volume of incidents, frequency, duration, age) we use the analysis of variance ANOVA. Secondary outcome meters, which are the percentage of people who succeed a relief at the days 28th and 14th. By the use of SPSS and <math>\chi^2</math>-test or precise Fisher test. In the same way is calculated the percentage of people who have unwanted reactions in both parts. In cases of non-comparison or divergence of the normality ANCOVA is used.</p>

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

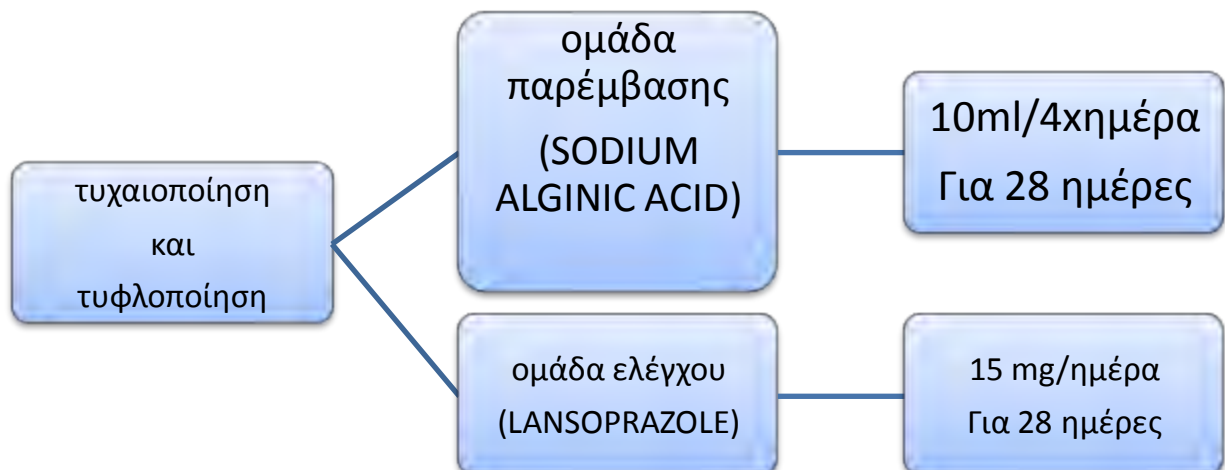
<b>I. ΣΥΝΟΨΗ</b> .....	<b>1</b>
<b>II. SYNOPSIS</b> .....	<b>3</b>
<b>III ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ</b> .....	<b>6</b>
<b>IV. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ-ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ</b> .....	<b>9</b>
<b>1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>10</b>
1.1 Γενικά στοιχεία .....	10
1.1.1 Αιτιολογία της ΓΟΠ .....	10
1.1.2 Επιδημιολογικές τάσεις και συμπτώματα .....	10
1.1.3 Διάγνωση .....	11
1.1.4 Παράγοντες κινδύνου .....	12
1.2 Τρόποι θεραπείας .....	12
1.2.1 Φαρμακευτική θεραπεία .....	12
1.2.2 Θύλακας οξέος .....	13
1.2.3 Φάρμακο ενδιαφέροντος .....	14
<b>2.ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ</b> .....	<b>15</b>
2.1 Μέτρα κύριας έκβασης .....	15
2.2 Μέτρα δευτερεύουσας έκβασης .....	15
<b>3.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....	<b>16</b>
3.1 Σχεδιασμός μελέτης .....	16
3.2 Ερευνητικά κέντρα .....	16
3.3 Διάρκεια μελέτης .....	16
3.4 Πληθυσμός μελέτης .....	17
3.4.1 Πληθυσμός στόχος .....	17
3.4.2 Κριτήρια ένταξης .....	17
3.4.3 Κριτήρια αποκλεισμού .....	17
3.5 Έλεγχος, πρόσληψη και συναίνεση .....	18
3.5.1 Προσδιορισμός και έλεγχος των συμμετεχόντων .....	18
3.5.2 Πρόσληψη .....	18
3.5.3 Συγκατάθεση .....	18
3.5.4 Στάδιο παρακολούθησης .....	19
3.6 Διακοπή συμμετοχής .....	19
3.7 Καθορισμένες επισκέψεις .....	19
<b>4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	<b>20</b>
4.1 Διαχείριση δεδομένων .....	20
4.2 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος .....	20
4.3 Τυχαιοποίηση .....	20
4.4 Στατιστική ανάλυση .....	21
<b>5.ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ</b> .....	<b>21</b>
5.1 Ανεπιθύμητα συμβάντα (AE)-(SAE) .....	21
<b>6.ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ</b> .....	<b>22</b>
6.1 Επιτροπή παρακολούθησης και δεοντολογίας δεδομένων .....	22
6.2 Κανόνες ηθικής και δεοντολογίας .....	22
6.3 Διασφάλιση της εμπιστευτικότητας .....	22
6.4 Μακροχρόνια αποθήκευση δεδομένων .....	22
6.5 Τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου .....	22
<b>7.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ</b> .....	<b>23</b>
<b>8.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	<b>24</b>

### III. ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

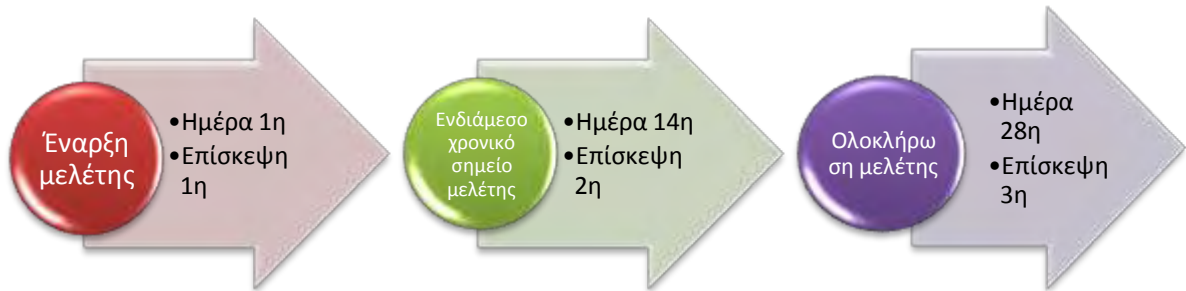
**Γράφημα 3** Σχηματική απεικόνιση σχεδιασμού μελέτης



**Γράφημα 3.1** Διάγραμμα ομαδοποίησης κατά τη φάση θεραπείας



### Γράφημα 3.7 Χρονικό διάγραμμα μελέτης-επισκέψεων



*α. Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πραγματοποιηθούν συνολικά 3 επισκέψεις σε όλους τους ασθενείς της μελέτης. Οι επισκέψεις είναι καθορισμένες την 1<sup>η</sup>, 14<sup>η</sup> και 28<sup>η</sup> ημέρα. Ως στόχο έχουν τον έλεγχο της προόδου των ασθενών, είτε την καταγραφή αρνητικών εκβάσεων σε κάθε ομάδα θεραπείας. (παράγραφος 3.1 )*



**Πίνακας 3.7** Χρονικός πίνακας δραστηριοτήτων

	Ημέρα 1 <sup>η</sup>	Ημέρα 14 <sup>η</sup>	Ημέρα 28 <sup>η</sup>
Έλεγχος αποτελεσμάτων της φάσης παρακολούθησης και κριτηρίων επιλεκτικότητας	<b>X</b>		
Συζήτηση και ενημέρωση για τις διαδικασίες της μελέτης	<b>X</b>		
Χορήγηση του φαρμάκου	<b>X</b>		
Καταγραφή των αποτελεσμάτων		<b>X</b>	<b>X</b>
Καταγραφή των ανεπιθύμητων συμβάντων		<b>X</b>	<b>X</b>

*X: Πραγματοποίηση επίσκεψης στις ομάδες θεραπείας Sodium Alginate- Lansoprazole*

## IV. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ – ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

<b>ΓΟΠΝ</b>	Γατροοισοφαγική παλινδρομική νόσος
<b>ΓΟΠ</b>	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
<b>ΚΟΣ</b>	Κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας
<b>H2RAs</b>	Histamine-2 receptor antagonists, ανταγωνιστές H2 της ισταμίνης
<b>PPI</b>	Proton-pump inhibitors, αναστολείς αντλίας πρωτονίων
<b>NERD</b>	Non-erosive gastro esophageal reflux disease, μη διαβρωτική οισοφαγίτιδα
<b>Lansoprazole</b>	Λανσοπραζόλη
<b>Placebo</b>	Εικονικό φάρμακο
<b>AE</b>	Adverse Event , Ανεπιθύμητο συμβάν
<b>SAE</b>	Serious Adverse Event, Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν
<b>PI</b>	Principal Investigator, Κύριος Ερευνητής
<b>ICH-GCP</b>	International Conference on Harmonization -Good Clinical practice
<b>REB/IEC</b>	Research Ethics Board / Independent Committee
<b>pH</b>	Potential of hydrogen
<b>Mg</b>	Milligram
<b>mL</b>	Mililitre
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Science
<b>ANOVA</b>	Analysis Of Variance
<b>ANCOVA</b>	Analysis Of Covariance

**Λέξεις κλειδιά:** Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση-ΓΟΠΝ-ΚΟΣ-lansoprazole-Sodium alginate- ομάδες θεραπείας-παρέμβαση-παράλληλη-τυχαιοποίηση-NERD.

# 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Γενικά στοιχεία

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ) είναι μια ασθένεια του οισοφάγου. Ο οισοφάγος είναι ένας μυϊκός σωλήνας που οδηγεί στο στομάχι. Οι μύες του οισοφάγου με περισταλτικές κινήσεις οδηγούν την τροφή από το στόμα στο στομάχι. Στο κατώτερο σημείο του οισοφάγου υπάρχει ο κάτω οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΚΟΣ), δηλαδή μια δεσμίδα μυϊκών ινών που διαχωρίζουν τον οισοφάγο από το στομάχι. Ο ΚΟΣ ανοίγει ώστε να εισέλθει η τροφή στο στομάχι και έπειτα κλείνει. Ως γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) ορίζεται η παθολογική κατάσταση στην οποία τα όξινα γαστρικά υγρά παλινδρομούν από το στομάχι στον οισοφάγο, με αποτέλεσμα να μην πραγματοποιείται σωστά η διαδικασία της πέψης και να προκαλούνται καούρες και βλάβες στον οισοφάγο [1]. Χαρακτηρίζεται ως νόσος (ΓΟΠΝ), όταν επηρεάζει την ποιότητα ζωής με περισσότερα από δύο επεισόδια οπισθοστερνικού καύσους την εβδομάδα ή όταν γίνεται αιτία βλαβών στον οισοφάγο (οισοφαγίτιδα) [1-4].

### 1.1.2 Αιτιολογία της ΓΟΠ

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) συμβαίνει όταν ο κάτω οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΚΟΣ) δεν κλείνει επαρκώς, με αποτέλεσμα οι τροφές και τα υγρά επιστρέφουν προς τον οισοφάγο. Ειδικότερα, τα στομαχικά οξέα παλινδρομούν στον οισοφάγο και προκαλούν κακώσεις στους ιστούς του [1].

### 1.1.3 Επιδημιολογικές τάσεις και συμπτώματα

Η ΓΟΠΝ είναι η δεύτερη συνηθέστερη νόσος του πεπτικού συστήματος, με περίπου ίση αναλογία εμφάνισης στους άντρες και στις γυναίκες. Ο επιπολασμός της ΓΟΠΝ είναι 10% -20% στον δυτικό κόσμο συγκριτικά με την Ασία που φέρει ποσοστό επικράτησης της ΓΟΠΝ κάτω του 5% [1,6,7]. Επίσης στη Βόρεια Αμερική παρατηρείται τάση υψηλότερου ποσοστού επιπολασμού σε σύγκριση με την Ευρώπη ενώ υπάρχει τάση για υψηλότερο επιπολασμό της νόσου στη Βόρεια και Νότια Ευρώπη [1,3]. Συχνότητα εμφάνισης της ΓΟΠ, με ποσοστό μεγαλύτερο του 25% του γενικού πληθυσμού παρατηρείται στην χώρα μας Ελλάδα, όπως και στις χώρες Πολωνία, Ρουμανία και Ινδία [15].

Τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ έχουν επίπτωση στην ποιότητα ζωής του ασθενή. Οι συνεχόμενες παλινδρομήσεις οξέος δημιουργούν καύσους, το οποίο ερεθίζει το βλεννογόνο υμένα του οισοφάγου και προκαλεί μη-διαβρωτική οισοφαγίτιδα (NERD). Με τον καιρό δημιουργούνται διαβρωτικές αλλοιώσεις διαφόρων μηκών, η λεγόμενη διαβρωτική οισοφαγίτιδα. Η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει κακώσεις, στένωση ή διαβρώσεις στον οισοφάγο [1,2,4]. Σε κάποιους ανθρώπους με χρόνια ΓΟΠΝ τα κύτταρα στον οισοφάγο μεταλλάσσονται και οδηγούν στην εκδήλωση οισοφάγου του Barrett και μετέπειτα σε αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου [1].

## Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΓΟΠΝ

ΚΑΥΣΟΣ	ΜΗ ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ	ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ	ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ BARRET	ΛΛΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ
--------	----------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------------------

Τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ χωρίζονται σε :

A. Οισοφαγικές εκδηλώσεις :

- Τυπικά συμπτώματα . Με μεγάλη συχνότητα παρουσιάζονται σε αυτή την κατηγορία το οπισθοστερνικό καύσος, κοινώς οι καούρες και η επιστροφή άπεπτων τροφών στο στόμα, δηλαδή η αναγωγή [1,2,8].
- Άτυπα συμπτώματα όπως ναυτία, δυσπεψία, φούσκωμα, επιγαστρικός πόνος, αιμορραγία [1,2,8].

B. Εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις:

- Λαρυγγίτιδα ,άσθμα ,βήχας ,χρόνιο βράγχος φωνής ,μη καρδιακής αιτιολογίας θωρακικός πόνος, σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, δυσοσμία της αναπνοής, απώλεια αδαμαντίνης ουσίας [1,2,8].

### 1.1.4 Διάγνωση

Στην περίπτωση που τα συμπτώματα της ΓΟΠ είναι ήπια και τυπικά, αποφεύγονται οι δαπανηρές εξετάσεις και η περιγραφή των συμπτωμάτων αρκεί για τη διάγνωση της. Πλήρης έλεγχος του στομάχου όπως και του οισοφάγου γίνεται στη περίπτωση που έπειτα από φαρμακευτική αγωγή τα συμπτώματα δεν υποχωρούν, επίσης όταν εμφανίζεται ένδειξη χειρουργικής επέμβασης και άτυπα συμπτώματα της ΓΟΠΝ. Η ενδοσκόπηση της πεπτικής οδού ή γαστροσκόπηση ,είναι η καλύτερη εξέταση να ελέγξουμε τον οισοφάγο και το στομάχι. Μέσω της γαστροσκόπησης ελέγχεται η λειτουργία του ΚΟΣ ή η ύπαρξη διαφραγματοκήλης, εκτιμάται ο βαθμός της παλινδρομικής νόσου, η έκταση και η βαρύτητα της οισοφαγίτιδας όπως και παράγοντες που τη δημιουργούν. Μπορεί να χρειαστεί μια ακτινογραφία του στομάχου με βάριο, είτε να μετρηθούν τα επίπεδα με φορητό μετρητή οξέων (ph-μετρό) [1,2,3].

### 1.1.5 Παράγοντες κινδύνου

Δυσλειτουργίες του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα προκαλούνται από νόσους όπως η διαφραγματοκήλη και η παχυσαρκία. Επίσης επιβαρυντικός παράγοντας είναι διατροφικές συνήθειες όπως το κάπνισμα, η καφεΐνη και το ποτό. Τέλος η πάθηση παρατηρείται συχνά σε γυναίκες λόγω εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχει ηλικιακή βαθμίδα για τη διάγνωση της ΓΟΠΝ. Είναι μια νόσος από την οποία μπορεί να πάσχει οποιοσδήποτε ακόμη και παιδιά και βρέφη [1,4].

## 1.2 Τρόποι θεραπείας

Ανεξάρτητα από την σοβαρότητα και το στάδιο της ΓΟΠΝ το κύριο βήμα για την βελτίωση της κατάστασης είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής. Εάν τα συμπτώματα είναι απλά πολλές φορές αρκεί μια τροποποίηση στο διαιτολόγιο για να ελεγχθεί η νόσος. Στο ενδεχόμενο που τα συμπτώματα δεν υποχωρούν έπειτα από την εφαρμογή δίαιτας, ακολουθείται φαρμακευτική αγωγή. Μόνο στην περίπτωση που οι παραπάνω τρόποι θεραπείας αποτύχουν, δηλαδή εάν τα συμπτώματα δεν ελέγχονται, ακολουθείται χειρουργική επέμβαση [1-6].

### 1.2.1 Φαρμακευτική θεραπεία

Διαφορετικά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ, οι βασικές κατηγορίες φαρμάκων που συμβάλουν σε αυτό [1-7]:

- Προκινητικοί παράγοντες, ενισχύουν τις περισταλτικές κινήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα με αποτέλεσμα το στομάχι να αδειάζει γρήγορα και να μην υπάρχουν παλινδρομήσεις υγρών.
- Τα αντιόξινα, η δραστηρότητά τους είναι μικρή. Εξουδετερώνουν τα γαστρικά υγρά και παρέχουν προσωρινή ανακούφιση.
- Οι αναστολείς της έκκρισης οξέως ή αλλιώς ανταγωνιστές των H<sub>2</sub> υποδοχέων ισταμίνης (H<sub>2</sub>RAs). Εξασφαλίζουν παράλληλη ανακούφιση και θεραπεία του βλεννογόνου, προλαμβάνουν την έκκριση οξέος αντί απλά να το εξουδετερώνουν. Στη κατηγορία τους ανήκουν η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η φαμοτιδίνη και η ναζιτιδίνη.
- Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs). Χορηγούνται σε σοβαρά συμπτώματα και είναι τα πιο αποτελεσματικά στη θεραπεία της ΓΟΠΝ. Αναστέλλουν τη παραγωγή οξέων, διατηρούν τα επίπεδα του γαστρικού pH > 4 για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και δίνουν χρόνο στον τραυματισμένο οισοφάγο να αναπλαστεί. Στη κατηγορία τους ανήκουν η ομεπραζόλη, η παντοπραζόλη, η ραμπεπραζόλη, η λανσοπραζόλη και η εσόπραζόλη.

Τα πιο διαδεδομένα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ είναι τα PPIs [9,10,16]. Όπως προαναφέρθηκε οι αναστολές της αντλίας πρωτονίων αυξάνουν το pH του στομάχου από 1.5εως 2 σε 4 έως 5, μειώνοντας το αίσθημα της καούρας. Στη μη διαβρωτική οισοφαγίτιδα (NERD) παρατηρούμε έφεση της τάξης 37% με τη λήψη ενός PPI για διάστημα 4 εβδομάδων, ενώ στη διαβρωτική οισοφαγίτιδα ύφεση 58%. Παρόλα αυτά πολλοί ασθενείς με αναρροή παραμένουν συμπτωματικοί σε μια θεραπεία με τυποποιημένη δόση PPIs. Πρόσφατη τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή τυφλή μελέτη κατέδειξε πως η συγχορήγηση των PPIs, σε συνδυασμό με φάρμακο αλγινικού οξέος (Gaviscon Advance, Reckitt Benckiser, Slough, UK) προσφέρει ταχύτερη ανακούφιση των ασθενών που πάσχουν από ΓΟΠΝ [19].

### 1.2.2 Θύλακας οξέος

Ένας παράγοντας που συνδέεται με την νόσο της ΓΟΠΝ είναι η ανακάλυψη του θύλακα οξέος (acid pocket) [20]. Ο θύλακας οξέος αποτελεί την κύρια αιτία για την εμφάνιση καούρας στη ΓΟΠΝ. Δημιουργείται σε όλα τα άτομα, υγιείς και ασθενείς, αλλά στα άτομα με ΓΟΠΝ είναι μεγαλύτερου μεγέθους. Βρίσκεται κάτω από τον ΚΟΣ και πάνω από το περιεχόμενο του στομάχου. Πρόκειται για το γαστρικό οξύ το οποίο δεν αναμιγνύεται σωστά με τα τρόφιμα με αποτέλεσμα να επιπλέει στην κορυφή των τροφίμων που έχουν καταναλωθεί. Δημιουργεί συγκεκριμένα ένα όξινο άνω στρώμα με διάρκεια έως δύο ωρών από το τελευταίο γεύμα [17]. Παράγοντας επίδρασης του θύλακα οξέος είναι η ύπαρξη διαφραγματοκοιλίας ,καθώς το μέγεθος αυτής επηρεάζει τη παλινδρόμηση του θύλακα οξέος στον οισοφάγο [17,22]. Σε μελέτη 16 ασθενών με συμπτώματα ΓΟΠΝ παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός αλγινικών και αντιόξινων μετατοπίζει τον θύλακα οξέος κάτω από το διάφραγμα για να μειώσει την αναρρόφηση του μεταγευματικού οξέος. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν τη σημασία του θύλακα οξέος στην ΓΟΠΝ και καθιερώνουν το αλγινικό-αντιόξινο ως κατάλληλη θεραπεία για την παλινδρόμηση οξέος, καθώς λαμβάνοντας μόνο τη θεραπεία με αντιόξινα δεν υπήρξαν τα επιθυμητά αποτελέσματα [18].

Τα αλγινικά σχηματίζουν ένα στρώμα που μένει πάνω από το περιεχόμενο του στομάχου, σχηματίζοντας ένα φράγμα ανάμεσα στα στομαχικά οξέα και τον κατώτερο οισοφαγικό σφικτήρα. Δρουν σε διάστημα τριών λεπτών και εξασφαλίζουν ανακούφιση από την καούρα και τη δυσπεψία [23].

### 1.2.3 Φάρμακο ενδιαφέροντος

Στην κατηγορία των αλγινικών φαρμάκων ανήκει το φάρμακο Gaviscon<sup>®</sup> είναι ενεργό στη θεραπεία της ΓΟΠ, για την αντιμετώπιση του οπισθοσθερνικού καύσου και της δυσπεψίας. Δρα με μεγάλη ταχύτητα και είναι ασφαλές στη χρήση, μπορεί να συνδυαστεί με άλλα φάρμακα και να χρησιμοποιηθεί κατά την περίοδο της κύησης [25,26]. Σε διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πιλοτική μελέτη, πληθυσμού 110 ατόμων με συμπτώματα ΓΟΠΝ το Gaviscon<sup>®</sup> αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικό στη θεραπεία των συμπτωμάτων έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) [28]. Έπειτα μελέτες έχουν δείξει πως το Gaviscon<sup>®</sup> μειώνει την παλινδρόμηση οξέος σε μεγαλύτερο βαθμό από αντιόξινα που την ίδια ικανότητα εξουδετέρωσης [18,27].

Παράλληλα έχει αρχίσει να αμφισβητείται η ιονοθεραπεία με PPIs ως κύρια επιλογή θεραπείας της ΓΟΠΝ, καθώς αυξάνονται τα στοιχεία πως ορισμένοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται σε αυτούς [29]. Όπως προαναφέρθηκε τα αλγινικά δρουν και ως συμπληρωματική θεραπεία παράλληλα με τη χρήση των PPIs. Όμως έρευνες δείχνουν ότι τα αλγινικά σκευάσματα ενδείκνυνται ως μονοθεραπεία για την ΓΟΠΝ όταν τα συμπτώματα είναι ήπια και μη συχνά.

Σε μελέτη μη κατωτερότητας 14 ημερών, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή με διπλό εικονικό σε σύγκριση Gaviscon<sup>®</sup> αποδείχθηκε πως το Gaviscon<sup>®</sup> δεν ήταν κατώτερο της ομεπραζόλης στην επίτευξη του μέγιστου διαστήματος χωρίς καούρα σε ασθενείς με μέτρια συμπτώματα καούρας. Πράγμα που δείχνει πως είναι μια σχετικά αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία σε μέτρια GERD στην πρωτοβάθμια φροντίδα [30,35].

Με βάση αυτή τη παραδοχή θα εξετάσουμε την αποτελεσματικότητα του αλγινικού φαρμάκου (Sodium Alginate) έναντι του φαρμάκου της λανσοπραζόλης (Lansoprazole), που ανήκει στην κατηγορία των PPIs. Η λανσοπραζόλη είναι παράγωγο της βενζιμιδαζόλης και αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα της γαστρικής αντλίας πρωτονίων. Αναστέλλει την τελική φάση έκκρισης γαστρικού οξέος και ανακουφίζει από τα συμπτώματα υπερέκκρισης, μέσω του περιορισμού της δραστηριότητας της H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ΑΤΡάσης των κυττάρων του στομάχου [21]. Η ισχύς της λανσοπραζόλης στην αντιμετώπιση της ΓΠΝ, πιστοποιείται από προηγούμενες κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί [11,12,14]. Παρόλα αυτά όλο και περισσότερες μελέτες ενοχοποιούν τη λανσοπραζόλη για παρενέργειες και επιπλοκές, ειδικά όταν χρησιμοποιείται για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Επιπλοκές και παρενέργειες των PPIs και συγκεκριμένα της λανσοπραζόλης, εμφανίζονται έπειτα από τη μακροχρόνια χορήγησή της. Παρατηρούνται 1%-3% επεισόδια κεφαλαλγίας, ζάλης, ναυτίας, δυσκοιλιότητας, εξανθήματα και επιγαστρική δυσφορία [13]. Η λανσοπραζόλη 30 mg μια φορά ημερησίως έχει αποδειχθεί πως παράγει ταχύτερη εμφάνιση και μεγαλύτερο βαθμό αναστολής οξέος από την ομεπραζόλη και την ρανιτιδίνη [31]. Παρόλα αυτά δεν έχει μελετηθεί ο βαθμός επίδρασης της σε ασθενείς με μέτρια συμπτώματα ΓΟΠ έναντι αλγινικού φαρμάκου.

## 2.ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

Οι ασθενείς με μη διαβρωτική ΓΟΠΝ (NERD) παρουσιάζουν μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με PPI από τους ασθενείς που πάσχουν από διαβρωτική παλινδρόμηση, μέχρι το 40% των ασθενών με NERD δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με PPI [32,33]. Παράλληλα τα αλγινικά φάρμακα ως συνδυασμός αλγινικού νατρίου και διττανθρακικού άλατος ενδείκνυνται σαν ένας πιο φυσικός τρόπο θεραπείας στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της ΓΟΠ [27].

Τα αλγινικά (Gaviscon) δεν είναι αντιόξινα, αλλά δρουν σχηματίζοντας ένα προστατευτικό φράγμα που επιπλέει στο στομαχικό περιεχόμενο και έτσι συγκρατεί τα οξέα στο στομάχι, εμποδίζοντας την παλινδρόμησή τους προς τον οισοφάγο. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η γρήγορη και αποτελεσματική ανακούφιση από τα κύρια συμπτώματα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση και ο προσδιορισμός της κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του φαρμάκου που περιέχει αλγινικό οξύ, σε σύγκριση με τον αναστολέα αντλίας πρωτονίων λανσοπραζόλη, σε ασθενείς με ήπια συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης για μια δοκιμή διάρκειας 28 ημερών (4 εβδομάδων). Οι αξιολογήσεις ασφάλειας περιλαμβάνουν τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων και την αλλαγή των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών δοκιμών. Το ερώτημα που τίθεται είναι πότε τα αλγινικά βελτιώνουν το ποσοστό των ατόμων χωρίς ένδειξη καούρας για μια ολόκληρη ημέρα(24 ώρες).

### 2.1 Μέτρα κύριας έκβασης

- Το ποσοστό των ασθενών που ανακουφίζονται από τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ για διάστημα 24 ωρών (1 ημέρα).

### 2.2 Μέτρα δευτερεύουσας έκβασης

- Το ποσοστό των ατόμων τα οποία επιτυγχάνουν πλήρη ή επαρκή ανακούφιση κατά την τελευταία ημέρα (28<sup>η</sup>) και τη 14<sup>η</sup> ημέρα σε κάθε σκέλος της μελέτης.
- Σύγκριση των ανεπιθύμητων ενεργειών και ανεπιθύμητων σοβαρών συμβάντων που εμφανίζονται κατά την περίοδο θεραπείας στα δύο σκέλη.
- Σύγκριση των αλλαγών στην ποιότητα της ζωής των ατόμων έπειτα από τη λήψη της κάθε θεραπείας στο τέλος της μελέτης.
- Αξιολόγηση της συνολικής ικανοποίησης των ασθενών τη τελευταία ημέρα της μελέτης.



## 3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 3.1 Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για μια πολυκεντρική, φάσης III, παράλληλη, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που στοχεύει στη σύγκριση και στον προσδιορισμό της ασφάλειας του αλγινικού φαρμάκου (Gaviscon) σε δοσολογία 10mL τέσσερις φορές την ημέρα μετά από τα γεύματα και πριν από την κατάκλιση, έναντι της λανσοπραζόλης 15 mg ημερησίως, μισή ώρα πριν από το γεύμα (*Γράφημα 3.1*). Οι ασθενείς τυχαία κατανέμονται σε δύο παράλληλες ομάδες με αναλογία 1:1 διαστρωματοποιημένη με βάση τη σοβαρότητα και την ένταση των επεισοδίων της ΓΟΠ. Η κατανομή των θεραπειών στα δύο σκέλη σύγκρισης πραγματοποιείται με τρόπο τυφλό.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πραγματοποιηθούν συνολικά 3 επισκέψεις την 1<sup>η</sup>, 14<sup>η</sup> και 28<sup>η</sup> ημέρα. Οι επισκέψεις έχουν ως στόχο τον έλεγχο της προόδου των ασθενών, είτε την καταγραφή αρνητικών εκβάσεων σε κάθε σκέλος θεραπείας. (*Πίνακας 3.6*)

Δείγματα για τη ομάδα παρέμβασης (Sodium Alginate Acid) θα συγκεντρώνονται τέσσερις φορές την ημέρα (μετά τα γεύματα), καθημερινά για τις 28 ημέρες διάρκειας της μελέτης. Δείγματα για την ομάδα ελέγχου (lansoprazole) θα συγκεντρώνονται καθημερινά στο τέλος της ημέρας, για τις 28 ημέρες διάρκειας της μελέτης. Τα δείγματα θα συγκεντρώνονται και από μέλος της κλινικής μελέτης. Τα αποτελέσματα σε κάθε δείγμα θα καταγράφονται με τη χρήση ενός αρχείου που θα περιέχει τις μετρήσεις των 24 ωρών. (*Γράφημα 3*)

### 3.2 Ερευνητικά κέντρα

Η μελέτη θα πραγματοποιηθεί στη πανεπιστημιακή γαστρεντερολογική κλινική του γενικού πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας και στο γαστρεντερολογικό τμήμα του γενικού νοσοκομείου βόλου.

### 3.3 Διάρκεια μελέτης

Η προγραμματισμένη ημερομηνία έναρξης της μελέτης είναι 1/2/2018. Η διάρκεια της είναι 28 ημέρες με δύο παράλληλες ομάδες θεραπείας Sodium Alginate - Lansoprazole.

### 3.4 Πληθυσμός μελέτης

#### 3.4.1 Πληθυσμός στόχος

Οι συμμετέχοντες θα είναι ενήλικες ασθενείς με έκδηλα συμπτώματα ΓΟΠ, οισοφαγικά συμπτώματα, κυρίως οπισθοστερνικό καύσος, πόνο στο στομάχι, δυσπεψία, αναρροή, καθώς παρουσία αυτών των συμπτωμάτων μετά τα γεύματα, είτε τη νύχτα. Με συχνότητα μεγαλύτερη των 3ημερών την εβδομάδα.

#### 3.4.2 Κριτήρια ένταξης

- Άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-65 ετών κάτοικοι της Θεσσαλίας.
- Ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με μη διαβρωτική ΓΟΠΝ.
- Ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν οπισθοστερνικό καύσος ή αναρροή σε συχνότητα μεγαλύτερη των 3 ημερών/ εβδομάδα.
- Ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν καταναλώσει φάρμακο αγγλικού νατρίου, είτε PPI για διάστημα μεγαλύτερο του 1 μήνα.
- Ασθενείς οι οποίοι έχουν υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης
- Ασθενείς οι οποίοι είναι σε θέση να κατανοήσουν την δομή και το περιεχόμενο του ερωτηματολογίου .

#### 3.4.3 Κριτήρια αποκλεισμού

- Ασθενείς με διαβρωτική ΓΟΠΝ, έλκος δωδεκαδακτύλου, οισοφάγο Barrett, αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου.
- Ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ .
- Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν κακοήθεια κάθε είδους.
- Γυναίκες ασθενείς που είναι έγκυες ή θηλάζουσες μητέρες.
- Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε οποιοδήποτε φάρμακο μελέτης ή στις σχετικές ενώσεις του.
- Ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών.
- Ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ηπατική νόσο , νεφρική νόσο, ισχαιμική καρδιακή νόσο .
- Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φάρμακο κατηγορίας PPI, H2Ras, προκινητικό, αντιόξινο, σε διάστημα 1 μήνα από την έναρξη της μελέτης.
- Οι ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν σε άλλη δοκιμαστική μελέτη φαρμάκου σε διάστημα 1 μήνα από την έναρξη της μελέτης.
- Ασθενείς για τους οποίους ο ερευνητής θεωρεί ότι δεν είναι ηθικό να εισέλθουν στη μελέτη.

## **3.5 Έλεγχος, πρόσληψη και συναίνεση**

### **3.5.1 Προσδιορισμός και έλεγχος των συμμετεχόντων**

Ο κύριος ερευνητής(PI) και οι συνεργάτες του θα διασφαλίσουν ότι όλα τα μέλη των νοσοκομείων της Λάρισας και Βόλου ενημερώνονται για τη φύση και τον σκοπό της μελέτης, ώστε να ενισχυθεί η πρόσληψη. Στο πρώτο ραντεβού στο νοσοκομείο θα πραγματοποιηθεί μια τυπική συζήτηση και κλινική εξέταση. Οι ασθενείς με συμπτώματα μη διαβρωτικής ΓΟΠΝ καλούνται να συμπληρώσουν μια ειδική φόρμα για τον καθορισμό των συμπτωμάτων που εμφανίζουν. Εάν τα συμπτώματα είναι σύμφωνα με το κεντρικό ενδιαφέρον της μελέτης ο γιατρός ενημερώνει τον ασθενή για τη μελέτη και του προσφέρει τη συμμετοχή. Στη περίπτωση που υπάρχει ενδιαφέρον από την πλευρά του ασθενή, θα δοθεί ένα έντυπο πληροφοριών που εξηγεί όλες τις διαδικασίες της μελέτης αναλυτικά. Έπειτα ορίζεται νέο ραντεβού εντός του νοσοκομείου σε μια ημερομηνία κατάλληλη για τον ασθενή. Θα καταγραφεί αρχείο όλων των συμμετεχόντων ή απορριφθέντων που θα εξεταστούν, όπως και οι λόγοι μη εκλεξιμότητας των απορριφθέντων.

### **3.5.2 Πρόσληψη**

Οι επιλέξιμοι ασθενείς που έχουν λάβει το έντυπο πληροφοριών στη συνέχεια θα βρεθούν στο χώρο του νοσοκομείου για συζήτηση με τον γιατρό όπου θα απαντηθούν ερωτήματα τους σχετικά με τη μελέτη και θα λάβουν πρόσκληση συμμετοχής στη μελέτη. Θα τους δοθεί χρόνος να συζητήσουν περισσότερο για θέματα σχετικά με τη μελέτη. Κατά το πρώτο ραντεβού ο ερευνητής θα συμπληρώσει μια βεβαίωση για την ενημέρωση σχετικά με τα κριτήρια που τηρούν τα άτομα που επιλέχθηκαν, ή τους παράγοντες που οδήγησαν σε απόρριψη . Θα διατηρηθεί αρχείο καταγραφής όλων των στοιχείων των ατόμων που παρευρέθηκαν στη φάση ενημέρωσης.

### **3.5.3 Συγκατάθεση**

Το προσωπικό του νοσοκομείου που συμμετέχει στη μελέτη, ιατρικό προσωπικό, νοσηλευτές είναι διαθέσιμοι ώστε οι συμμετέχοντες να υποβάλλουν ερωτήσεις ανά πάσα στιγμή. Οι ασθενείς που θα συμμετάσχουν στη μελέτη καλούνται να υποβάλλουν γραπτή συγκατάθεση υπογράφοντας το έντυπο συγκατάθεσης της μελέτης, με την παρουσία ενός μέλους της ερευνητικής ομάδας. Η συγκατάθεση και η υπογραφή θα πρέπει να υλοποιηθούν πριν από την τυχαιοποίηση και πριν ξεκινήσουν οι διαδικασίες της έρευνας. Οι ασθενείς έχουν το δικαίωμα να ζητήσουν παράταση χρόνου ώστε να σκεφτούν και να αποφασίσουν πιο συνετά τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Το δικαίωμα άρνησης στη μελέτη είναι σεβαστό. Τα άτομα που αδυνατούν να κατανοήσουν πλήρως το περιεχόμενο του έντυπου πληροφοριών, είτε στα άτομα που χρειάζονται προφορική εξήγηση των σκοπών της μελέτης, διατίθεται διερμηνέας για την πλήρη κατανόηση των απαιτήσεων της μελέτης.

### 3.5.4 Στάδιο παρακολούθησης

Έπειτα από την έγγραφη (συναίνεση και συγκατάθεση με υπογραφή του ICF) των ασθενών στη μελέτη ξεκινάει η φάση της παρακολούθησης (screening phase). Το στάδιο αυτό θα πραγματοποιηθεί 30 ημέρες πριν την έναρξη της μελέτης. Θα περιέχει όλες τις ιατρικές και ψυχολογικές εξετάσεις, θα καταγραφεί το ιατρικό ιστορικό και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά όλων των συμμετεχόντων, όπως και ανεπιθύμητα συμβάντα από τη στιγμή υπογραφής του ICF.

### 3.6 Διακοπή συμμετοχής

Η θεραπεία σε κάθε σκέλος της μελέτης πρέπει να διακόπτεται εάν προκύπτουν βασικοί λόγοι για να γίνει αυτό. Οι συμμετέχοντες έχουν το δικαίωμα να φύγουν από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή θελήσουν. Ο PI επίσης έχει το δικαίωμα να αποσύρει τους ασθενείς από τη μελέτη όταν αυτό κρίνεται είναι απαραίτητο. Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να παρουσιάσουν τον λόγο για τον οποίο διακόπτουν την θεραπεία και να διευκρινίσουν αν είναι πρόθυμοι να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την υγεία τους μετά τη διακοπή τους από τη μελέτη και μέχρι το τέλος αυτής. Οι συμμετέχοντες που αποχωρούν από τη μελέτη δεν θα αντικατασταθούν. Οι λόγοι που αποσύρεται κάποιος ασθενής από τη μελέτη είναι:

- Λόγω τοξικότητας των φαρμάκων
- Επιβεβαιωμένη εμφάνιση κάποιας ασθένειας που προκαλείται μέσω της φαρμακευτικής αγωγής
- Απόσυρση λόγω ψυχολογικής κατάστασης του ασθενή ή επειδή το κρίνει απαραίτητο ο PI
- Λόγω ξαφνικής εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Λόγω απόφασης του χορηγού να σταματήσει τη μελέτη
- Λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων

### 3.7 Καθορισμένες επισκέψεις

Τρεις επισκέψεις θα πραγματοποιηθούν κατά το διάστημα της μελέτης 1<sup>η</sup> ημέρα, 14<sup>η</sup> ημέρα, 28<sup>η</sup> ημέρα. Η μη συμμετοχή στις επισκέψεις από τους συμμετέχοντες θα οδηγήσει σε παρακολούθηση μέσω τηλεφώνου. Η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή θα αξιολογηθεί στο τέλος της μελέτης από τον αριθμό των χαπιών που καταναλώθηκαν στην ομάδα των PPI και αντίστοιχα την ποσότητα αλγινικού νατρίου στην ομάδα της παρέμβασης. (Διάγραμμα 3.7, Πίνακας 3.7)

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 4.1 Διαχείριση δεδομένων

Για τη διαχείριση των δεδομένων που συλλέγονται στο πλαίσιο της μελέτης αρμόδιος είναι ο επικεφαλής ερευνητής. Τα δεδομένα θα καταγράφονται από το εξουσιοδοτημένο προσωπικό για τη διεξαγωγή της στατιστικής ανάλυσης της μελέτης. Τα δεδομένα αποθηκεύονται σε ηλεκτρονική μορφή, κ παραμένουν ασφαλή. Για κάθε συμμετέχοντα θα υπάρξει μια τυπική κωδικοποίηση με αριθμό και έτσι θα διαχωρίζονται κατά τη διαδικασία της ανάλυσης Διαδικασίες.

### 4.2 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος

Στη μελέτη συμμετέχουν άντρες και γυναίκες ηλικίας 18-65 χρονών με συμπτώματα μη διαβρωτικής ΓΟΠΝ. Το αναμενόμενο ποσοστό ανταπόκρισης των ατόμων με NERD, στη θεραπεία της λανσοπραζόλης από τη βιβλιογραφία προκύπτει να είναι  $p_1=87\%$  [34]. Για επίπεδο σημαντικότητας 5% και ισχύ (power) 90% , μια διαφορά τουλάχιστον  $\Delta=10\%$  στον ρυθμό ανταπόκρισης θεωρήθηκε κλινικά σημαντική. Επομένως το ποσοστό ανταπόκρισης για στην ομάδα sodium alginate θεωρήθηκε το  $p_2=97\%$ . Επομένως ένα

$$n \geq \frac{p_1 \times (1-p_1) + p_2 \times (1-p_2)}{\Delta^2} \times (1.96 + 1.28)^2$$

$$\text{Δηλαδή, } n \geq \frac{0.87 \times 0.13 + 0.97 \times 0.03}{0.01} \times (1.96 + 1.28)^2 .$$

Επομένως  $n \geq 149.31$  , συνεπώς το δείγμα πρέπει να περιέχει τουλάχιστον 150 ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας. Δεδομένου πως παρατηρείται ένα ποσοστό αποχώρησης από τη μελέτη της τάξης 10% το νέο δείγμα που προκύπτει ώστε να εξαλειφθούν οι ανομοιογένειες είναι  $N \geq 333.3$ . Επομένως το τελικό δείγμα που θα χρησιμοποιηθεί είναι 167 άτομα σε κάθε ομάδα θεραπείας. Συνολικά 334 ασθενείς που πάσχουν από NERD θα ενταχθούν στη μελέτη.

### 4.3 Τυχαιοποίηση

Μέσω της τυχαιοποίησης εξασφαλίζεται ότι ο κάθε ασθενής έχει την ίδια πιθανότητα να λάβει μια από της δύο θεραπείες της μελέτης και με αυτό τον τρόπο εξαλείφεται ο κίνδυνος για σφάλματα. Η τυχαιοποίηση θα γίνει με χρήση λογισμικού γεννήτριας που παράγει τυχαίους αριθμούς και θα διατάσσει τυχαία κάθε ασθενή σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας (**Γράφημα 3.1**)

## 4.4 Στατιστική ανάλυση

Το μέτρο κύριας έκβασης είναι το ποσοστό των ασθενών που ανακουφίζονται από τη ΓΟΠΝ για μία ολόκληρη ημέρα(24 ώρες).

Για τη σύγκριση των ποσοστών των ατόμων που δεν εμφανίζουν συμπτώματα μεταξύ των ομάδων θα χρησιμοποιηθεί το SPSS και το  $\chi^2$ -test και 5% στάθμη σημαντικότητας. Για τον υπολογισμό του μέσου χρόνου ανακούφισης από τη baseline χρησιμοποιήθηκε το SPSS με το student t-test για ανεξάρτητους κανονικούς πληθυσμούς με 5% στάθμη σημαντικότητας, είτε το μη παραμετρικό Wilcoxon test για αποκλείσεις από τη κανονικότητα. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης θα προσδιοριστούν. Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων (ένταση των επεισοδίων, συχνότητα, διάρκεια, ηλικία) χρησιμοποιείται η ανάλυση της διακύμανσης ANOVA.

Τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης, δηλαδή το ποσοστό των ατόμων τα οποία επιτυγχάνουν πλήρη ανακούφιση κατά την 28<sup>η</sup> και 14<sup>η</sup> ημέρα, όπως το ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν επαρκή ανακούφιση κατά την 28<sup>η</sup> και 14<sup>η</sup> ημέρα. Υπολογίζεται με χρήση SPSS και  $\chi^2$ -test είτε ή ακριβή δοκιμή Fisher σε περίπτωση μεγέθους δείγματος μικρότερο του 5. Με τον ίδιο τρόπο υπολογίζεται και το ποσοστό των ατόμων που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες στα δύο σκέλη. Σε περίπτωση μη συγκρισιμότητας είτε απόκλισης από την κανονικότητα χρησιμοποιείται η ANCOVA.

Η αξιολόγηση της συνολικής ικανοποίησης των ασθενών τη τελευταία ημέρα της μελέτης και οι αλλαγές στην ποιότητα της ζωής των ατόμων έπειτα από τη λήψη της κάθε θεραπείας αξιολογούνται με ερωτηματολόγια στο τέλος της μελέτης.

## 5. ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

### 5.1 Ανεπιθύμητα συμβάντα (AE) – (SAE)

Ανεπιθύμητα συμβάντα (AE) συλλέχθηκαν στις δύο επισκέψεις τη 14<sup>η</sup> και 28<sup>η</sup> ημέρα. Ως AE ορίστηκε ένα δυσάρεστο ιατρικό συμβάν που συνέβη κατά την περίοδο της μελέτης, είτε σχετίζεται είτε όχι με τη διαδικασία μελέτης ή με τα προϊόντα μελέτης.

Ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (SAE) ορίστηκε ένα δυσάρεστο ιατρικό γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα θάνατο, ήταν απειλητικό για τη ζωή, απαιτούσε εισαγωγή στο νοσοκομείο ή επέκταση νοσηλείας ή είχε ως αποτέλεσμα σοβαρή ή διαρκή αναπηρία ή ανικανότητα.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα (AE), (SAE) καταγράφονται κατά τη διάρκεια των επισκέψεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τους θεράποντες ιατρούς για την εκδήλωση τέτοιων συμπτωμάτων. Ο ΠΙ πρέπει να ενημερώσει τον χορηγό εντός 24 ωρών για την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και την απόσυρση των ατόμων από τη μελέτη. Επίσης σε περίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (SAE) θα πρέπει να ενημερώνεται η Επιτροπή Δεοντολογίας και οι Ρυθμιστικές Αρχές.

## **6. ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ**

### **6.1 Επιτροπή παρακολούθησης και δεοντολογίας δεδομένων**

Ανεξάρτητη επιτροπή για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας θα επιτηρεί τη μελέτη. Θα πραγματοποιεί επισκέψεις και επιβλέποντας την εξέλιξη και την ασφάλεια των συμμετεχόντων στην μελέτη.

### **6.2 Κανόνες Ηθικής και Δεοντολογίας**

Η διεξαγωγή της μελέτης θα είναι σύμφωνη με το διεθνές ηθικό και επιστημονικό πρότυπο της ορθής κλινικής πρακτικής (ICH GCP). Η συμμόρφωση με το παρόν πρότυπο παρέχει δημόσια διαβεβαίωση ότι τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των συμμετεχόντων προστατεύονται σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (1964) και τις μεταγενέστερες τροποποιήσεις του.

### **6.3 Διασφάλιση της εμπιστευτικότητας**

Τα προσωπικά δεδομένα θεωρούνται αυστηρά εμπιστευτικά. Μέσω της μελέτης διασφαλίζεται ο σεβασμός της ιδιωτικής ζωής των συμμετεχόντων. Για να διατηρηθεί η ανωνυμία, θα υπάρξει κωδικοποίηση των ασθενών με μοναδικούς για τον καθένα αριθμούς, τον κωδικό μελέτης. Όλα τα αρχεία και οι φάκελοι μελέτης θα φυλάσσονται στο χώρο που πραγματοποιείται η μελέτη σε ασφαλές χώρο με περιορισμένη πρόσβαση.

### **6.4 Μακροχρόνια αποθήκευση δεδομένων**

Κατά την ολοκλήρωση της μελέτης όλα τα έγγραφα της μελέτης τα πρωτότυπα ερωτηματολόγια, τα έντυπα υποθέσεων και τα έντυπα συγκατάθεσης θα αρχειοθετηθούν με ασφάλεια από τον ερευνητή. Αυτό θα επιτρέψει την επίλυση τυχόν ερωτημάτων και ανησυχιών σχετικά με τα δεδομένα και τα συμπεράσματα της μελέτης. Ο ερευνητής διατηρεί τα αρχεία για όσο διάστημα καθορίζεται από τις κρατικές αρχές.

### **6.5 Τροποποίηση του πρωτοκόλλου**

Το πρωτόκολλο επιδέχεται τροποποιήσεις αν κρίνεται απαραίτητο για την ασφάλεια των συμμετεχόντων και για την μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας. Το αίτημα για αναδιατύπωση του πρωτοκόλλου θα λάβει έγκριση από τον χορηγό και την Επιτροπή Ερευνητικής Δεοντολογίας (REB/IEC), πριν από την έναρξη της μελέτης.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα άτομα με ήπια συμπτώματα ΓΟΠΝ και κυρίως οι ασθενείς με ενδείξεις οπισθοστερνικού άλγους αντιμετωπίζουν αβεβαιότητα με τη χρήση των καθιερωμένων PPI καθώς όλα και περισσότερα στοιχεία αποδεικνύουν πως επιβαρύνουν τον ανθρώπινο οργανισμό σε σχέση με φάρμακα αλγινικού νατρίου τα οποία δρουν άμεσα και καταστρέφουν τον θύλακα οξέος. Το πρωτόκολλο στοχεύει στη σύγκριση της λανσοπραζόλης έναντι ενός φαρμάκου αλγινικού νατρίου, συγκρίνονται τα ποσοστά ανάρρωσης στις δύο ομάδες θεραπείας τους και αξιολογείται η ποιότητα στον τρόπο ζωής.



## 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1900–20.
2. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5(3):105–112.
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3):308–28.
4. Mayo Clinic Staff. Diseases and Conditions GERD. Mayo Clinic [serial online] 2014 July 31. Available from: URL: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/gerd/basics/definition/con-20025201>
5. Hart AM. Evidence-based recommendations for GERD treatment. *Nurse Pract* 2013;38(8):26-34.
6. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1383-91.
7. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review 2005;54(5):710–7.
8. Klauser AG, Schindlebek NE, MullerLissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease 1990;335(8683):205-8.
9. Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. *Laryngoscope* 2006;116(1):144–8.
10. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(4):385–92.
11. Castell DO, Richter JE, Robinson M, Sontag SJ, Haber MM. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group. *Am J Gastroenterol* 1996;91(9):1749–57.
12. Bardhan KD, Hawkey CJ, Long RG, Morgan AG, Wormsley KG, Moules IK, et al. Lansoprazole versus ranitidine for the treatment of reflux oesophagitis. UK Lansoprazole Clinical Research Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(2):145–51.
13. McColl, Gillen D. Evidence That Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces the Symptoms it is Used to Treat. *Gastroenterology* 2009;137(1):20-2.
14. Fiedorek S, Tolia V, Gold BD, Huang B, Stolle J, Lee C, Gremse D. Efficacy and safety of lansoprazole in adolescents with symptomatic erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(3):319-27.
15. Joel E. Richter, Joel H Rubenstein. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2017; S0016-5085(17)35977-2
16. Juul-Hansen P, Rydning A. On-demand requirements of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: H2-blocker vs. proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(2):207-12.
17. Peter J Kahrilas, Kenneth McColl, Mark Fox, Lisa O'Rourke, Daniel Sifrim, Andre J P M Smout, et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *The American journal of gastroenterology* 2013;108(7):1058–64.
18. De Ruigh A, Roman S, Chen J, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Gaviscon double action (antacid & alginate) is more effective than antacid alone in controlling post-prandial acid reflux in GERD patients; a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(5):531-7.
19. Reimer C, Lødrup AB, Smith G, Wilkinson J, Bytzer P. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(8):899-909.

20. Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ *et al.* Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. *BMJ Journals* 2008;**57**:292–297.
21. Jing Wang, Dagne Barbuskaite, Marco Tozzi, Andrea Giannuzzo, Christiane E. Sørensen, *et al.* Proton Pump Inhibitors Inhibit Pancreatic Secretion: Role of Gastric and Non-Gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPases. *PLoS One* 2015;**10**(5):e0126432.
22. Guy Boeckxstaens. The Relationship Between the Acid Pocket and GERD. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; **9**(9): 595–6.
23. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckxstaens GE. An Alginate-Antacid Formulation Localizes to the Acid Pocket to Reduce Acid Reflux in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* December 2013;**11**(12):1585–91
24. Javier P Gisbert, Alun Cooper, Dimitrios Karagiannis, Jan Hatlebakk, Lars Agréus, *et al.* Impact of gastroesophageal reflux disease on work absenteeism, presenteeism and productivity in daily life: a European observational study. *Health Qual Life Outcomes* 2009;**7**:90.
25. Vicki Strugala, Julian Bassin, Valerie S. Swales, Stephen W. Lindow, Peter W. Dettmar, Edward C. M. Thomas. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012:6.
26. Lindow SW, Regnéll P, Sykes J, Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. *Int J Clin Pract* 2003 Apr;**57**(3):175-9.
27. Sweis R, Kaufman E, Anggiansah A, Wong T, Dettmar P, Fried M, *et al.* Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;**37**(11):1093-102.
28. Thomas E, Wade A, Crawford G, Jenner B, Levinson N, Wilkinson J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;**39**(6):595-602.
29. Zilla H Hussain, Emily E Henderson, Carla Maradey-Romero, Nina George, Ronnie Fass, Brian E Lacy. The Proton Pump Inhibitor Non-Responder: A Clinical Conundrum. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;**6**(8):e106.
30. Denis Pouchain, Marc-André Bigard, François Liard, Marc Childs, Annick Decaudin, *et al.* Gaviscon<sup>®</sup> vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterol* 2012;**12**:18.
31. Robert A., Harry Shi, Michael D. Karol, Pam A. Greski-Rose, Richard H. Hunt. The comparative effects of lansoprazole, omeprazole, and ranitidine in suppressing gastric acid secretion 1997;**19**(5):1013–23.
32. N. J. TALLEY, D. ARMSTRONG, O. JUNGHARD, I. WIKLUND. Predictors of treatment response in patients with non-erosive reflux disease. *AP&T* 2006;**24**(2):371–6
33. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;**2**(8):65664.
34. Osipenko MF, Bikbulatova EA, Shakalite IuD. [Lanzoptol efficiency for heartburn alleviation in patients with NERD]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2009;**(4)**:93-6.
35. C.-T. Chiu, C.-M. Hsu, C.-C. Wang, J.-J. Chang, C.-M. Sung, C.-J. Lin, *et al.* Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *AP&T* [serial online] 2013. Available from: [URL:http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12482/full?wol1URL=/doi/10.1111/apt.12482/full&regionCode=GR&identityKey=d235d7e2-cbdc-4987-9c41-99a3907f85ca](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12482/full?wol1URL=/doi/10.1111/apt.12482/full&regionCode=GR&identityKey=d235d7e2-cbdc-4987-9c41-99a3907f85ca)



