

BOLESNIK S ULKUSNOM BOLESTI

NIVES RADOŠEVIĆ QUADRANTI¹, INES DIMINIĆ-LISICA^{2,3}, NINA BAŠIĆ MARKOVIĆ⁴
i BRANISLAVA POPOVIĆ^{2,5}

¹Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, ²Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu, ³Zdravstvena ustanova dr. Ines Diminić-Lisica, ⁴Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Nina Bašić Marković, dr. med. i ⁵Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Branislava Popović, dr. med., Rijeka, Hrvatska

Ulkusna bolest je poremećaj gastrointestinalnog trakta kod kojeg dolazi do oštećenja sluznice zbog neravnoteže između zaštitnih i agresivnih mehanizama. Glavni egzogeni čimbenici u nastanku peptičkog ulkusa su infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* te uzimanje ulcerogenih lijekova: nesteroidnih antireumatika (NSAR) i acetilsalicilne kiseline (ASK). Ulkusna bolest je česti razlog dolaska na pregled liječniku obiteljske medicine. Sve bolesnike s dispeptičnim smetnjama mlađe od 50 godina i bez alarmantnih simptoma potrebno je testirati na infekciju *H. pylori* provođenjem urejnog izdisajnog testa ili testa prisutnosti antigena u stolici, te u svih pozitivnih provesti liječenje infekcije. Bolesnike starije od 50 godina te sve one s alarmantnim simptomima potrebno je uputiti na endoskopski pregled. Kao prva linija liječenja u Hrvatskoj preporučuje se tzv. „sekvencijska“ terapija ili trojna terapija koja uključuje primjenu inhibitora protonске pumpe (IPP-a) u kombinaciji s amoksicilinom i metronidazolom. Nakon 4 tjedna od provedene eradikacijske terapije potrebno je učiniti kontrolno testiranje na infekciju *H. pylori*.

Ključne riječi: peptički ulkus, *Helicobacter pylori*, eradikacijska terapija, dispepsija

Adresa za dopisivanje: Nives Radošević Quadranti, dr. med.
Dom zdravlja Primorsko-goranske županije
Krešimirova 52a
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: nives051@gmail.com

UVOD

Ulkusna bolest je poremećaj gastrointestinalnog trakta kod kojeg dolazi do oštećenja sluznice pod utjecajem pepsina i želučane kiseline (1). Nastanak ulkusa posljedica je neravnoteže između zaštitnih i agresivnih mehanizama sluznice gastrointestinalnog trakta. Osim lučenja pepsina i želučane kiseline, oštećenju sluznice pridonosi i lučenje žuči, konzumacija alkoholnih pića i pušenje, a glavni egzogeni čimbenici u nastanku ulkusne bolesti su infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) te uzimanje ulcerogenih lijekova: nesteroidnih antireumatika (NSAR) i acetilsalicilne kiseline (ASK) (2). Zaštiti sluznice probavnog trakta pridonosi lučenje sluzi i bikarbonata, primjerena prokrvljenost i obnova epitelnih stanica, te lučenje prostaglandina PGE₂ i PGI₁.

Najčešća sijela ulkusne bolesti u probavnom traktu su želudac i proksimalni duodenum; ulkusi se rjeđe stvaraju u donjem dijelu jednjaka, distalnom dijelu duo-

denuma ili jejunuma, na sluznici hijatalne hernije ili na ektopično smještenoj želučanoj sluznici (Meckelov divertikul) (1).

EPIDEMIOLOGIJA ULKUSNE BOLESTI

Prosječna stopa zaraženosti *H. pylori* stanovništva u Hrvatskoj u dobi između 20 i 70 godina je između 60,4 % i 68 %. Prevalencija infekcije raste u starijim dobnim skupinama, posebno kod starijih od 45 godina (3).

Peptična ulkusna bolest jedna je od najčešćih gastrointestinalnih bolesti: prevalencija iznosi približno 5-10 % u općoj populaciji te 10-20 % u populaciji zaraženoj *H. pylori* (4), te su simptomi ulkusne bolesti čest razlog dolaska na pregled liječniku obiteljske medicine. Dokazana je povezanost prisutnosti bakterije *H. pylori* u želucu s povećanim rizikom od razvoja adenokarcinoma želuca, MALT-limfoma te karcinoma gušterače (5).

SIMPTOMATOLOGIJA ULKUSNE BOLESTI

Karakterističan simptom ulkusne bolesti je bol žarenja i/ili pečenja u epigastriju koja se javlja dva do pet sati nakon obroka ili natašte, odnosno tijekom noći, a ublažava se unosom hrane (1). Neki bolesnici s ulkusnom bolesti žale se na gubitak apetita, mučninu, povraćanje, žgaravicu te nepodnošenje masne hrane. Gotovo trećina starijih bolesnika s ulkusom ne žali se na bol (6), već se bolest manifestira nespecifičnim simptomima poput konfuzije, nemira, osjećaja nadtosti i sl. (7). Izostanak boli kao simptoma postojanja ulkusa može biti i posljedica uzimanja NSAR-a (6).

DIJAGNOSTIKA ULKUSNE BOLESTI

Nalaz fizikalnog pregleda kod bolesnika s ulkusnom bolesti je nespecifičan. Dijagnoza ulkusne bolesti postavlja se endoskopskim pregledom. Tijekom endoskopije moguće je i uzimanje biopsijskih uzoraka sluznice za razlikovanje malignih od benignih lezija, kao i dijagnostika prisutnosti bakterije *H. pylori* (8). S obzirom na važnost infekcije ovom bakterijom u etiologiji ulkusne bolesti današnja je dijagnostika, osobito u ambulantnim uvjetima, često ograničena samo na otkrivanje postojanja infekcije *H. pylori* bez endoskopske potvrde postojanja ulkusa (8). Prema Hrvatskom postupniku za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* (9) sve bolesnike s dispeptičnim smetnjama mlađe od 50 godina i bez alarmantnih simptoma potrebno je neinvazivno testirati na infekciju *H. pylori*, te u svih pozitivnih provesti liječenje infekcije. Sve bolesnike starije od 50 godina te sve one s alarmantnim simptomima (mršavljenje, disfagija, znakovi gastrointestinalnog krvarenja, palpatorna rezistencija u trbuhu, sideropenična anemija) potrebno je uputiti na gastroenterološku obradu odnosno endoskopski pregled jednjaka, želuca i dvanaesnika. Tijekom pregleda obvezno je uzimanje biopsijskih uzoraka želučane sluznice pri čemu se učini testiranje *H. pylori* infekcije. U svih pozitivnih bolesnika potrebno je provesti liječenje infekcije. Prema Europskim smjernicama za postupak kod infekcije *H. pylori* (10) glavni neinvazivni testovi koji se mogu koristiti za dijagnostiku infekcije *H. pylori* su urejni izdisajni test i monoklonski test antigena u stolici. Oba testa imaju visoku osjetljivost i specifičnost, te se mogu provoditi na razini primarne zdravstvene zaštite. Bolesnicima koji se liječe inhibitorima protonske pumpe (IPP) bitno je napomenuti da je lijek potrebno prestati uzimati dva tjedna prije testiranja radi izbjegavanja lažno negativnog rezultata (10). Serološki testovi također se ubrajaju u neinvazivne metode otkrivanja infekcije *H. pylori*. Budući da se radi o kroničnoj infekciji, uzima se u obzir detekcija IgG protutijela. Bitno je naglasiti da je praćenje uspjeha eradikacije *H. pylori* serološkim testovima pot-

puno neopravdano i nesvrishodno budući da je nalaz protutijela u serumu dugotrajno pozitivan. Na rezultat seroloških testova ne utječu lokalne promjene sluznice želuca te se stoga preporučuje njihova primjena u bolesnika s akutnim krvarenjem iz ulkusa, koji uzimaju IPP, odnosno koji imaju atrofiju želučane sluznice (9, 10).

LIJEČENJE ULKUSNE BOLESTI

S obzirom da je *H. pylori* ključan čimbenik razvoja ulkusne bolesti, Europska radna skupina za infekciju *H. pylori* preporučuje eradikaciju ove bakterije kod bolesnika sa simptomima dispepsije, najčešće primjenom kombinacije dvaju antimikrobnih lijekova i protusekretornog lijeka. Kao protusekretorni lijek preporučuje se jedan od IPP-a (omeprazol 2 x 20 mg, pantoprazol 2 x 40 mg ili lanzoprazol 2 x 30 mg), a od antimikrobnih lijekova klaritromicin, uz amoksicilin ili metronidazol.

Europski postupnik predlaže različite terapijske preporuke za područja s otpornošću na klaritromicin nižom od 20 % od onih s višom (10).

Budući da studije provedene u Hrvatskoj ukazuju na porast otpornosti *H. pylori* na klaritromicin (11), Hrvatske smjernice (9) učinjene su prema pretpostavci da je u cijeloj Hrvatskoj primarna rezistencija *H. pylori* na klaritromicin viša od 20 %. Smjernice preporučuju da se kao prva linija liječenja u našoj zemlji provodi tzv. „sekvencijska“ terapija (primjena kombinacije IPP-a i amoksicilina tijekom 5 dana, a potom sljedećih 5 dana primjena kombinacije IPP-a, klaritromicina i metronidazola) ili trojna terapija koja uključuje primjenu IPP-a u kombinaciji s amoksicilinom i metronidazolom. U slučaju neuspjeha prve linije liječenja preporučeno je provesti četverostruku terapiju koja podrazumijeva istodobnu primjenu preparata bizmuta i IPP-a u kombinaciji s dva antimikrobna lijeka, ili pak IPP-trojnu terapiju koja sadržava levofloksacin. U Hrvatskoj postoji nekoliko problema pri provođenju preporučene druge linije liječenja: levofloksacin nije registriran za liječenje infekcije *H. pylori*, a preparat bizmuta nije na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje te je nedostupan u Hrvatskoj (12). Hrvatski postupnik nudi kao zamjensku opciju provođenje četverostruke „konkomitantne terapije“, koja uključuje istodobno uzimanje IPP-a uz tri antimikrobna lijeka (amoksicilin, klaritromicin i metronidazol) tijekom 7 do 10 dana (9).

U slučaju neuspjeha drugog pokušaja liječenja neophodno je uputiti bolesnika na specijalistički pregled da bi se učinio test osjetljivosti *H. pylori* na antimikrobne lijekove i propisala ciljana terapija (9,10).

Primjena probiotika razmatrala se kao adjuvantna terapija u liječenju infekcije *H. pylori*; istraživanja su pokazala obećavajuće rezultate (13), no njihova primjena nije još uvrštena u smjernice, već se uzimanje probiotika preporuča radi ublažavanja nuspojava tijekom primjene eradikacijske terapije (10).

Nakon provedene eradikacijske terapije potrebno je učiniti kontrolu nakon 4 tjedna. Preporučene metode za provjeru uspjeha terapije su urejni izdisajni test i analiza antigena u stolici. Serološka testiranja se ne preporučuju, budući da je za serokonverziju potrebno i do jedne godine (9,10).

Istraživanja su pokazala da se učinkovitom eradikacijom *H. pylori* postiže stopa izlječenja ulkusa od preko 90 % (14,15) te da eradikacija znatno reducira stopu relapsa i poboljšava kvalitetu života ovih bolesnika te time mijenja prirodni tijek ulkusne bolesti (12).

U slučaju funkcijske dispepsije i nekompliranog ulkusa na dvanaesniku, nakon završene eradikacijske terapije nije potrebno nastaviti s protusekrecijskom terapijom IPP-om. Protusekrecijsku terapiju IPP-om treba nastaviti nakon završetka eradikacijske terapije u slučaju želučanog ulkusa i kompliciranog ulkusa na dvanaesniku (9).

PRISTUP LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE BOLESNIKU S ULKUSNOM BOLEŠĆU

Europske smjernice (10) i Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* (9) vrlo su egzaktni i teorijski jednostavno primjenjivi u radu liječnika obiteljske medicine, no u svakodnevnom radu liječnik nailazi na brojne probleme i ograničenja u radu s bolesnicima sa simptomima ulkusne bolesti.

Prema smjernicama (9,10), svi bolesnici sa simptomima ulkusne bolesti stariji od 50 godina trebaju učiniti endoskopski pregled jednjaka, želuca i dvanaesnika. Bolesnici s alarmantnim simptomima najčešće na takav pregled pristaju, no oni kod kojih su simptomi slabije izraženi često odbijaju endoskopski pregled, najčešće zbog straha od neugodnosti tijekom pretrage odnosno ranijih loših iskustava. Zbog toga se dijagnostička obrada često svodi samo na praćenje laboratorijskih parametara i testiranje na prisutnost infekcije *H. pylori*, a liječenje na provođenje eradikacijske terapije i nakon toga uzimanje IPP-a kontinuirano ili po potrebi. Poznato je da adenokarcinom želuca ne izaziva alarmantne simptome u vrijeme dok zahvaća samo površinu stijenke želuca, odnosno u fazi dok se može u potpunosti odstraniti kirurškim zahvatom. Do 50 % bolesnika u toj se fazi žali samo na nespecifič-

ne gastrointestinalne smetnje poput dispepsije (5, 16). U takvim slučajevima postoji opasnost od previđanja postojanja adenokarcinoma želuca, te se ispravna dijagnoza postavlja tek u uznapredovaloj fazi bolesti, kada se javi alarmantni simptomi ili značajna odstupanja laboratorijskih parametara. Liječnik obiteljske medicine treba stoga objasniti bolesniku važnost rane endoskopije i pravodobnog postavljanja dijagnoze.

Pozitivna obiteljska anamneza značajan je čimbenik u procjeni rizika postojanja maligne bolesti, te je u tom slučaju posebno važno bolesnika na vrijeme uputiti na endoskopski pregled.

Osim infekcije *H. pylori* i genetske predispozicije, poznati su brojni rizični čimbenici u hrani čiji povećan unos povećava rizik od razvoja karcinoma želuca. Stoga je korisno bolesnicima savjetovati izbjegavanje konzervirane hrane, suhomesnatih proizvoda, smanjenje unosa soli, odnosno preporučiti konzumiranje veće količine voća, vitamina C te zeleni čaj (17).

Suradljivost bolesnika i pridržavanje liječnikovih uputa o uzimanju lijekova ključni su čimbenici uspješnosti terapije za eradikaciju *H. pylori*. Provedena istraživanja su očekivano dokazala da se kod istodobnog uzimanja većeg broja lijekova suradljivost smanjuje (18,19). Tijekom eradikacijske terapije potrebno je istodobno uzimati tri, ponekad i četiri različita lijeka nekoliko puta/dan, u određenim vremenskim razmacima. Bolesniku je stoga potrebno dati precizne i jasne upute o uzimanju svakog pojedinog lijeka, najbolje u pisanom obliku, te naglasiti važnost pridržavanja propisanog režima uzimanja lijekova.

Zbog nuspojava bolesnici ponekad samoinicijativno prestanu uzimati sve ili neki od propisanih lijekova. Uzimanje probiotika tijekom eradikacijske terapije smanjuje incidenciju gastrointestinalnih nuspojava (10), no dodatno povećava broj tableta koje bolesnik svakodnevno treba uzimati te može smanjiti suradljivost.

Osim na važnost pravilnog uzimanja terapije, bolesnika treba upozoriti i na važnost kontrole uspješnosti eradikacije, te u slučaju ponovno pozitivnog nalaza, treba postupiti prema ranije navedenim smjernicama (9, 10).

Korisno je bolesniku s ulkusnom bolešću savjetovati neke promjene životnih navika. Poznato je da kava, alkoholna i gazirana pića te slatkiši mogu pogoršati simptome bolesti, dok prehrana bogata voćem, povrćem i lako probavljivim namirnicama može poboljšati kvalitetu života i nadopuniti medikamentno liječenje (20). Pušenje je također rizičan čimbenik u nastanku ulkusa, a pokazalo se i da smanjuje uspjeh u provo-

denju eradikacijske terapije, vjerojatno zbog slabijeg protoka krvi u stijenci probavnog trakta te sniženja pH unutar želuca (21). Istraživanja su ukazala na povoljan učinak različitih namirnica u izlječenju ulkusne bolesti (maslinovo ulje, bijela riba, pasirane mahunarke, banana, svježi crveni kupus i sok od rotkvice, brusnica, grejp te med od lavande i ružmarina) (20) te ih je korisno preporučiti bolesniku s dispeptičnim smetnjama.

L I T E R A T U R A

1. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician* 2007; 76: 1005-12.
2. Sung JY, Lau JYW, Ching JYL i sur. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1-9.
3. Babuš V, Presečki V, Katičić M i sur. Rasprostranjenost infekcije s *Helicobacter pylori* u odrasloj populaciji Hrvatske. *Lijec Vjesn* 1997;119: 139-42.
4. Rosenstock SJ, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen LP. Does *Helicobacter pylori* infection explain all socioeconomic differences in peptic ulcer incidence? Genetic and psychosocial markers for incident peptic ulcer disease in a large cohort of Danish adults. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 823-29.
5. Pakodi F, Abdel-Salam OM, Debreceni A, Mózsik G. *Helicobacter pylori*. One bacterium and a broad spectrum of human disease! An overview. *J Physiol Paris*. 2000; 94: 139-52
6. Sung JY, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 938-46.
7. Hilton D, Iman N, Burke GJ i sur. Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 380-4.
8. Katičić M. Peptička ulkusna bolest. *Medicus* 2006; 15: 39-52.
9. Katičić M, Duvnjak M, Filipec Kanižaj T i sur. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacterom pylori*. *Lijec Vjesn* 2014; 136: 1-17.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i sur. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/ Florence consensus report. *Gut* 2012; 61: 646-64.
11. Plečko V, Katičić M, Varda Brkić D, Tripković V, Starčević L. Primary resistance of *Helicobacter pylori* to macrolides and metronidazole in the northern part of Croatia. *Helicobacter* 2012; 17(Suppl. 1): 107.
12. Katičić M, Filipec Kanižaj T, Mrzljak A i sur. Time trends in the choice of *H. pylori* rescue treatments after one or two failures of standard PPT-clarithromycin/metronidazole containing therapy in Referral Centre for *H. pylori* in Zagreb, Croatia. *Helicobacter* 2012; 17(Suppl. 1): 74.
13. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1237-45.
14. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003840.
15. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949-58.
16. Meineche-Schmidt V, Jørgensen T. 'Alarm symptoms' in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 999-1007.
17. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10: 75-83.
18. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-9.
19. Fidancı İ, Şükrü ÜE. Factors Affecting the Treatment Adherence in Dyspepsia Patients. *J Family Med Health Care* 2015; 1: 8-10.
20. Pavić E, Martinis I, Oreč I, Banić M. Dijetoterapija dispepsije, ulkusne bolesti i gastroezofagealne refluksne bolesti. *Medicus* 2008; 17: 123-32.
21. Suzuki T, Matsuo K, Ito H i sur. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med* 2006; 119: 217-24.

SUMMARY

PATIENT WITH PEPTIC ULCER DISEASE

N. RADOŠEVIĆ QUADRANTI¹, I. DIMINIĆ-LISICA^{2,3}, N. BAŠIĆ MARKOVIĆ⁴ and B. POPOVIĆ^{2,5}

*Primorsko-goranska County, Health Centre, Krešimirova 52a, University of Rijeka Medical Faculty,
¹Dr. Ines Diminić-Lisica Family Medicine Office, ²Family Medicine Practice Nina Bašić Marković, MD, and
³Family Medicine Practice Branislava Popović, MD, Rijeka, Croatia*

Peptic ulcer disease is represented by a lesion in the mucosa of the digestive tract due to imbalance of its aggressive and protective mechanisms. The main external factors of the development of peptic ulcers are *Helicobacter pylori* infection and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acetylsalicylic acid (ASA). Symptoms of peptic ulcer disease are a common reason for visiting the family physician. All patients with symptoms of dyspepsia under the age of 50 and without the alarm symptoms should be tested whether *H. pylori* is present by performing the Urea Breath Test or stool antigen testing, and infection, if found, should be treated. Endoscopic examination is obligatory in patients older than 50 years and those with alarm symptoms. „Sequential therapy“ is recommended in Croatia as the first-line treatment of *H. pylori* infection, or triple therapy that comprises applying a proton pump inhibitor (PPI) in combination with amoxicillin and metronidazole. Four weeks after eradication therapy the control testing for *H. pylori* should be performed.

Key words: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, dyspepsia