

## Racionalan pristup bolesniku s dispepsijom

### *Rational Approach to the Patient with Dyspepsia*

**Dragan Jurčić, Ante Bilić**

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

OB "Sveti Duh"

10000 Zagreb, Sv. Duh 64

**Sažetak** Optimalan dijagnostički pristup bolesniku s dispepsijom još je predmet rasprava. Rana endoskopija ostaje zlatni dijagnostički standard, a strategije temeljene na neinvazivnim dijagnostičkim testovima sve su veći izazov. Promptna ili rana endoskopija preporučuje se za dispeptičare sa simptomima alarma, kao i onima s novootkrivenom dispepsijom koji su stariji od 50 godina. "Testiraj i tretiraj", "testiraj i skopiraj" te strategija empirijskog antisekretornog liječenja, najzastupljenije su strategije liječenja dispepsije, a prva je i ekonomski najpovoljnija kada je cijena endoskopije iznad 500 US \$. Strategija "testiraj i tretiraj" ima prednosti pred empirijskom antisekretornom terapijom koja se dosada više koristila kod mlađih dispeptičara. Za dijagnostiku infekcije *H. pylori* preporučuju se urejni izdisajni test ili test anti gena u stolici koji su bolji od seroloških. Potrebno je odrediti dobní prag za našu populaciju stanovništva, kao i na tome temeljene dijagnostičke i terapijske smjernice. Pri tomu je potrebno voditi računa i o (stvarnim!) cijenama endoskopije i određivanja *H. pylori* u našoj zemlji.

**Ključne riječi:** dispepsija, endoskopija, menadžment, *Helicobacter pylori*, eradikacija, inhibitori protonске pumpe

**Summary** The optimal diagnostic approach to the dyspeptic patient is still debated. Early endoscopy continues to be the diagnostic gold standard but competing non-invasive diagnostic strategies challenge this. Early endoscopy is recommended in patients with alarm symptoms and in patients with new onset dyspepsia after age 50. The test-and-treat, the test-and-scope and the empiric antisecretory treatment are the most important approaches today but the first one is more cost-effective than others if the cost of upper endoscopy is more than 500 US \$. The test-and-treat strategy is superior to the empiric antisecretory treatment in younger dyspeptics without alarm symptoms. The urea breath and the antigen stool tests are recommended for *Helicobacter pylori* testing. It is needed to determine the age threshold for our population regarding diagnostic and therapeutic recommendations for dyspeptics using (real!) costs of endoscopy and *H. pylori* testing in Croatia.

**Key words:** dyspepsia, endoscopy, management, *Helicobacter pylori*, eradication, proton pump inhibitors

### *Definicija i uvodne napomene*

Dispepsija je vrlo čest simptom u bolesnika koji posjećuju primarnu praksu, ali isto tako i u onih koji dolaze u gastroenterološke ambulante. U jednog dijela tih bolesnika endoskopski se verificiraju različiti oblici oštećenja sluznice gornjeg dijela probavnoga trakta, no velik je i broj onih s normalnim endoskopskim nalazom za koje onda držimo da imaju funkcionalnu ili neulkusnu dispepsiju.

Riječ **dispepsija** izvedena je od grčkih riječi "dys" i "peptin", što u prijevodu znači loša probava. Međutim, definicija dispepsije prema konsenzusu tima kliničkih istraživača označava trajnu ili povremenu bol ili nelagodu u gornjem dijelu abdomena. Nelagoda označava negativan osjećaj u gornjem dijelu abdomena koji ne doseže razinu boli, a prema opisima bolesnika kao jedan ili više od sljedećih simptoma: rana sitost, osjećaj postprandijalne punoće i

nadutost. Mučnina i žgaravica u odsutnosti boli u abdomenu ne definira se kao dispepsija. Važno je napomenuti da dispepsija nije vezana samo uz postprandijalne simptome jer bolesnici s peptičkom ulkusnom bolesti često imaju simptome koji nisu vezani za uzimanje hrane. Za klasifikaciju dispepsije u kronične bolesti potrebno je da simptomi traju najmanje 3 mjeseca. U 30 do 60% bolesnika s dispepsijom ne nađe se uzrok te takve dispepsije svrstavamo u *neulkusne* ili *funkcionalne dispepsije* (NUD). Isto tako bolesnici s gastritisom i duodenitisom nisu isključeni iz kategorije NUD jer se njihovi simptomi najčešće ne mogu pripisati tim promjenama. S druge strane, u bolesnika koji nemaju nikakve simptome nađu se upalne promjene na sluznici jednjaka, želuca i dvanaesnika, a ponekad čak i vrijed želuca ili dvanaesnika (1-4).

Dispepsija se prema naravi simptoma može razvrstati u sljedeće podskupine: dispepsija nalik ulkusnoj, dis-

motilitetna i refluksna dispepsija. Takva podjela uvedena je i zbog praktičnih terapijskih razloga: dismotilitetni dispeptičari trebali bi imati optimalan terapijski odgovor na prokinetičke lijekove, a dispepsija nalik na ulkus i refluksna dispepsija na antisekretorne lijekove. Međutim, velika su preklapanja između pojedinih podskupina te je u takvim okolnostima i ciljani učinak pojedinih lijekova diskutabilan (1, 4, 5).

## *Epidemiološke značajke dispepsije*

Prema različitim studijama prevalencija dispepsije kreće se od 7% do 41% u općoj populaciji, a prema jednoj studiji incidencija se kreće oko 9%. Manje od 50% bolesnika s dispepsijom traži medicinsku pomoć, a psihološki distres kod ovih bolesnika dodatni je uzrok traženja medicinske pomoći bilo u ambulantama opće medicine ili gastroenterološkim ambulantama. Ti su bolesnici više opterećeni svojim simptomima i posebice pitanjem boluju li od raka (5, 6).

## *Etiologija dispepsije*

### **Organske bolesti kao uzroci dispepsije**

Dispepsija može biti posljedica različitih organskih bolesti gdje, za razliku od funkcionalne dispepsije, postoji jasno definirano oštećenje strukture. Peptička ulkusna bolest, tumori želuca, bolesti bilijarnog trakta, bolesti gušterače te refluksna bolest jednjaka često dovode do nastanka dispepsije.

Peptička ulkusna bolest ubraja se u najvažnije uzroke dispepsije, a posebno je to važno zbog današnjih terapijskih mogućnosti. Simptomatologija ulkusne dispepsije ne razlikuje se bitnije u odnosu na neulkusnu dispepsiju, a definitivni odgovor na to etiološko pitanje daje endoskopija gornjeg segmenta probavnog trakta (7, 8).

Bolesti bilijarnog trakta čest su uzrok dispepsije. Žučni kamenci nađu se pri ultrasonografiji u 1 do 3% bolesnika, a incidencija raste s godinama života te je češća kod žena. Posebno je važno uzeti dobre anamnestičke podatke od bolesnika na temelju čega se već može razlikovati karakteristična bilijarna kolika od dispepsije (8, 9).

Bolesti pankreasa, među kojima su najčešći pankreatitisi, mogu dovesti do dijagnostičkih nedoumica u pogledu neulkusne dispepsije (NUD). Ponekad je uz odgovarajuće laboratorijske pretrage i ultrasonografiju potrebno učiniti i spiralni CT (8, 9).

Endoskopski negativna refluksna bolest jednjaka kao uzrok dispepsije dolazi u obzir kod bolesnika koji uz dispepsiju imaju i žgaravicu sa širenjem u grlo. Prema jednoj studiji čak u oko 20% bolesnika s nerazjašnjenim uzrokom dispepsije nalazi se pozitivan gastroezofagealni refluks. Čini se da tu nije važno ukupno vrijeme izlaganja kiselom refluksu, već korelacija s pojedinim refluksnim epizodama.

Stoga je važno da se u bolesnika s rezistentnom dispepsijom učini 24-satna pH-metrija kako bi se isključila gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) (10).

### **Dispepsija inducirana lijekovima**

Različiti lijekovi kao što su preparati kalija, digitalis, teofilin, oralni antibiotici, posebno ampicilin i eritromicin, mogu dovesti do nastanka dispepsije. Izostavljanjem navedenih lijekova iz terapije ili reduciranjem doze dolazi do promptnog poboljšanja (11).

### **Psihijatrijske bolesti i dispepsija**

Bolesnici s dugotrajnim bolima u gornjem dijelu abdomena često imaju sindrom kronične boli, a ne NUD. Slično je i kod bolesnika s multisistemskim tegobama iza kojih se najčešće skriva depresija ili somatoformni poremećaj. Takvi bolesnici trebaju psihijatrijski tretman i evaluaciju. Panični poremećaji te poremećaji hranjenja spadaju također u kategoriju psihijatrijskih poremećaja koji se mogu manifestirati i dispepsijom, no treba ih tretirati psihijatrijski (11).

### **Drugi poremećaji koji idu s dispepsijom**

Bolesnici koji boluju od šećerne bolesti često imaju postprandijalnu nadutost, ranu sitost, mučninu i povraćanje bez obzira na postojanje gastropareze. Dijabetička radikulopatija torakalnih živčanih korjenova može izazvati bol u abdomenu. Metabolički poremećaji, kao što su hipotiroidizam i hiperkalcemija, mogu dovesti do distresa gornjeg segmenta probavne cijevi. Ishemična bolest srca ponekad dovodi do abdominalne boli u naporu. Intestinalna angina pojavljuje se u starijih bolesnika, posebice pušača, karakteristično se manifestira postprandijalnom boli te kao posljedica toga i strahom od uzimanja hrane, a pojavljuje se i gubitak na tjelesnoj težini.

Malignomi probavnoga trakta najrazličitijeg tipa mogu se manifestirati distresom gornjeg dijela abdomena no rijetko se krivo interpretiraju kao NUD.

Bol u abdomenu koja je posljedica naprezanja mišića, uklještenja živaca ili miozitisa može se također krivo interpretirati kao NUD. Kod takvih stanja postoji lokalna palpatorna osjetljivost i najčešće ne predstavlja značajniji diferencijalnodijagnostički problem (12).

## *Neulkusna dispepsija*

Uloga poremećene motoričke funkcije želuca u patogenezi NUD odavno je poznata. Naime, oko 50% bolesnika s neulkusnom dispepsijom koji se dolaze liječiti u tercijarne referalne centre ima odgođeno želučano pražnjenje krute hrane, a sličan postotak ima oslabljen antralni motilitet u postprandijalnom periodu. Takvi poremećaji češći su u žena s dispepsijom koje u postprandijalnom periodu navode nadutost. Ambulantna intestinalna manometrija

otkrila je da bolesnici s NUD često imaju poremećaje motiliteta tipa izbijanja šiljaka te retrogradnu i nepropulzivnu III. fazu motoričke aktivnosti. Isto tako se u bolesnika s NUD, primjenom elektrogastrografije (EGG), često može utvrditi tahiaritmija i tahigastrija. Želučane aritmije registriraju se i u bolesnika s teškim mučninama koje su posljedica refluksne bolesti jednjaka. Unatoč svemu i dalje ostaje nejasno kliničko značenje EGG poremećaja (13).

Bolesnici s ulkusnom dispepsijom imaju snižen prag percepcije mehaničke želučane distenzije te nakon intra-duodenalne infuzije lipida, dok infuzija glukoze ne utječe značajnije na prag percepcije. Kontroverzni su podaci o pragu percepcije pri balonskoj dilataciji tankoga crijeva. Dok se u nekim studijama ističe snižen prag percepcije, u drugima se to ne dokazuje. Isto tako nedostatni su podaci o ulozi duodenogastričnog refluksa u patogenezi dispepsije. Potencijalna mjesta djelovanja senzoričke modulacije uključivala bi aferentne živčane završetke, vertebralne ganglije, kralježničnu moždinu, produljenu moždinu i korteks. Nepoznato je je li promijenjena osjetljivost posljedica poremećaja praga podražljivosti na razini probavnog sustava (mukozni mehanoreceptori, mišići, seroza, mezenterij). Kronična upala želučane sluznice kao posljedica infekcije *H. pylori* može također biti uzrokom promjene u pragu percepcije želučane sluznice (14).

Visceralna hiperalgezija, prisutna u bolesnika s neulkusnom dispepsijom, mogla bi biti posljedica hiperekscitabilnosti neurona stražnjih roгова kralježnične moždine. Ekstraintestinalne komplikacije, kao što su bol u leđima i glavobolja, tumače se poremećajem procesiranja informacija u središnjem živčanom sustavu. Vagalni i spinalni aferentni signali modificiraju visceralnu senzaciju, a poremećaj funkcije vagusa dokazan je u bolesnika s NUD i SIC. Tako je kod bolesnika s dispepsijom, kao i onih koji boluju od dijabetesa melitusa, povećan dijametar antruma. To je povezano s vagusnom funkcijom koja se indirektno procjenjuje varijabilnošću srčane frekvencije. Simptomi kao što su nadutost i postprandijalna punoća često se javljaju u bolesnika nakon vagotomije, a smatra se da su posljedica poremećaja relaksacije fundusa posredovane vagusom (15).

Ne postoje razlike u lučenju želučane kiseline između zdravih ispitanika i bolesnika s NUD kako u bazalnim uvjetima, tako i kod vršnih koncentracija. No, GRP-om (gastrin related peptide) uvjetovana sekrecija u postprandijalnim stanjima viša je kod bolesnika koji imaju neulkusnu dispepsiju i infekciju *H. pylori* u odnosu na zdrave ispitanike.

Bolesnici s neulkusnom dispepsijom koji dolaze tražiti medicinsku pomoć češće pate od anksioznosti, depresije te imaju povišen somatizacijski "score". Ti podaci govore u prilog postojanju poremećaja modulirajuće uloge središnjega živčanog sustava kod bolesnika s NUD. Međutim, činjenica da nestankom simptoma dispepsije u nekih bolesnika dolazi do normalizacije psihičkih poremećaja govori za to da bi oni u tih bolesnika mogli biti posljedica, a ne uzrok bolesti. S druge strane, stresna događanja iz bolesnikova okružja mogu dovesti do pojave

abdominalne simptomatologije i psiholoških poremećaja. Precizni patogenetski mehanizam nastanka simptoma u bolesnika s dispepsijom i dalje ostaje nepoznat.

Dugotrajna uzimanja aspirina i drugih nesteroidnih anti-reumatika uzrokuju asimptomatske mukozne lezije u 60%, a vrijed u 10 do 30% bolesnika. Međutim, nejasna je povezanost primjene NSAR i NUD, osobito kod dugotrajnog uzimanja lijekova. Kava i alkohol stimuliraju sekreciju kiseline te mogu na taj način dovesti do nastanka dispepsije, a isto tako pospješuju gastroezofagealni refluks u nekih bolesnika s dispepsijom (16).

## Dijagnostički pristup bolesniku s dispepsijom

Dijagnostička obrada bolesnika s dispepsijom traži dosta veliki angažman kako u vremenu tako i ukupnim troškovima koji iz nje proizlaze. Stoga je vrlo bitno usmjeriti i limitirati dijagnostičke postupke na bolesnike s višim rizikom od organskih, potencijalno životno opasnih bolesti. U tom kontekstu bitna su tri parametra: dob, simptomatologija i infekcija *H. pylori*.

Incidencija organskih bolesti kao uzroka simptoma u sklopu dispepsije raste s dobi. Najčešće se spominje dob od 50 godina kao granična za dijagnostičku i terapijsku strategiju dispepsije. Naime, nakon 50. raste i rizik od nastanka karcinoma želuca u zapadnjačkim populacijama te se preporučuje da bolesnici stariji od te dobi, s novonastalim dispeptičkim tegobama, moraju biti podvrgnuti endoskopiji gornjeg dijela probavnoga trakta. Granica od 50 godina nije univerzalna, a definirana je prema vjerojatnosti nastanka karcinoma gornjeg dijela probavnog sustava i vrijedi za većinu zapadnjačkih populacija. Prema najnovijim podacima iz metaanaliza, odnosno prema preporukama Američkoga gastroenterološkog društva, preporučuje se uzeti za dobni prag 55 godina, i to za američku populaciju stanovništva isključujući doseljenike, crnačku populaciju, Hispanoamerikance, Azijce itd. (17, 18). Za našu populaciju još ne postoji jasno definiran dobni prag za strategiju liječenja dispepsije, kao ni dijagnostičke i terapijske smjernice koje bi bile izrađene na temelju optimalnog i cijenom najpovoljnijeg liječenja dispepsije.

Bolesnike s dispepsijom moguće je u odnosu na simptomatologiju podijeliti na tri podskupine: ulkusu slična, dismotilitetna i nespecifična (tablica 1). Osjetljivost i specifičnost kliničkog pregleda za funkcionalnu dispepsiju iznosi 61% i 84%. Pojava nekih od simptoma alarma implicira promptnu dijagnostičku obradu (tablica 2) (19).

***Helicobacter pylori.*** Prisutnost infekcije *H. pylori* (HP) i uzimanje NSAR izrazito utječu na nastanak peptičke ulkusne bolesti. Testiranje na HP i ograničavanje endoskopije na one bolesnike koji su HP-pozitivni, uzimaju NSAR ili su stariji od 55 godina života smanjuje potrebu za endoskopijom za 20 do 40% bez statistički značajnog utjecaja na mogućnost da će se propustiti bolesnici s peptičkom ulkusnom bolesti ili karcinomom. Premda je serološko testiranje znatno jeftinije, njegove performanse su loše u

Tablica 1. Značajke pojedinih podskupina dispepsije

<b>Dispepsija nalik ulkusnoj</b>
Bol u gornjem abdomenu je dominantan simptom, a tri ili više od sljedećih simptoma potrebna su za pozitivnu dijagnozu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dobro lokalizirana bol u epigastriju</li> <li>• bol koja popušta nakon uzimanja hrane (više od 25% vremena)</li> <li>• bol koja popušta na antacide i/ili H2-blokatore</li> <li>• bol se često pojavljuje prije jela ili na gladno</li> <li>• bol koja povremeno budi bolesnika iz sna</li> <li>• periodična bol s remisijama i relapsima</li> </ul>
<b>Neulkusna dispepsija</b>
Kronična ili rekurentna bol ili nelagodna lokalizirana u gornjem dijelu abdomena bez kliničkih, biokemijskih ili ultrasonografskih promjena koje bi govorele za organsku bolest ili oštećenja struktura.
<b>Dismotilitetna dispepsija</b>
Bol nije dominantan simptom. Nelagoda u gornjem dijelu abdomena prisutna je u svih bolesnika, može biti kronične naravi i karakterizirana s 3 ili više od sljedećega: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rana sitost</li> <li>• postprandijalna nadutost</li> <li>• mučnina</li> <li>• podrigivanje ili povraćanje rekurentne naravi</li> <li>• nadutost u gornjem dijelu abdomena koja nije praćena vidljivom distenzijom</li> <li>• nelagoda u gornjem dijelu abdomena koja je često izazvana hranom</li> </ul>
<b>Dispepsija nalik refluksu</b>
Dispepsija praćena žgaravicom i regurgitacijom kiseline
<b>Nespecifična dispepsija</b>
Dispeptičari čiji simptomi ne zadovoljavaju navedene kriterije

Tablica 2. Simptomi alarma u bolesnika s dispepsijom

1. Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta
2. Gubitak na tjelesnoj težini (neočekivan)
3. Progresivna disfagija
4. Odnofagija
5. Nejasna sideropenična anemija
6. Bolesnici s novootkrivenom dispepsijom u dobi iznad 55 godina
7. Familijarna sklonost karcinomu gornjeg dijela probavnog trakta
8. Učestalo povraćanje
9. Palpabilna masa ili limfadenopatija
10. Ikterus

populacijama s nižom prevalencijom HP-a, a senzitivnost i specifičnost mu iznose 85% i 79%. Danas se za dijagnostiku HP-a preporučuje učiniti izdisajni test ili određivanje antigena u stolici. Nešto viša cijena ovih testova isplati se njihovom većom pouzdanosti. Valja napomenuti da je prethodno potrebno obustaviti uzimanje IPP lijekova najmanje 2 tjedna jer ti lijekovi inhibiraju ureazu i daju lažno negativne rezultate.

*H. pylori* je važan uzrok nastanka želučanog adenokarcinoma. Prema različitim studijama bolesnici s infekcijom *H. pylori* u 10-godišnjem razdoblju imaju 6 puta veći rizik od nastanka nekardijalnog karcinoma želuca. Ostaje otvoreno pitanje smanjuje li eradikacija taj rizik, i ako je tako, koja je životna dob efektivna. HP je glavni uzročnik kroničnoga gastritisa, a u tri randomizirane kontrolirane studije pokazuje se da eradikacija vraća mukoza u normalno stanje unutar 1 godine. Isto tako eradikacija infekcije HP-om dovodi do regresije intestinalne metaplazije i kroničnoga gastritisa ili bar zaustavljanja dalje progresije ovih stanja što se iz sadašnjih literaturnih podataka ne može sa sigurnošću razlučiti. Nema jasnih podataka da eradikacija HP-a dovodi do nastanka GERB-a u bolesnika s peptičkom ulkusnom bolesti, a isto tako prema sadašnjim spoznajama infekcija HP-om rjeđa je u bolesnika s ezofagealnim adenokarcinomom, no potrebno je još randomiziranih kontroliranih studija kako bi se utvrdilo je li ta povezanost uzročna (20-22).

**Endoskopija.** Peptička ulkusna bolest, refluksni ezofagitis i karcinom želuca ili jednjaka najvažniji su patološki entiteti koje je potrebno isključiti kako bi se mogla postaviti dijagnoza neulkusne dispepsije (tablica 3), a endoskopija učinjena unutar 5 dana od pojave simptoma dispepsije zlatni je dijagnostički standard. U takvih se bolesnika u 15% slučajeva nađe peptička ulkusna bolest, ezofagitis u 14%, a funkcionalna dispepsija u 71% dispeptičara. Prema jednoj Norveškoj studiji na velikom broju ispitanika, gdje je rađena endoskopija gornjeg dijela probavnoga trakta u bolesnika sa simptomima dispepsije i onima bez dispepsije, samo su peptički ulkus i duodenitis bili povezani s dispeptičkim simptomima. Isto tako neki bolesnici s peptičkim ulkusom i nakon izlječenja infekcije HP-om

Tablica 3. Dijagnostički postupci u bolesnika sa sumnjom na NUD

<b>Osnovne pretrage</b>
Anamnestički podaci i fizikalni pregled
Endoskopija gornjeg dijela probavnog trakta
Rutinski hematološki i biokemijski testovi: KKS, SE, GUK, jetrene transaminaze, elektroliti i kreatinin, kalcij, hormoni štitnjače
<b>Ostale pretrage</b>
UZ žučnog mjehura, jetre i gušterače
24-satna pH-metrija jednjaka
Ispitivanje želučanog pražnjenja
Elektrogastrografija
Gastroduodenalna manometrija

(NUD - neulkusna dispepsija)



i zacjeljivanja ulkusa imaju simptome dispepsije. Kod ovakvih bolesnika tada govorimo o neulkusnoj dispepsiji.

Refluksni ezofagitis i simptomi koji potječu od refluksne bolesti jednjaka često interferiraju s dispeptičkim simptomima. Kod 25% bolesnika s dispepsijom nađe se i GERB, a utvrđivanje žgaravice kao dominantnog simptoma ima relativno malu osjetljivost u razlučivanju dispepsije od GERB-a. U takvim je slučajevima ambulantna pH-metrija najvažnija pretraga i određuje daljnji terapijski tijek (23-25).

**Drugi dijagnostički testovi.** Ultrazvuk abdomena često se koristi u dijagnostičkoj evaluaciji dispepsije kao rutinska metoda. Endoskopija gornjeg dijela probavnog sustava u bolesnika s dispepsijom otkriva patološki supstrat u oko 50% bolesnika, a 24-satna pH-metrija, testovi želučanog pražnjenja i test tolerancije laktoze u preostalih 50% (26).

## Terapijske mogućnosti za utvrđenu neulkusnu dispepsiju

**Placebo.** Učinak primjene placeba u bolesnika s NUD kreće se od 30 do 60%, što više upućuje na spontanu regresiju simptoma jer će se kod više od 70% bolesnika tegobe ponovno javiti u kraćem vremenu (27).

**Antacidi.** Velik broj bolesnika s NUD ima simptome koji su uzrokovani poremećajem lučenja želučane kiseline, odnosno vezani su za kiselinu. Primjena antacida u bolesnika s NUD nije pokazala bolju učinkovitost kada se usporedi s placebom (28).

**Inhibitori lučenja kiseline.** Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora, prema različitim studijama, ne pokazuju veću učinkovitost u liječenju dispepsije u odnosu na placebo. To se dijelom može objasniti neadekvatnim uzorcima ispitanika, a u nekim metaanalizama govori se o 20% višoj učinkovitosti u odnosu na placebo. Prema nekim istraživanjima učinkovitost se povećava primjenom inhibitora protonske pumpe u usporedbi s placebom i antagonistima H<sub>2</sub>-receptora (29, 30).

**Citoprotekcija.** Sukralfat stimulira sintezu prostaglandina i oslobađanje citokina te pokazuje citoprotektivni učinak na eksperimentalnom modelu. U jednoj studiji sa sukralfatom prikazana je učinkovitost od 77%, a u drugoj 79% u poboljšanju simptoma (31).

**Prokinetici.** U liječenju bolesnika s NUD često se rabe prokinetički lijekovi kao što su blokatori dopaminergičkih receptora, metoklopramid i domperidon te cisaprid. U više studija pokazao se pozitivan učinak prokinetika na neulkusnu dispepsiju, a u nekim studijama pokazuje se superiornost cisaprida u odnosu na metoklopramid. Valja napomenuti da je primjena cisaprida zbog izazivanja malignih aritmija u nekih bolesnika izrazito reducirana, a potpuno je povučen s američkog tržišta. Primjena metoklopramida može dovesti do nastanka centralnih dopaminergičkih učinaka, poput distoničkih reakcija, omaglica, porasta lučenja prolaktina te, osobito u starijih bolesnika, tardivne diskinezije. U novije vrijeme radi se na ispitivanju novih motilinomimetika. Jedan od njih je

eritromicin koji djeluje kao agonist motilina na III. fazu aktivnosti antruma i tankoga crijeva. Isto tako u ispitivanju je i antagonist kolekistokinina, loksiglumid, koji ubrzava želučano pražnjenje (32, 33).

**Liječenje infekcije *Helicobacterom pylori*.** Učinak eradikacije HP-a nije se pokazao djelotvoran u poboljšanju simptoma neulkusne dispepsije u više kliničkih studija koje su se bavile ovom problematikom. Međutim, u jednoj metaanalizi pokazalo se da eradikacijska terapija dovodi do dugotrajnog poboljšanja i preporučuje se za sve bolesnike s dokazanom infekcijom, a posebice one koji su rezistentni na druge terapijske režime (34).

**Visceralni analgetici.** Radi se o lijekovima koji snižavaju visceralnu hipersenzitivnost i posebno su pogodni za bolesnike s NUD i SIC. Fedotozin, agonist perifernih kapa-receptora, pokazao se superiornim u usporedbi s placebom u poboljšanju epigastrične boli, mučnine te ukupnog *symptom scorea*. Serotoninergički 5-HT<sub>3</sub>-receptori imaju važnu ulogu u poremećenoj nocicepciji koja se ogleda za vrijeme gastrointestinalne upale. 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti djeluju na periferne senzoričke živce. Tako je primjena ondansetrona u jednoj studiji pokazala poboljšanje simptoma dispepsije u bolesnika sa SIC (35, 36).

Leuprolid acetat, analog hormona koji oslobađa gonadotropin, doveo je do poboljšanja *symptom scorea* u 30 žena s teškim funkcionalnim gastrointestinalnim tegobama. Točan mehanizam djelovanja nije jasan, ali je poznato da smanjeno lučenje hormona ovarija može djelovati na glatku muskulaturu crijeva. Ono što ograničava primjenu ovoga lijeka je kemijska kastracija do koje može dovesti (37).

**Antispazmodici.** Lijekovi ove skupine mogu biti djelotvorni u bolesnika s antralnim ili piloričnim spazmom, dok nema podataka za NUD (38).

**Lijekovi koji smanjuju mučninu,** uključujući antihistaminike, fenotijazine, trimetobenzamid, benzodiazepine, rabe se u liječenju NUD, ali je neistražen njihov stvarni učinak u bolesnika s dispepsijom i dominantnom mučninom.

**Antidepresivi.** Učinak antidepresiva u liječenju NUD još uvijek nije dovoljno poznat jer za sada nema randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja na tom području. Postoje podaci za mianserin, 5-HT<sub>2</sub>, 3 i  $\alpha$ -2-antagonist, koji je u jednoj studiji bio bolji od placeba u liječenju NUD. Isto tako triciklički antidepresiv imipramin u relativno niskoj dozi od 50 mg na dan pokazao se boljim u odnosu na placebo. Nema dovoljno relevantnih podataka o učinku SSRI (selective serotonin reuptake-inhibitors) lijekova u bolesnika s NUD i SIC iako je poznato iz prakse da su ti lijekovi korisni u liječenju bolesnika s NUD. Primjena tricikličkih antidepresiva u dozama koje su mnogo niže od onih koje se rabe za depresiju ili SSRI dolazi u obzir kod rezistentnih dispepsija makar bolesnici ne imali psihijatrijske poremećaje tipa depresije (39).

**Psihoterapija.** U nekoliko kontroliranih studija koje su evaluirale učinkovitost psihoterapije u liječenju NUD pokazalo se da su bolesnici kod kojih je provedena kognitivna

psihoterapija pokazivali bržu regresiju simptoma u odnosu na one bez psihoterapije. Isto tako se pokazalo da je psihoterapija važna u održavanju remisije. Valja napomenuti da i na ovom području nedostaju adekvatne, dobro dizajnirane studije koje bi dodatno rasvijetlile učinak psihoterapije na NUD (40).

Liječenje **aerofagije** može biti značajan problem jer bolesnici nesvjesno gutaju zrak. Smanjivanje stresa, pridržavanje dijetnih uputa poput izbjegavanja žvakaćih guma, sisanja bombona, gaziranih pića, može pomoći. Od lijekova rabe se trankvilizatori ili prokinetici koji ponekad mogu biti od koristi (1).

## *Kliničke smjernice za dispepsiju*

### **Bolesnici s novootkrivenom (neistraženom) dispepsijom**

Postoji pet različitih pristupa u menadžmentu dispepsije bez simptoma alarma: empirijska terapija antisekretornim lijekovima, neinvazivno testiranje na HP s endoskopijom rezerviranom za pozitivne, neinvazivni test na HP i eradi-kacijska terapija za pozitivne, empirijska eradi-kacija za sve i rana endoskopija za sve dispeptičare.

U tri randomizirana kontrolirana istraživanja sugerira se kao metoda izbora testiranje na HP i endoskopija. Empirijska eradi-kacijska terapija za sve bolesnike s dispepsijom jednako je učinkovita, no njezina primjena hipotetski dolazi u obzir u društvima s vrlo visokom prevalencijom infekcije *H. pylori* te se ne primjenjuje standardno. Podrobna analiza različitih opcija menadžmenta dispepsije prema dostupnim literaturnim podacima pokazuje ovo: inhibitori protonske pumpe su efikasniji u liječenju novootkrivene dispepsije kako u odnosu na placebo, tako i u odnosu na antagoniste H<sub>2</sub>-receptora. Pristup "testiraj i tretiraj" *Helicobacter pylori* ima prednosti pred IPP u liječenju bolesnika koji su HP-pozitivni, no ako je prevalencija infekcije HP-om niska, ta se prednost gubi. Endoskopija ima mali dodatni koristan učinak u odnosu na pristup "testiraj i tretiraj" HP, a slični su i troškovi liječenja. U analiziranim studijama rezultati su bili usmjereni na otklanjanje simptoma dispepsije, a ne na korisnost eradi-kacije u prevenciji distalnoga želučanog karcinoma ili endoskopije u dijagnosticiranju ranih želučanih neoplazija i Barrettova jednjaka (41, 42).

Vrlo je važno uzeti pouzdane anamnestičke podatke. Ako je prisutna žgaravica ili regurgitacija kao dominantan simptom, treba primarno misliti na refluksnu bolest jednjaka. U nejasnim slučajevima može se primijeniti kratkotrajni terapijski test s inhibitorom protonske pumpe koji će bitno poboljšati simptome refluksne bolesti. Ako je disfunkcija crijeva vezana na epigastričnu bol ili nelagodu, vjerojatno je da se radi o sindromu iritabilnoga crijeva.

Bolesnici stariji od 55 godina života s novonastalom dispepsijom, kao i oni sa simptomima alarma, trebaju se promptno podvrgnuti endoskopiji gornjeg dijela probavnoga trakta. U tim slučajevima endoskopski nalaz određuje

daljnju terapiju. Granica od 55 godina uzeta je zbog niskog rizika od maligne bolesti u najvećeg dijela američke populacije koji iznosi manje od 10 slučajeva na 100.000 stanovnika mladih od 55 godina. Ovo je također potvrđeno na studijama različitih zapadnjačkih populacija. S druge strane, dobna granica od 45 do 50 godina prihvatljivija je za stanovništvo SAD-a azijskog, hispanoameričkog i afrokarijskog podrijetla.

Danas se preporučuje strategija "testiraj i tretiraj" *Helicobacter pylori* kao metoda izbora za nekomplikirane dispepsije u bolesnika do 55 godina života uz uvjet da je prevalencija infekcije iznad 10% (slika 1). Kod prevalencije između 5 i 10% optimalna strategija nije utvrđena, a za prevalenciju ispod 5% metoda izbora je empirijska terapija inhibitorom protonske pumpe. Navedene preporuke bazirane su na metaanalizi randomiziranih kontroliranih studija, kao i na dokazima o učinku eradi-kacije *H. pylori* na mortalitet od distalnoga želučanog karcinoma. Preporučuju se urejni izdisajni test ili test prisutnosti antigena u stolici za detekciju infekcije *H. pylori* jer senzitivnost i specifičnost serologije ne zadovoljavaju (42).

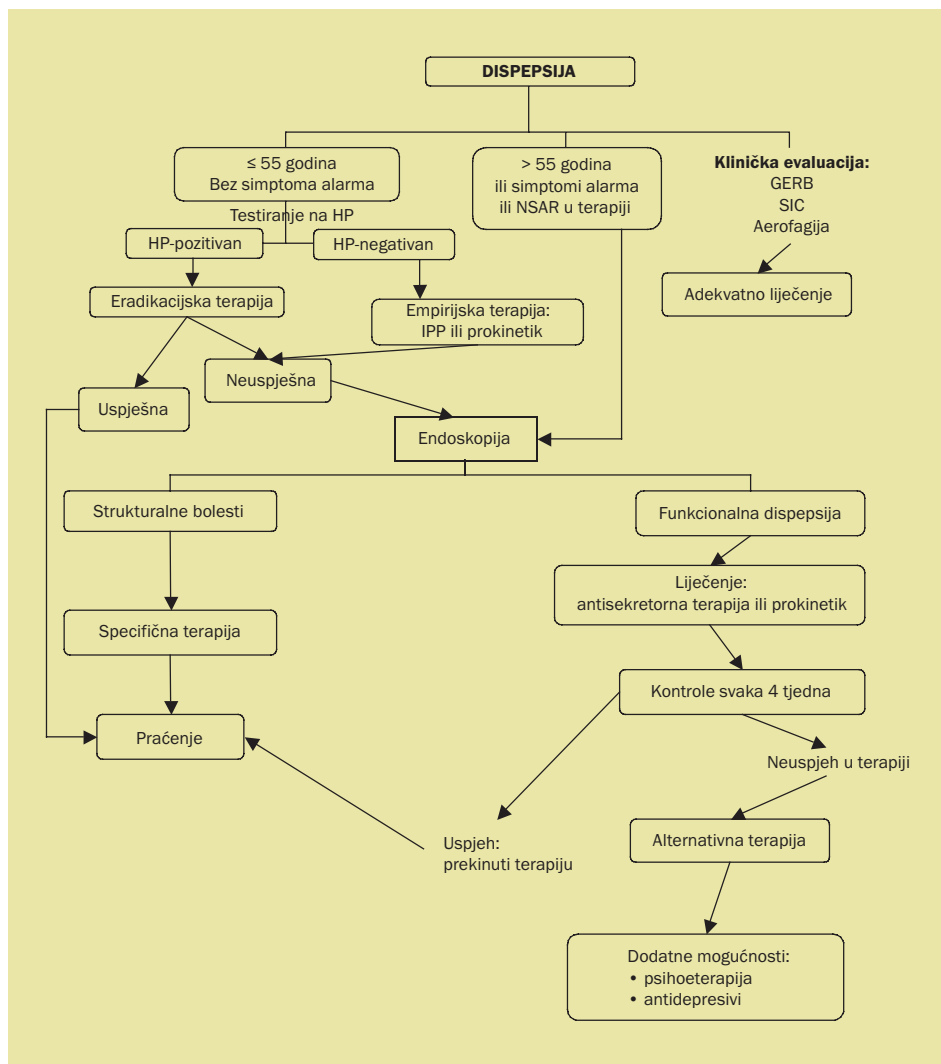
Za eradi-kaciju infekcije HP-om najčešće se primjenjuje trostruka terapija (IPP+amoksisilin+klaritromicin) tijekom 7, 10 ili 14 dana. Metaanalize pokazuju da duži terapijski režimi imaju nešto bolju efikasnost u eradi-kaciji. Bolesnici kod kojih eradi-kacija dovede do nestanka simptoma trebali bi se nakon 4 tjedna podvrgći ponovnom testiranju na HP bilo izdisajnim bilo anti-genskim testom. Ako bolesnik bude pozitivan, potrebno je provesti retreatman, i to kombinacijom IPP+metronidazol+bizmut+tetraciklin koja se prema literaturnim podacima čini najefikasnija (43, 44).

Bolesnici negativni na *Helicobacter pylori* s dispepsijom ili oni kod kojih je eradi-kacija bila uspješna, ali simptomi perzistiraju, trebali bi nastaviti kraćom primjenom IPP-a, obično 4 tjedna. Ako simptomi nestaju, terapiju je potrebno isključiti, a ako se ponovno vraćaju, potrebno je provesti dugotrajnu primjenu inhibitora protonske pumpe, a potrebu za supresijom kiseline kod bolesnika potrebno je reevaluirati svakih 6-12 mjeseci. Ako standardne doze ne dovedu do uspjeha u liječenju, treba razmotriti primjenu dvostruke doze (42).

Razuvjeravanje bolesnika da ne boluje od karcinoma i uklanjanje straha s tim u vezi efikasno je u liječenju dispepsije. Većina bolesnika s NUD ne želi ići psihijatru zbog svojih tegoba. Bolesnici s neulkusnom dispepsijom trebali bi izbjegavati potencijalne predisponirajuće faktore za svoje simptome koji su najčešće vezani za prehrambene navike (41).

### **Bolesnici bez terapijskog odgovora**

Ako nije postignut adekvatan terapijski učinak, potrebno je postaviti dva pitanja: je li dijagnoza ispravna i je li izabran odgovarajući tretman. Ako nije provedena dijagnostička obrada, uključujući endoskopiju, treba je provesti. Kada se takvom obradom isključi strukturalna lezija, potrebno je prilagoditi terapiju propisivanjem inhibitora protonske pumpe umjesto prokinetika i obratno. Kombinacija, kao



Slika 1. Dijagnostički i terapijski postupci za bolesnike s novootkrivenom dispepsijom.

*Legenda:*

GERB – gastro-  
ezofagealna refluk-  
sna bolest;

SIC – sindrom  
iritabilnoga crijeva;

HP –  
Helicobacter  
pylori

npr. dva različita prokinetika ili antispazmodik plus prokinetik, primjena sukralfata može biti od koristi. Druga je opcija uvođenje tricikličkih antidepresiva u niskim dozama ili SSRI (41).

### Bolesnici s rekurentnim simptomima ili relapsom

Veliki broj bolesnika s NUD i drugim funkcionalnim poremećajima karakterizira kronični relaps simptoma. Ako postoji raniji odgovor na specifičnu terapiju, potrebno ju je ponoviti. Alternativno bolesnike možemo staviti i na “on-demand režim” (41, 42).

### Intraktabilna neulkusna dispepsija

Radi se o manjoj skupini bolesnika koja je obično orijentirana prema tercijarnim referalnim centrima, a karakteristika im je da ne odgovaraju na poduzete terapijske mjere.

Kvaliteta života je kod takvih bolesnika ozbiljno narušena. Kod njih je potrebno isključiti rjeđe uzroke dispepsije, no treba izbjegavati ponavljanje dijagnostičkih procedura kako se ne bi narušilo bolesnikovo povjerenje. U takvim slučajevima potrebno je da bolesnik ima postavljene realistične terapijske ciljeve. Posebno je bitno da bolesnik bude partner u liječenju, a kraći redoviti posjeti osigurat će korisnu psihosocijalnu potporu.

Važno je isključiti komorbiditet u smislu psihijatrijskih bolesti. Ciljana biheioralna terapija (relaksacijski trening ili kognitivna terapija) može reducirati razinu anksioznosti te ohrabriti bolesnika u njegovim nastojanjima promocije zdravog ponašanja (41, 42).

### Zaključci

Pristup bolesniku s dispepsijom temeljen je na “best evidence” načelima. Za bolesnike s novootkrivenom dispepsijom koji su mlađi od 55 godina bez simptoma alarma preporučuje se:

- pristup "testiraj i tretiraj" *H. pylori*, eradikacija za HP-pozitivne, nastaviti s IPP-om ako bolesnik ima simptome ili ako nije inficiran;
- <sup>13</sup>C-urejni test ili dokazivanje antigena u stolici bolje su metode od seroloških;
- ako je terapijski učinak neadekvatan, razmotriti izvođenje endoskopije.

Za bolesnike starije od 55 godina života i one sa simptomima alarma:

- rana endoskopija s biopsijom za *H. pylori*;
- ciljane terapije ovisno o dijagnozi.

Prag dobne granice ovisi o vjerojatnosti nastanka malignoma za pojedine populacije stanovnika, a uzima se ona dob kod koje je prevalencija malignoma gornjeg dijela probavnog trakta ispod 10 slučajeva na 100.000 stanovnika. Prag od 50 godina vrijedi za zapadnjačke populacije, a za SAD se, prema preporukama Američkoga gastroenterološkog društva od konca 2005. godine uzima dobna granica od 55 godina. Za našu populaciju još ne postoje adekvatne preporuke, no valja pretpostaviti da je ta granica između 45 i 50 godina života.

## Literatura

1. TALLEY NJ, COLIN-JONES D, KOCH KL i sur. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterol Int* 1991;4:145.
2. JOHNSEN R, BERNERSEN B, STRAUME B i sur. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *BMJ* 1991;302:749.
3. TALLEY NJ, PHILLIPS SF. Nonulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1988;108:865.
4. COLIN-JONES DG, BLOOM B, BODEMAR G i sur. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988;1:576.
5. TALLEY NJ, ZINSMEISTER AR, SCHLECK CD, MELTON LJ III. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259.
6. HOLTSMANN G, GOEBELL H, TALLEY NJ. Dyspepsia in consultants and non-consulters: prevalence, health-care seeking behaviour and risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:917.
7. SOLL AH. Treatment of peptic ulcer disease - practice guidelines. *AMA* 1996;275:622.
8. ANONYMOUS. Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Am J Epidemiol* 1984;119:796.



9. BAINTON D, DAVIES GT, EVANS KR, GRAVELLE IH. Gallbladder disease: prevalence in a south west industrial to WII. *N Engl J Med* 1976;294:1147.
10. SHI G, BRULEY DES VARANNES S i sur. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995;37:457.
11. RICHTER JE. Dyspepsia: organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991; 182 (Suppl):11.
12. ANONYMOUS. Abdominal wall tenderness test: Could Carnett cutcosts? *Lancet* 1991;337:1134.
13. WALDRON B, CULLEN PT, KUMAR R i sur. Evidence for hypomotility in non-ulcer dyspepsia: a prospective multifactorial study. *Gut* 1991;32:246.
14. MUNAKAT J, NALIBOFF B, HARRAF F i sur. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:55.
15. LEMANN M, DEDERDING JP, FLOURIE B i sur. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia: the irritable stomach syndrome. *Dig Dis Sci* 1991;36:1249.
16. HOLTSMANN G, GOEBELL H, JOCKENHOEVEL F, TALLEY NJ. Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia. *Gut* 1998;42:501.
17. NIEMELA S. Duodenogastric reflux in patients with upper abdominal complaints with particular reference to reflux-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1985;115(Suppl):1.
18. FORBAT LN, GRIBBLE RJN, BARON JH. Gastrointestinal endoscopy in the young. *BMJ* 1987;295:365.
19. TALLEY NJ, WEAVER AL, TESMER DL, ZINSMEISTER AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378.
20. MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C i sur. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
21. VAIRA D, MALFERTHEINER P, MEGRAUD F i sur. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. *HpSA European Study Group. Lancet* 1999;354:30-33.
22. VAIRA D, VAKIL N, MENEGATTI M i sur. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002;136:280-7.
23. MCCOLL KE, EL-NUJUMI A, MURRAY L i sur. The *Helicobacter pylori* breath test: a surrogate marker for peptic ulcer disease in dyspeptic patients. *Gut* 1997;40:302-6.
24. XIA HH, KALANTAR JS, MITCHELL HM, TALLEY NJ. Can *Helicobacter pylori* serology still be applied as a surrogate marker to identify peptic ulcer disease in dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:615-24.
25. HALLISSEY MT, ALLUM WH, JEWKES AJ, ELLIS DJ, FIELDING JW. Early detection of gastric cancer. *BMJ* 1990;301:513-5.
26. BOYD EJ. The prevalence of esophagitis in patients with duodenal ulcer or ulcer-like dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1539.
27. BYTZER P, HANSEN JM, HAVELUND T i sur. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient: the value of clinical judgement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:359.
28. NORRELUND N, HELLES A, SCHMIEGELOW M. Ukarakteristik dyspepsi i almen praksis; en kontrolleret undersøgelse med et antacidum (Alrninox). *Ugeskr Laeger* 1980;142:1750.
29. NYREN O, ADARNI HO, BATES S i sur. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986;314:339.
30. GOTTHARD R, BODEMAR G, BRODIN U, JONSSON KA. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:7.
31. VAN ZANTEN STAV, CLEARY C, TALLEY NJ i sur. Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 1996;91:660.
32. FRASER RJ, MITTAL RK. Erythromycin: the mechanism of its prokinetic action in the treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 1994;107:1904.
33. LI BASSI S, ROBATI LC, GIACOVELLI G i sur. Effects of loxigiumide, a cholecystokinin antagonist, in non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1990;98:77A.
34. LAHEJ RJF, JANSEN JBMJ, VANDELISDONK EH, VERBEEK ALM. Symptom improvement through eradication of *Helicobacter pylori* with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:843.
35. MORTEAU O, JULIA V, ECKHOUT C, BUENO L. Influence of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in visceromotor and nociceptive responses to rectal distension before and during experimental colitis in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 1994;8:553-62.
36. BLACKSHAW LA, GRUNDY D. Effects of 5-hydroxytryptamine (5-HT) on the discharge of vagal mechanoreceptors and motility in the upper gastrointestinal tract of the ferret. *J Auton Nerv Syst* 1993;45:51-9.
37. MATHIAS JR, CLENCH MH, REEVES-DARBY VG i sur. Effect of leuprolide acetate in patients with moderate to severe functional bowel disease: double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 1994;39:1155-62.
38. MATHIAS JR, CLENCH MH, ROBERTS RH, REEVES-DARBY FG. Effect of leuprolide acetate in patients with functional bowel disease: long-term follow-up after double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 1994;39:1163-70.
39. CANNON RO, QUYYUMI AA, MINCEMOYER R i sur. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411-7.
40. GUTHRIE E, CREED F, DAWSON D, TOMENSON B. A randomised controlled trial of psychotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. *Br J Psychiatry* 1993;163:315-21.
41. TALLEY N, HOLTSMANN G. Approach to the patient with dyspepsia and related functional gastrointestinal complaints. U: Yamada, ur. *Textbook of gastroenterology*. Lippincott: Williams Wilkins; 1999: 660-82.
42. TALLEY N, VAKIL N, MOAYYEDI P. American gastroenterology association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterol* 2005; 129:1756-80.
43. CLOUSE RE, LUSTMAN PJ. Use of psychopharmacological agents for functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2005; 54(9):1332-41.
44. CAMILLERI M. Drugs targeting functional bowel disorders: lessons from drug trials. *Current Opinion in Pharmacology* 2002;2(6):684-90.

 **Zipantola**<sup>®</sup>  
pantoprazol



tablete 20 mg  
tablete 40 mg

### Zipantola – pantoprazol PLIVINE kvalitete!

- inhibitor protonske pumpe koja je odgovorna za izlučivanje kiseline u parijetalnim stanicama želučane sluznice
- inhibira izlučivanje želučane kiseline bez obzira na prirodu stimulatora (acetilkolin, histamin, gastrin)
- uzrokuje snažnu i dugotrajnu supresiju bazalnog i stimuliranog izlučivanja želučane kiseline