

# Gastritis: bolest modernog doba

---

Rubčić, Paula

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:163947>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Paula Rubčić

# Gastritis: bolest modernog doba

## DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Petre Turčić.

*Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Petri Turčić na mentorstvu te svim savjetima, uputama, materijalima i velikoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada. Hvala na strpljenju i razumijevanju kao i podršci tijekom izrade.*

# SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b>	<b>4</b>
<b>1.1. DEFINICIJA</b>	<b>5</b>
<b>1.2. INCIDENCIJA</b>	<b>6</b>
<b>1.3. ETIOLOGIJA</b>	<b>8</b>
1.3.1. INFEKCIJA HELICOBACTER PYLORI	9
1.3.2. NSAID I FAKTORI RIZIKA	9
1.3.3. PUŠENJE	9
1.3.4. PSIHOLOŠKI STRES	10
1.3.5. PREHRAMBENI FAKTORI	10
<b>1.4. PATOFIZIOLOGIJA</b>	<b>10</b>
1.4.1. HELICOBACTER PYLORI	11
1.4.2. NSAID	14
<b>1.5. DIJAGNOZA</b>	<b>14</b>
1.5.1. DIJAGNOZA INFEKCIJE HELICOBACTER PYLORI	14
1.5.1.1. NEINVAZIVNA DIJAGNOSTIKA HELICOBACTER PYLORI	15
1.5.1.2. INVAZIVNA DIJAGNOSTIKA INFEKCIJE HELICOBACTER PYLORI	20
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b>	<b>23</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b>	<b>25</b>
<b>4. REZULTATI I DISKUSIJA</b>	<b>27</b>
<b>4.1. INHIBITORI PROTONSKE PUMPE</b>	<b>28</b>
4.1.2. USPOREDBA FARMAKOKINETIČKA SVOJSTVA IPP	34
4.1.3. NUSPOJAVE I SIGURNOST DUGOTRAJNE UPOTREBE IPP	35
4.1.4. KORIST I RIZIK PRIMJENE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE	38
<b>4.2. TERAPIJA ERADIKACIJE <i>H.PYLORI</i></b>	<b>39</b>
4.2.2. TROJNA TERAPIJA	39
4.2.3. ČETVEROSTRUKA TERAPIJA BAZIRANA NA BIZMUTU	40
4.2.4. SEKVENCIJSKA TERAPIJA	40
4.2.5. ADJUVANTNA TERAPIJA: DODATAK PROBIOTIKA	40
4.2.6. CJEPIVO PROTIV <i>H.PYLORI</i>	41
<b>4.3. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU BOLESTI</b>	<b>42</b>
4.3.1. PREVENCIJA	42
4.3.2. PREHRANA I NJEZINA VAŽNA ULOGA KOD ULKUSNIH BOLESTI	44
4.3.3. PROMJENE ŽIVOTNOGA STILA	53
<b>5. ZAKLJUČCI</b>	<b>56</b>
<b>6. LITERATURA</b>	<b>58</b>
<b>7. SAŽETAK/SUMMARY</b>	<b>61</b>
<b>8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD</b>	<b>63</b>

# **1.UVOD**

## 1.1. DEFINICIJA

Gastritis predstavlja upalu želučane sluznice (www.medcape.com). Termin „gastritis“ prvi puta je bio upotrijebljen 1728. godine od strane njemačkog doktora Georga Ernsta Stahla koji ga je opisao kao „upalu unutarnjeg dijela želuca“. U prošlosti mnogo je ljudi smatralo gastritis korisnim histološkim nalazom, ali ne bolešću. To se sve promijenilo otkrićem bakterije *Helicobacter pylori* 1982. godine (www.medcape.com) . Kada pričamo o upali ona može biti površinska ili može prodrijeti duboko u želučanu sluznicu i uzrokovati njezinu atrofiju. Istraživanja su pokazala da mnoge gastritise uzrokuje kronična bakterijska infekcija želučane sluznice (A.C. Guyton i sur., 2006.). Upala može zahvatiti cijeli želudac ili samo njegov dio. Simptomi su: akutna abdominalna bol, nadutost, mučnina, povraćanje i gubitak apetita (www.medcape.com).



Slika 1: Akutni gastritis s površinskim erozijama (preuzeto s www.medcape.com)

Postoji više različitih vrsta gastritisa i prema tome različitih uzroka nastanka pojedinih gastritisa. Akutni gastritis (Slika 1) možemo podijeliti u dvije kategorije, a to su erozivni i ne erozivni (najčešći uzročnik je *Helicobacter pylori*). Erozivni gastritis najčešće je posljedica uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) koji djelujući na ciklooskigenazu blokiraju stvaranje prostaglandina. Smanjenje prostaglandina dovodi do smanjenja sekrecije bikarbonata i povećanje sekrecije kiseline ili može doći do izravnog oštećenja sluznice. Erozivni gastritis mogu pratiti jaka krvarenja pogotovo ako se razvije ulkus. Ponekad može doći i do perforacije želučane stijenke s teškim komplikacijama (M.Kujundžić i sur., 2003). Ne erozivni gastritis je obično ograničen na sluznicu antruma i najčešće je uzrokovan infekcijom

*Helicobacter pylori*. Kolonizacija sluznice bakterijom umanjuje zaštitnu sposobnost sluznice, pojačava izlučivanje gastrina i gastričnog soka u fundusu (M. Kujundžić i sur., 2003.). Najviše pacijenata s akutnim gastritisom je asimptomatsko, a konačna dijagnoza se dobiva gastroskopijom. Najčešći simptomi uključuju: mučninu, povraćanje, podrigivanje, akutnu abdominalnu bol, gubitak apetita (www.medcape.com). Akutni gastritis može prijeći u kronični gastritis. Kronični gastritis se javlja kada duže perzistira bakterijska infekcija i tu su primarno uključeni B limfociti, T limfociti i neutrofilni. Ostalo, vrste gastritisa možemo podijeliti prema tome da li su infektivni ili neinfektivni.

Infektivne vrste gastritisa su :

- Gastritis uzrokovan infekcijom *Helicobacter pylori*
- Gastritis uzrokovan infekcijom *Helicobacter heilmanni*
- Gastritis uzrokovan virusnim infekcijama (CMV, herpesvirus)
- Gastritis uzrokovan parazitarnim infekcijama (*Strongyloides sp.*)
- Gastritis uzrokovan gljivičnim infekcijama (*Candida albicans*)
- Granulomatozni gastritis

Neinfektivne vrste gastritisa su:

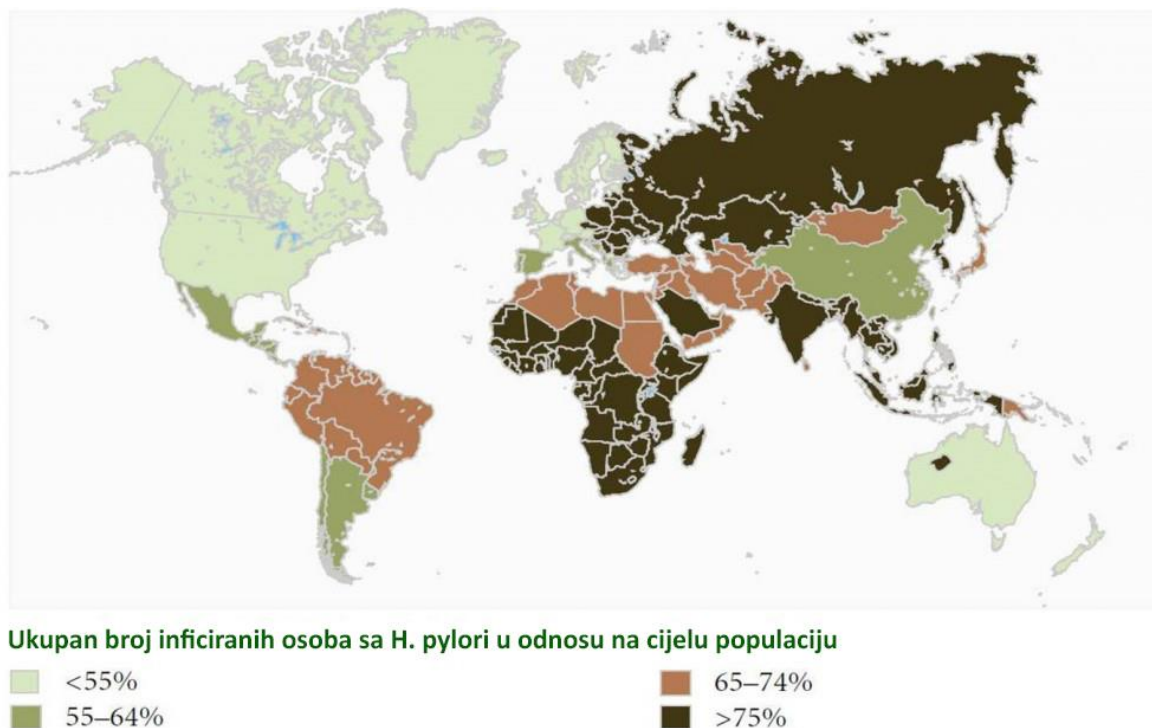
- Autoimuni gastritis
- Kronični neinfektivni granulomatozni gastritis
- Limfocitni gastritis
- Eozinofilni gastritis
- Ishemični gastritis
- Sekundarni gastritis uslijed terapije lijekovima (NSAID, aspirin)

Dosadašnjim istraživanjima potvrđena je temeljna uloga bakterije *Helicobacter pylori* u razvoju kroničnog gastritisa, želučanog i duodenalnog ulkusa kao i njegova uloga u patogenezi želučanog karcinoma i MALT limfoma. (M. Katičić i suradnici, 2014.).

## 1.2. INCIDENCIJA

Infekcija *Helicobacter pylori* predstavlja jednu od najčešćih bakterijskih infekcija u ljudi (www.medcape.com). Rezultati pokazuju da je oko 50% svjetske populacije inficirano. Infekcija neizbježno rezultira razvojem raznim stupnjeva gastritisa u 80-100% osoba, među

kojima će 80% tijekom života biti bez znatnijih gastrointestinalnih problema. Prevalencija infekcije je promjenjiva u različitim dijelovima svijeta. Ovisno o etničkoj pripadnosti, dobi i socioekonomskom statusu. Kreće se oko 35% u razvijenim zemljama i više od 90% u zemljama u razvoju (Katičić i sur., 2014.). Godišnja incidencija u zemljama u razvoju iznosi 3-10%, a u razvijenim zemljama 0,5%. Prosječna prevalencija u Hrvatskoj kreće se oko 67%. Najviša je bila u sjevernim područjima 72,9%, a niža u priobalnim područjima 66% (Katičić i sur., 2014). Ovdje je važno naglasiti da je socioekonomski status i razlike u njemu važan čimbenik koji doprinosi prevalenciji infekcije. Viši socioekonomski status i životni standard povezuje s većom educiranošću i boljim higijenskim uvjetima te se smanjuje pojavnost infekcija. Epidemiološke studije pokazuju da je kronični gastritis uzrokovan *Helicobacter pylori* povezan s nižim socioekonomskim statusom (www.medsape.com). Moderne dobro definirane smjernice ne postoje, ali je zabilježeno da u razvijenim zemljama s dobrim sanitarnim uvjetima i svježom opskrbom vode stopa infekcije se smanjuje. Ukupan broj inficiranih osoba u odnosu na cijelu populaciju vidljiv je na sljedećem prikazu (Slika 2).



Slika 2: Prikaz ukupnog broja inficiranih osoba sa *H.pylori* u odnosu na cijelu populaciju (preuzeto i prilagođeno s [www.refluxcentar.com](http://www.refluxcentar.com)).



### 1.3. ETIOLOGIJA

Mnogo oštećenja želučane sluznice javlja se u prisutnosti kiseline, pepsina, *Helicobacter pylori*, NSAID ili drugih faktora. Tada su narušeni zaštitni mehanizmi obrane i zacjeljivanje želučane sluznice je usporeno (DiPiro i sur., 2014.). Neki od uzroka gastritisa su: bakterijske, virusne, parazitarne i gljivične infekcije, lijekovi, alkohol, akutni stres, radijacija, alergija, refluks žuči, otrovanje hranom, ishemija i direktna trauma (Tablica 1).

Tablica 1: Mogući uzroci gastritisa (preuzeto i prilagođeno s [www.medsape.com](http://www.medsape.com) i M.Kujundžić i sur, 2003.).

<b>MOGUĆI UZROCI GASTRITISA</b>	
<b>Lijekovi</b>	NSAID (aspirin, ibuprofen, naproksen), kokain, kolhicin, željezo, kemoterapeutici (mitomicin, floksuridin)
<b>Žestoka alkoholna pića</b>	viski, votka, džin
<b>Bakterijske infekcije</b>	<i>H.pylori</i> , <i>H.heilmanii</i> , <i>Streptococcus sp.</i> , <i>Staphylococcus sp.</i> , <i>Clostridium sp.</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>E.coli</i> , tuberkuloza, sekundarni sifilis
<b>Virusne infekcije</b>	CMV, Herpes virus
<b>Gljivične infekcije</b>	<i>Candida sp.</i> , <i>Hystoplasma sp.</i>
<b>Parazitarne infekcije</b>	<i>Strongloides sp.</i>
<b>Akutni stres</b>	stanje šoka, nakon operacije, velike opekline, vise organsko zatajenje, trauma centralnog živčanog sustava, ishemija
<b>Radijacija</b>	
<b>Alergija</b>	
<b>Otrovanje hranom</b>	
<b>Refluks žučnih soli</b>	nakon operacije antruma i pirolusa
<b>Direktna trauma</b>	gastroskopija, strana tijela

### **1.3.1. INFEKCIJA HELICOBACTER PYLORI**

Infekcija *Helicobacter pylori* uzrokuje kronični gastritis koji je povezan s ulkusnom bolesti, MALT limfomom i karcinomom želuca. Ona predstavlja jednu od najčešćih bakterijskih infekcija u ljudi ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)). Obično se osoba inficira u djetinjstvu. Infekcija se prenosi oralno-oralnim putem, fekalno-oralnim putem i preko neadekvatno steriliziranih endoskopa. Također članovi istog kućanstava se mogu lako inficirati, ako je već jedan član inficiran (DiPiro i sur., 2014.).

### **1.3.2. NSAID I FAKTORI RIZIKA**

NSAID se u svijetu učestalo koriste u svrhu smanjivanja bolova i upale. Acetilsalicilna kiselina u malim dozama smanjuje cerebrovaskularni i kardiovaskularni rizik. Dok je dokazano da kronična primjena NSAID uzrokuje različite ozljede gornjeg gastrointestinalnog trakta (DiPiro i sur., 2014). Unutar nekoliko minuta ingestije javljaju se petehije (inramukozna krvarenja) i kontinuiranom primjenom prelaze u eroziju. Dodatni neovisni faktor rizika je i starija dob pacijenta jer tada dolazi do promjena u obrani gastrične mukoze.

Neki od ostalih faktora rizika vezani uz NSAID su:

- dob veća od 65 godina
- prethodno bolovanje od ulkusa
- prethodne ulkusne povezane komplikacije gornjeg gastrointestinalnog trakta
- višestruka doza NSAID
- kronična primjena NSAID
- infekcija *Helicobacter pylori*
- pušenje
- konzumacija alkohola

Dokazano je i da *Helicobacter pylori* i NSAID djeluju neovisno, ali čini se da imaju aditivan učinak (DiPiro i sur., 2014).

### **1.3.3. PUŠENJE**

Nije u potpunosti dokazano da pušenje utječe na fiziološke promjene u ovom slučaju, ali mogući mehanizmi bi mogli biti: ishemija mukoze, inhibicija sekrecije bikarbonata i povećanje gastrične sekrecije (DiPiro i sur., 2014).

### 1.3.4. PSIHOLOŠKI STRES

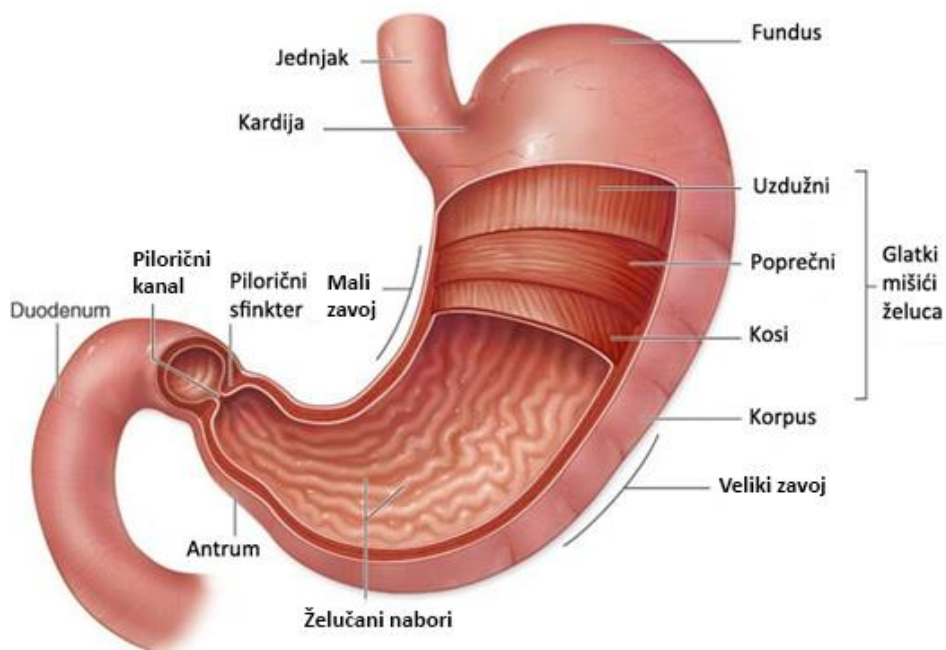
Utjecaj psihološkog stresa na patogenezu ostaje kontroverza. Kliničke studije ukazuju da stresne životne situacije imaju negativan utjecaj na pacijente s ulkusom. Emocionalni stres bi mogao doprinijeti rizičnim ponašanjima kao što su pušenje i konzumacija NSAID ili mijenjati upalni odgovori ili rezistenciju na infekciju *Helicobacter pylori* (DiPiro i sur., 2014).

### 1.3.5. PREHRAMBENI FAKTORI

Uloga prehrane nije još u potpunosti istražena. Kava, čaj, pivo, mlijeko i začini mogu uzrokovati dispepsiju. Iako kofein inducira gastričnu sekreciju, sastavnice u drugim namirnicama mogu također povećati gastričnu sekreciju. Obilna konzumacija alkohola se povezuje s oštećenjem mukoze i krvarenjem u gornjem gastrointestinalnom traktu (DiPiro i sur., 2014).

## 1.4. PATOFIZIOLOGIJA

Želudac ima tri važne motoričke funkcije, a to su: pohrana velikih količina hrane, miješanje hrane sa želučanim sokovima dok ne nastane himus i polagano otpremanje himusa u tanko crijevo. Anatomski želudac dijelimo u dva glavna dijela, a to su tijelo i antrum. Fiziološka podjela obuhvaća također dva dijela, a to su oralni dio (obuhvaća gornje dvije trećine) i kaudalni dio (obuhvaća ostali dio i antrum) (Slika 3). (Guyton i sur., 2006.).



Slika 3: Prikaz želuca (preuzeto i prilagođeno s [www.reflux.com](http://www.reflux.com))

U želucu imamo tri važne vrste žljezdanih stanica. Tu su mukozne stanice, koje luče sluz i oblažu cijelu površinu želuca, kiselinske žlijezde, koje luče solnu kiselinu, pepsinogen, unutarnji faktor i sluz te pilorične žlijezde koje luče gastrin i sluz, koja štiti piloričnu sluznicu. Tipična kiselinska želučana žlijezda sastoji se od mukoznih stanica vrata (uglavnom luče sluz), glavnih stanica (luče velike količine pepsinogena) i parijetalnih stanica (luče solnu kiselinu i unutarnji faktor) (Guyton i sur., 2006.). Neravnoteža između agresivnih (želučana kiselina i pepsin) i protektivnih čimbenika (mukozna obnova i obrana) važan su problem. Parijetalne stanice sadrže receptore za gastrin, acetilkolin i histamin. Parijetalne stanice u želucu luče želučanu kiselinu i ona je neovisan faktor narušenog integriteta mukozne membrane (DiPiro i sur., 2014). Glavne stanice u želucu luče pepsinogen, koji je inaktivan prekursor pepsina, i aktivira se pomoću želučane kiseline. Pepsin je važan kofaktor proteolitičke aktivnosti uključene u stvaranje ulkusa (DiPiro i sur., 2014). Nasuprot tomu protektivni čimbenici želučane sluznice su mukozna obrana i obnova. Ovdje su uključeni sekrecija mukusa i bikarbonata, intrinzična obrana epitelnih stanica i prokrvljenost mukoznog sloja. Mehanizmi mukozne obnove i obrane štite gastroduodenalnu mukozu od štetnih utjecaja endogenih i egzogenih faktora (DiPiro i sur., 2014). Bikarbonati štite želudac od želučane kiseline, mukozna obnova povezana je s obnovom i rastom epitelnih stanica, a prostaglandini i njihova endogena produkcija održavaju mukozu i njezinu obnovu (DiPiro i sur., 2014).

#### 1.4.1. HELICOBACTER PYLORI

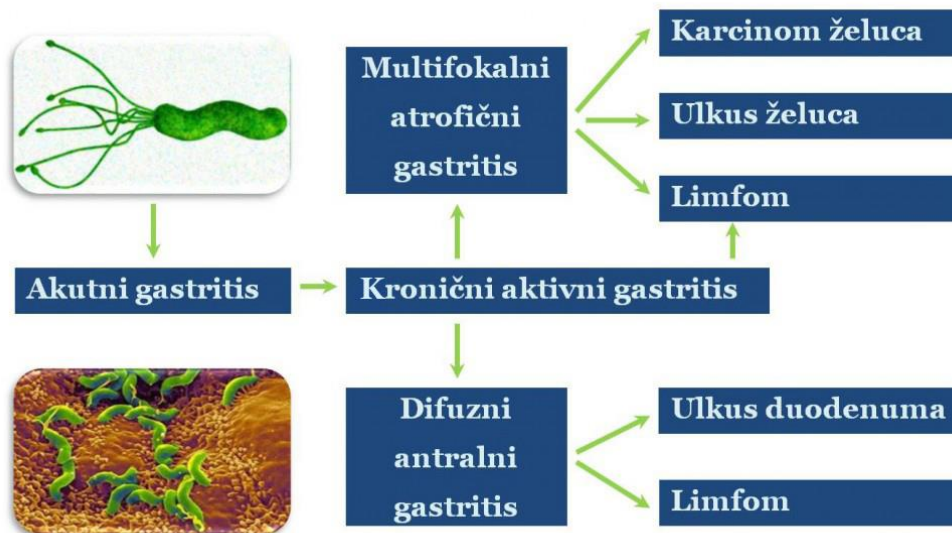
*Helicobacter pylori* (Slika 4) je gram-negativna, zavijena, mikroaerofilna bakterija koja obitava između sloja mukoze i površine epitelnih stanica (Katičić i sur., 2014.).



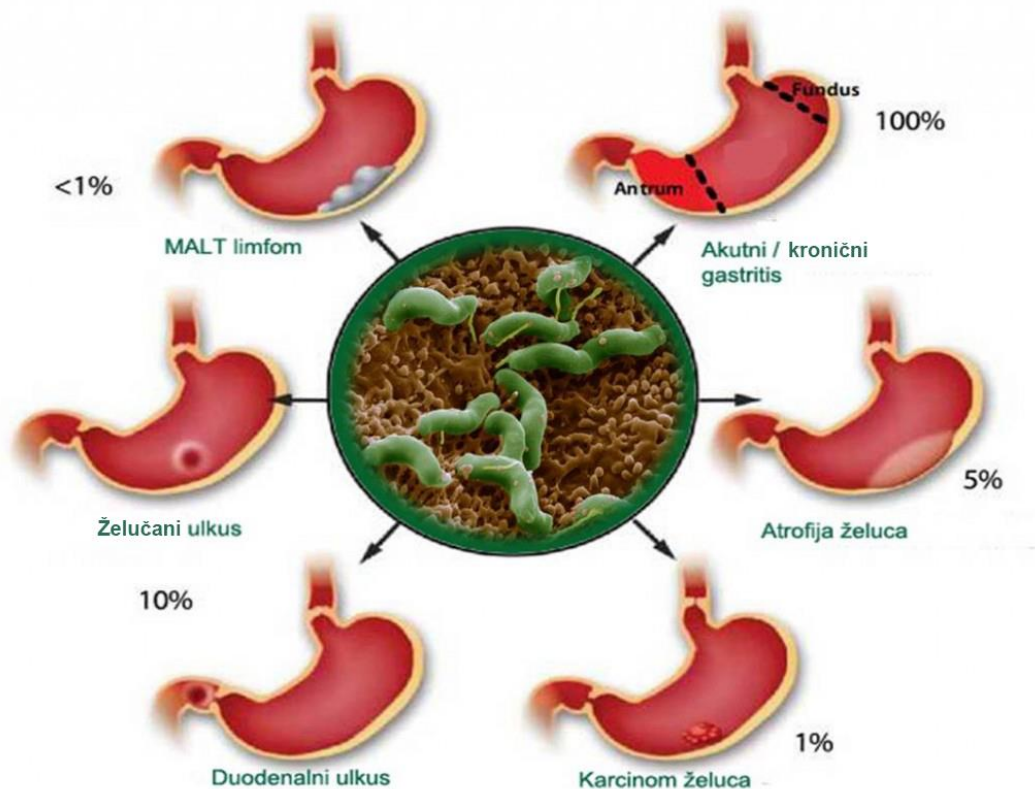
Slika 4: Bakterija *Helicobacter pylori* (preuzeto s [www.bu.edu](http://www.bu.edu))

Njezini lipopolisaharidi vanjske membrane uvelike doprinose perzistiranju infekcije ([www.medcape.com](http://www.medcape.com)). Lipopolisaharidi sadržavaju lipid A, centralni oligosaharid i postranični O-lanac. Lipid A ima nisku endotoksičnu aktivnost u odnosu na druge gram-negativne bakterije, a postranični O-lanac štiti bakteriju od imunološkog odgovora domaćina jer je istovjetan s Lewisovim antigenima krvnih grupa (Kalenić i sur., 2013.). Osobe se uglavnom zaraze tijekom djetinjstva. Prisutnost bakterije povezana je s oštećenjem tkiva kako u aktivnom tako i u kroničnom gastritisu ([www.medcape.com](http://www.medcape.com)). Otkrili su je još 1983.godine Barry J. Marshall i J. Robin Warren i iste godine objavili svoj poznati rado o identifikaciji te bakterije kao uzročnika gastritisa i peptičke ulkusne bolesti za koju su 2005. godine primili Nobelovu nagradu za medicinu (Katičić i sur., 2014.). Bakterija se pomoću svojih flagela i spiralne građe pomiče iz lumena želuca (gdje je pH nizak) prema mukoznom sloju (gdje je pH neutralan). Kolonizira specifične dijelove želuca kao što su antrum i korpus. Pričvršćuje se na gastične epitelne stanice i tako ostaje prisutna bez obzira na ljuštenje tijekom rasta stanica i sekrecije mukusa i povećava unos toksina u epitelne stanice (DiPiro i sur., 2014). Sluznicu ozljeđuje proizvodnjom bakterijskih enzima, adherencijom i faktorima virulencije. Bakterijski enzimi obuhvaćaju ureazu, lipazu i proteazu. Ureaza cijepa ureju na amonijak i ugljik dioksid. Na taj način se lokalno povisuje pH i štiti bakteriju od pogubnog djelovanja želučane kiseline. Amonijak može toksično djelovati na epitelne stanice. Lipaza i s njom proteaza s druge strane pak razgrađuju mukoza. Oslobođanje proteaza i reaktivni radikali pridonose oštećenju kod gastritisa i želučanog ulkusa (Kalenić i sur., 2013.). Kolonizacija dovodi do akutnog gastritisa s infiltracijom neutrofila i mononuklearnih stanica u želučanu sluznicu. Inficirane osobe posjeduju specijalizirana IgM protutijela, a kasnije IgA i IgG. Nakon toga kod nekih osoba može doći do kroničnog gastritisa, a u 10-15% takvih bolesnika razvije se ulkus (Kalenić i sur., 2013.). Različiti sojevi bakterije imaju varijacije u faktorima virulencije što utječe na različiti klinički ishod. Glavni faktori virulencije su vakuolizirajući citotoksin A (VacA) i citotoksinu pridružen gen CagA. Sojevi s vakulotoksinom A (Vac A) češće uzrokuju peptički ulkusu, a one s CagA proteinom (CagA) češće uzrokuju karcinom želuca ([www.medcape.com](http://www.medcape.com)) VacA je protein koji nakon endocitoze oštećuje endotelne stanice stvaranjem vakuola. CagA se nalazi na otoku patogenosti (sadržava 30 gena) koji određuje strukturu pomoću koje se CagA protein ubacuje u epitelne stanice domaćina i oštećuje ih. Otok patogenosti također potiče stvaranje IL-8 koji djeluje kemotaksijski na neutrofile (Kalenić i sur., 2013.). Liječenje se provodi kombinacijom inhibitora protonske pumpe (npr. omeprazol), makrolida (npr. klaritromicin ili azitromicin) i beta-laktamskog antibiotika (npr. amoksicilin). Trajanje liječenja je 7-10 dana. Umjesto beta-laktama može se davati i

metronidazol ili tetraciklin. Neuspjeh je najčešće povezan s rezistencijom, a ne reinfekcijom (Kalenić i sur., 2013.). Također na donjim prikazima vidimo evoluciju i posljedice infekcije *H.pylori* (Slika 5 i Slika 6).



Slika 5: Evolucija infekcije *H.pylori* (preuzeto i prilagođeno s [www.reflux.com](http://www.reflux.com))



Slika 6: Posljedice infekcije *H.pylori* (preuzeto i prilagođeno s [www.reflux.com](http://www.reflux.com))

## 1.4.2. NSAID

NSAID uključujući aspirin uzrokuju oštećenje želučane sluznice na dva načina. Mogu uzrokovati direktnu iritaciju gastičnih epitelnih stanica i sistemsku inhibiciju endogene proizvodnje prostaglandina zbog inhibicije enzima ciklooksigenaze (DiPiro i sur., 2014). Direktna iritacija se povezuje s kiselim NSAD kao što je aspirin (koji je i najštetniji) i s njihovom sposobnošću da smanjuju hidrofobnost mukoznog sloja (DiPiro i sur., 2014). Ciklooksigenaza je enzim koji prevodi arahidonsku kiselinu u prostaglandine. Prostaglandini igraju važnu ulogu u oštećenju jer se tako smanjuje zaštitna sposobnost želučane mukoze. Postoje dvije izoforme enzima, a to su: COX-1 i COX-2. COX-1 je nađena u većini tkiva kao što su želudac, jetra, crijeva i trombociti, a COX-2 se ne može detektirati pri fiziološkim uvjetima, ali je inducirana tijekom akutne upale i artritisa (DiPiro i sur., 2014). COX-1 proizvodi zaštitne prostaglandine koji reguliraju procese vezane uz GI integritet mukoze, renalnu funkciju i homeostazu trombocita. COX-2 proizvodi prostaglandine uključene u upalu, vrućinu i bol i inducirana je upalnim stimulusnima (DiPiro i sur., 2014). Nuspojave NSAID su uglavnom povezane s inhibicijom COX-1, a protuupalni učinci s inhibicijom COX-2 (DiPiro i sur., 2014).

## 1.5. DIJAGNOZA

### 1.5.1. DIJAGNOZA INFEKCIJE *HELICOBACTER PYLORI*

Metode dijagnoze infekcije *Helicobacter pylori* dijele se na invazivne i neinvazivne ovisno o primjeni endoskopskih metoda. Testovi koji se primjenjuju u neinvazivnoj dijagnostici su: urea izdisajni test, test antigena *Helicobacter pylori* u stolici i serološki test i nisu vezani za upotrebu endoskopa. Invazivne metode su: histološka analiza, brzi test ureaze, mikrobiološka analiza i molekularni testovi. Vezane su uz ezofagogastroduodenoskopiju s uzimanjem uzoraka želuca sluznice za patohistološku analizu. (Katičić i sur., 2014) (Tablica 2).

Tablica 2. Postupci dijagnoze infekcije *H.pylori* (preuzeto i prilagođeno s Katičić i sur., 2014.)

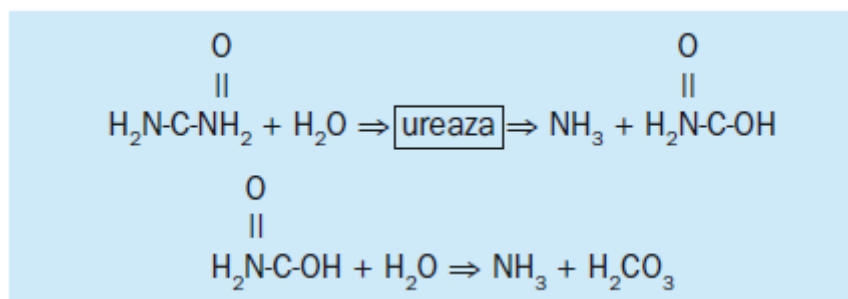
<b>Neinvazivni postupci</b>	<b>Invazivni postupci</b>
Urea izdisajni test	Histološka analiza
Test antigena <i>H.pylori</i> u stolici	Brzi test ureaze
Serološki testovi	Mikrobiološka analiza
	Molekularni testovi
	Endoskopija

### 1.5.1.1. NEINVAZIVNA DIJAGNOSTIKA HELICOBACTER PYLORI

Neinvazivnim testovima dobivamo podatke o postojanju infekcije. Njima ne možemo ispitati endoskopski i histološkom nalaz i rezistenciju na antibiotike. U rutinskoj praksi rabe se svi navedeni neinvazivni testovi od kojih su najčešći urea izdisajni test i test antigena u stolici. (Katičić i sur., 2014)

#### UREA IZDISAJNI TEST

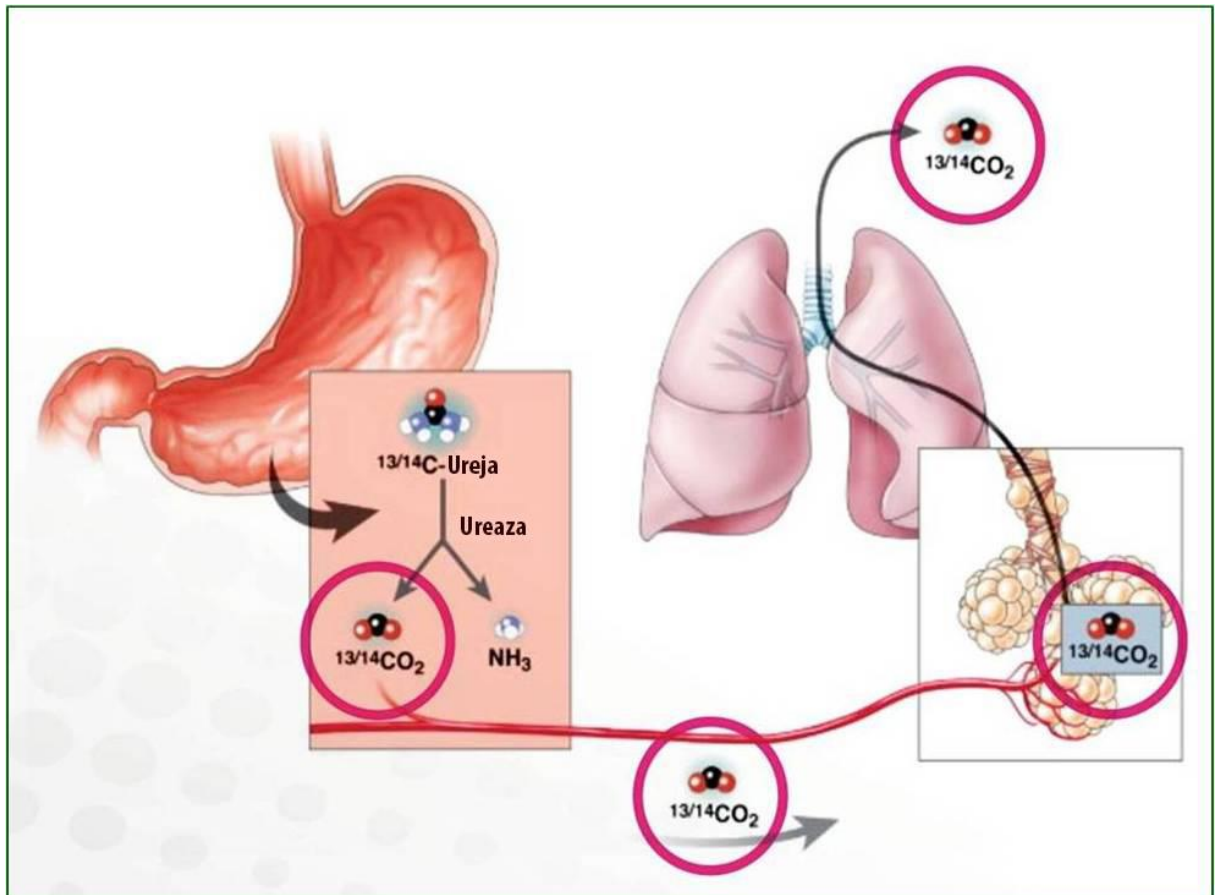
*Helicobacter pylori* je bakterija koja proizvodi izrazito velike količine enzima ureaze. Ureaza je smještena u citoplazmi i na površini bakterijske stanice (Katičić i sur., 2002.). Ureaza koja se nalazi u citoplazmi stanice opskrbljuje bakterijsku stanicu spojevima amonijaka i dušika koji su potrebi za sintezu aminokiselina. Ureaza koja se nalazi na površini stanice ima funkciju neutralizacije želučane kiseline. Ona hidrolizira pretvorbu ureje u amonijak i karbamat. Karbamat dalje hidrolizira spontano do amonijaka i karboksilne kiseline. Amonijak u reakciji s vodom stvara amonijev hidroksid koji uzrokuje brzi porast pH vrijednosti (Slika 7). Na taj način dolazi do alkalizacije mikrokoliša bakterije što je izrazito povoljno za nju i omogućuje perzistiranje infekcije. (Katičić i sur., 2002.).



Slika 7: Prikaz mehanizma djelovanja ureze (preuzeto s Katičić i sur., 2002.)

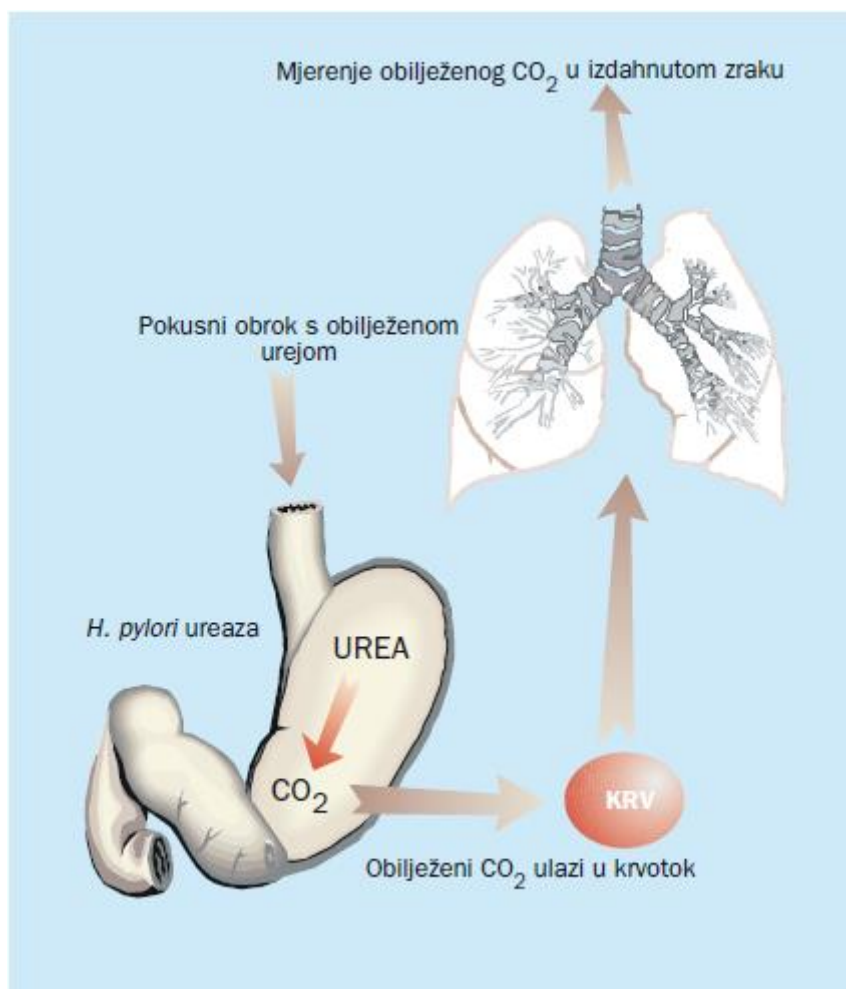
Pomoću urea izdisajnog tesat procjenjujemo aktivnost enzima ureaze koju proizvodi živa bakterija i na taj način utvrđujemo prisutnost žive i funkcionalne bakterije na želučanoj sluznici. Bakterija će pomoću ureaze hidrolizirati ureu na amonijak i ugljični dioksid neovisno radi li se o endogenoj urei, koja je produkt metabolizma, ili egzogenoj urei, koja je unesena hranom. Amonijak se izlučuje pomoću mokraće, a ugljični dioksid preko želučane sluznice dolazi u krvotok odakle dolazi u pluća i ulazi u sastav izdahnutog zraka (Katičić i sur., 2002.) (Slika 8).





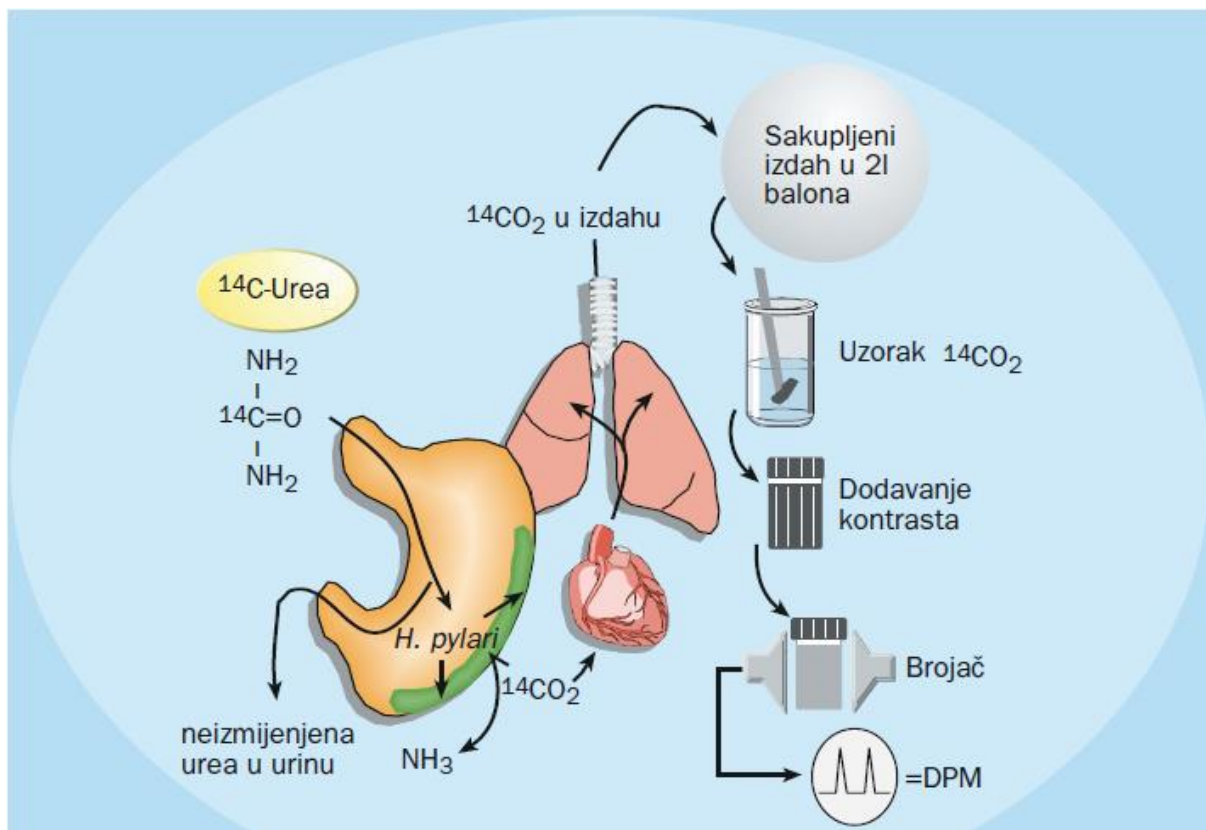
Slika 8: Princip urea izdisajnog testa (preuzeto i prilagođeno s [www.reflux.com](http://www.reflux.com))

Urea izdisajni test baziran na  $^{13}\text{C}$  urei (Slika 9) najbolji je neinvazivni test za otkrivanje infekcije i praćenje uspjeha terapije zbog svoje pouzdanost i jednostavnosti. Ovdje se rabi urea označena  $^{13}\text{C}$ -izotopom. Radi se o prirodnom i ne radioaktivnom izotopu koji se nalazi u 1,11% izdahnutoga zraka. Određuje se omjer  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  u izdahnutome zraku prije i poslije davanja obilježene uree i zbog toga nije potrebno odrediti volumen izdahnutog plina. Rezultati se iskazuju kao razlika omjera  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ . Uzorci se mogu analizirati spektrometrijom mase (IRMS – *engl. Isotope Ratio Mass Spectrometry*), infracrvenim spektroskopom (NDIRS - *engl. Non-Dispersive Infrared Spectroscopy*) i laserskim mjeračem (LARA - *engl. Laser Assisted Ratio Analyzer*) (Katičić i sur., 2002.).



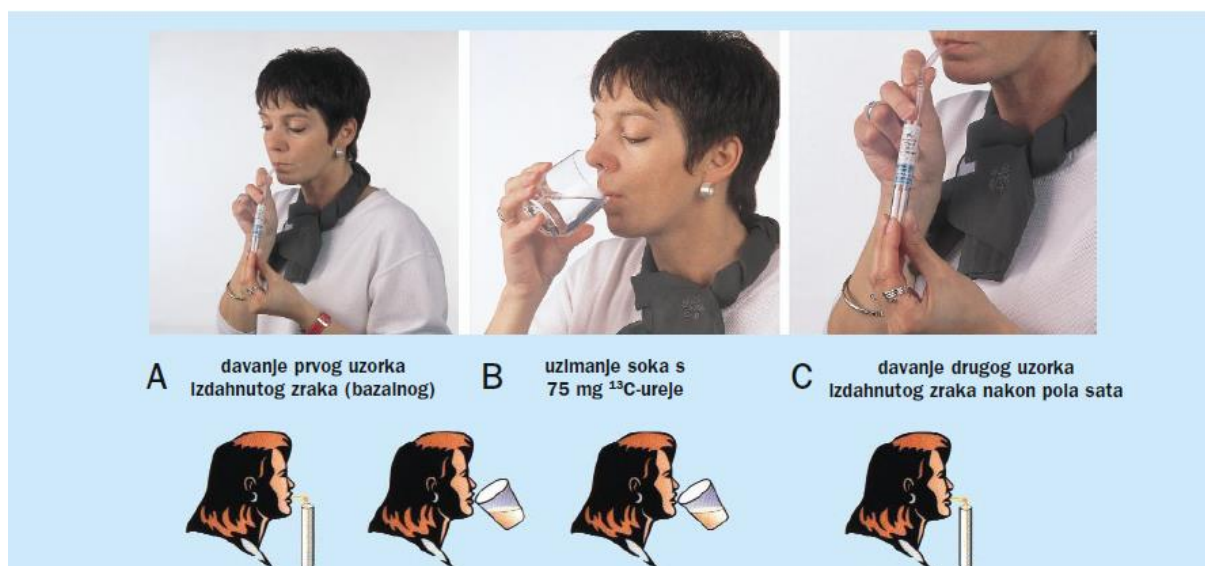
Slika 9: Princip <sup>13</sup>C urea izdisajnog testa (preuzeto s Katičić i sur., 2002.)

Urea izdisajni test baziran na <sup>14</sup>C ureii (Slika 10) podjednako je pouzdan, ali zbog niske razine radioaktivnosti ne preporučuje se u trudnica i male djece. Osjetljivost testa je 88-95%, specifičnost 95-100%, a pouzdanost 95%. Ovdje se primjenjuje radioaktivni izotop <sup>14</sup>C kojim je obilježena urea. Izotop zrači beta zrake, a izdahnuti zrak se analizira putem beta-brojača. Rezultati se iskazuju kao udio (%) <sup>14</sup>C u odnosu na upotrijebljenu dozu u urei i zbog toga i zbog individualnih razlika endogeno stvorenog <sup>12</sup>CO<sub>2</sub>, koji se natječe sa stvorenim <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>. Ovdje je važno definirati volumen izdahnutog zraka koji se skuplja kao uzorak. Nedostatak testa je primjena radioaktivnih izotopa koji zahtjeva posebnu pozornost pri rukovanju i dodatne dozvole. (Katičić i sur., 2002.).



Slika 10: Princip  $^{14}\text{C}$  urea izdisajnog testa (preuzeto s Katičić i sur., 2002.)

Metoda izvođenja urea izdisajnog testa je jednostavna bez obzira na to koji se izotop rabi. Ne preporuča se uzimanje hrane barem 4 sata prije izvođenja testa zbog toga što hrana utječe na ekskreciju izotopa i djelotvornost testa. Danas je dokazano da u rutinskom kliničkom radu, uz održavanje osjetljivosti i specifičnosti testa iznad 95%, dovoljno uzeti dva uzorka, jedan prije, a drugi poslije ingestije označene uree. Pacijent prvo daje prvi uzorak izdahnutog zraka. Nakon toga popije malu količinu uree (najčešće od 75-100 mg) označene izotopom ( $^{13}\text{C}$  ili  $^{14}\text{C}$ ) otopljenje u voćnom soku (limun ili naranča). Za odrasle je dovoljna doza od 75 mg, a za djecu 50 ili 40 mg. Nakon toga se pričekava 30 min i pacijent daje drugi uzorak zraka. Nakon toga se može pristupiti testiranju (Slika 11). Označena urea se razgrađuje i daje  $^{13}\text{CO}_2$  ili  $^{14}\text{CO}_2$  koji su prisutni u izdahnutom zraku i moguće ih je kvalitativno i kvantitativno mjeriti (Katičić i sur., 2002.).



Slika 11: Način izvođenja <sup>13</sup>C urea izdisajnog testa (preuzeto s Katičić i sur., 2002.)

Njihova osjetljivost i specifičnost u većini slučajeva je veća od ostalih neinvazivnih testova. Lažno negativni rezultati primijećeni su kod bolesnika liječenih inhibitorima protonske pumpe, antibioticima i bizmutom. Kako bi se izbjegao utjecaj lijekova pacijent mora biti bez terapije inhibitorima protonske pumpe 2 tjedna, a antibioticima barem 4 tjedna prije testiranja. (Katičić i sur., 2014). Usprkos njihovoj osjetljivosti i specifičnosti urea izdisajni testovi su često nedostupni, može doći do nepotrebnog testiranja bolesnika i test nije na pozitivnoj listi pretraga i pacijenti djelomice ili u cijelosti pregled moraju platiti sami (Katičić i sur., 2002.).

### TEST ANTIGENA *H.PYLORI* U STOLICI

Kod inficiranih osoba dokazana je prisutnost bakterijskih antigena u stolici na čemu se temelje testovi antigena u stolici. Dostupna su dva testa: laboratorijski ELISA test i brzi test temeljen na imunokromatografskoj tehnici. U metaanalizi studija pokazano je da laboratorijski testovi temeljeni na monoklonskim (Mab) protutijelima imaju visoku razinu pouzdanosti za razliku od brzih testova s niskom razinom pouzdanosti u primarnoj dijagnostici i praćenju uspjeha liječenja. Zbog toga se u ovom slučaju primjenjuje ELISA test s Mab protutijelom. Osjetljivost testa je 94%, a specifičnost 92%. Test antigena u stolici je manje pouzdan od urea izdisajnog testa, ali je pouzdan u primarnoj dijagnostici i praćenju uspjeha terapije. Primjena inhibitora protonske pumpe utječe na rezultate testa. Preporučuje se primjena testa barem 2 tjedna nakon prekida terapije inhibitora protonske pumpe (Katičić i sur., 2014)

## SEROLOŠKI TESTOVI

Serologija je jedini test koji nije pod utjecajem lokalnog nalaza želučane sluznice povezanog s niskim brojem bakterija i zbog toga lažnim negativnim nalazima drugih testova. Pri serološkoj dijagnostici potrebno je rabiti samo validirane IgG kvantitativne testove. U rutinskim testovima se ne preporučuje zbog dugotrajno pozitivnog nalaza čak i nakon uspješne eradikacije. Pad broja bakterija povezan je s primjenom antibiotika, antisekretornih lijekova, krvarećim ulkusima i drugim. U ovom slučaju radi se o kroničnoj infekciji i potrebno je rabiti metode bazirane na detekciji IgG s prednosti ELISA-e. Dostupno je više testova čija je osjetljivost viša od 90%, a specifičnost 76 – 96%. (Katičić i sur., 2014.)

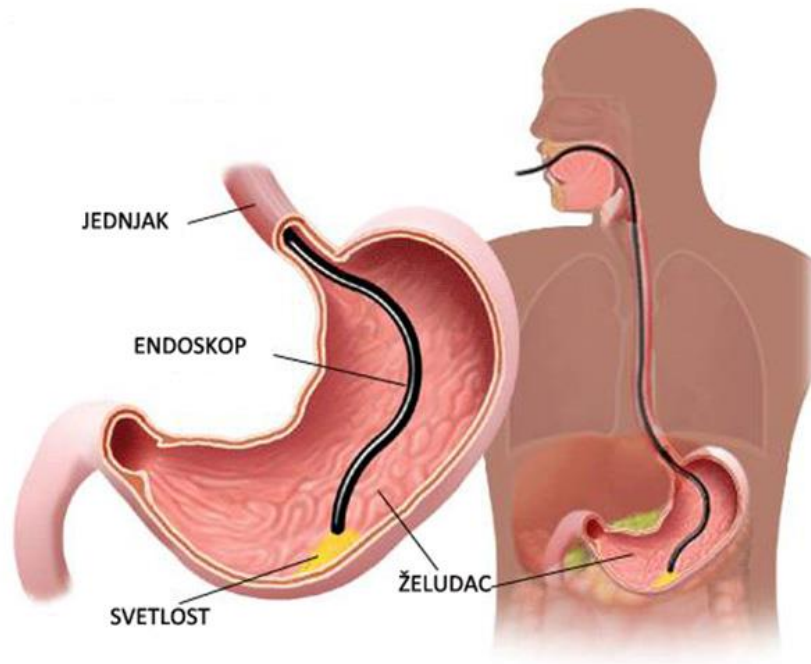
## PRISUTNOST KRVARENJA

Prisutnost krvarenja značajno smanjuje pouzdanost nekih testova. Radi se o invazivnim testovima, testovima antigena u stolici i drugih. Urea izdisajni test je pod najmanjih utjecajem pa se savjetuje njegova primjena s osjetljivošću od 93% i specifičnosti od 92%. Ako test primjenjujemo neposredno nakon krvarenja i negativan je preporučuje se test ponoviti četiri do osam tjedana nakon završetka epizode krvarenja. (Katičić i sur., 2014)

### 1.5.1.2. INVAZIVNA DIJAGNOSTIKA INFEKCIJE *HELICOBACTER PYLORI*

Osnova ovih testova je endoskopski pregled s ciljem uzimanja biopsijskih uzoraka (Slika 12). Možemo vršiti izravnu dijagnostiku postojanja (histologija, kultura) i neizravnu dijagnostiku postojanja (brzi test ureaze). Endoskopskim se pregledom ne može razlikovati pozitivan od negativnog nalaza bakterije na sluznici bez dodatnih pregleda. Standardni dijagnostički postupak je testiranje jednog ili dvaju biopsijskih uzoraka (jednom iz antruma, drugi iz korpusa) brzim testom ureaze, uzimanje jednog do dva uzoraka za histološki test i po potrebi još po jednog uzorka korpusa ili antruma za mikrobiološki pregled. Za potpunu analizu nužna je histološka analiza 5 uzoraka i to dvaju iz korpusa, dvaju iz antruma i jednog iz angularnog područja. Rezultati ovise od mjestu uzimanja uzoraka. *Helicobacter pylori* i njezino naseljavanje dovodi do kronične aktivne upale. U antrumu ju prati povišena želučana sekrecija, a ako se proširila i na korpus aciditet može biti normalna ili čak snižen. Terapija inhibitorima protonske pumpe utječe na naseljenost bakterija u želucu i može dovesti do lažno

negativnih rezultata, ako uzimamo biopsiju samo antralne sluznice jer dolazi do redistribucije prema želučanom fundusu. (Katičić i sur., 2014)



Slika 12. Endoskopija gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (preuzeto s [www.reflux.centar.com](http://www.reflux.centar.com))

## HISTOLOŠKA IDENTIFIKACIJA

Biopsijski uzorci sluznice uzeti kod endoskopije s antruma i/ili korpusa boje se hematoksilinom i eozinom. To je osnovna metoda da utvrđivanje stanja želučane sluznice, težine gastritisa, prisutnosti premalignih i malignih promjena. Prema preporukama hjustonske radne grupe za bolji prikaz bakterije preporučuje se upotreba posebnih bojenja (postupak prema Giemsi, Gimenezu, Warthin-Starryu i imunohistokemijskom bojenje Mab). (Katičić i sur., 2014)

## BRZI TEST UREAZE

Ovim testom dokazujemo prisutnost enzima ureaze kojeg u velikim količinama proizvodi bakterija. Biopat se uranja u podlogu koja sadržava ureu i indikator pH. Ureza cijepa ureu na amonijak i ugljik dioksid što dovodi do promjene pH indikatora i promjene boje. Rezultata je brz, a osjetljivost testa raste s 1 na 6 sati s 71 na 96%. (Katičić i sur., 2014)

## **KULTURA *H.PYLORI***

Kultura se primjenjuje za određivanje osjetljivost na različite antibiotike i za identifikaciju fenotipova i genotipova bakterije. Za kulturu se rabe uzorci želučane sluznice iz antruma i korpusa. One su vrlo senzitivne, a osjetljivost iznosi oko 95%. Tako se javlja i pojava križne rezistencije na antibiotike unutar jedne grupe npr. ako se javlja rezistencija na klaritromicin javlja se i na sve antibiotike iz grupe makrolida. (Katičić i sur., 2014)

## **MOLEKULARNE METODE**

Molekularne metode se temelje na poznavanju slijeda aminokisline na razini DNA. Primjenjuju se za dijagnostiku, epidemiološka istraživanja, određivanju rezistenciju na antibiotike i tipizaciji sojeva. *Helicobacter pylori* pripada skupini bakterija koja je jako genski raznolika pa serološka tipizacija predstavlja veliki izazov. U dijagnostičke svrhe se primjenjuju postupci temeljeni na principima lančane reakcije polimerazom (PCR – *polymerase chain reaction*). Ti se postupci rabe za otkrivanje DNS bakterije u različitim uzorcima materijala bolesnika (uzorak sline, želučane sluznice, stolice). (Katičić i sur., 2014)

## **2.OBRAZLOŽENJE TEME**



Gastritis je bolest modernoga doba. Naše razumijevanje nastanka gastritisa se od otkrića bakterije *Helicobacter pylori* tijekom 1980-tih godina do danas uvelike mijenjalo. Bolesti probavnog sustava i bolesti želuca predstavljaju veliki javno zdravstveni problem i imaju veliko epidemiološko značenje. Oni zauzimaju četvrto mjesto među najčešćim uzrocima smrti. Ne samo da povećavaju mortalitet i morbiditet, već povećavaju ukupne troškove liječenja jer je zbog učestalih komplikacija potrebna hospitalizacija. Mnogi su faktori koji utječu na nastanak gastritisa od infekcije *Helicobacter pylori*, kao najčešća kronična infekcija u ljudi, primjena NSAID, psihološki stres, pušenje, prehrana i životni stil. Potrebna je zbog toga pravovremena i odgovarajuća prevencija i rano otkrivanje bolesti kako bi se pružila adekvatna zdravstvena zaštita. Potrebno je educirati pacijente i upoznati ih s prednostima zdrave prehrane, pridržavanja terapijskih uputa, minimalizacije stresa i promjenama životnoga stila. Uz inhibitore protonske pumpe imamo visoko efektivne lijekove na raspolaganju koji međutim nisu savršeni i nose svoje rizike. Gastritis iako predstavlja zdravstveni problem, smanjuje kvalitetu života pacijenta i ograničava ih u svakodnevnom životu, nije nerješiv.

Nove i sofisticiranije metode dijagnostike i terapije iako ne bez mane pružaju nam nadu i daju poticaj za daljnje istraživanje, a prije svega razumijevanje bolesti.

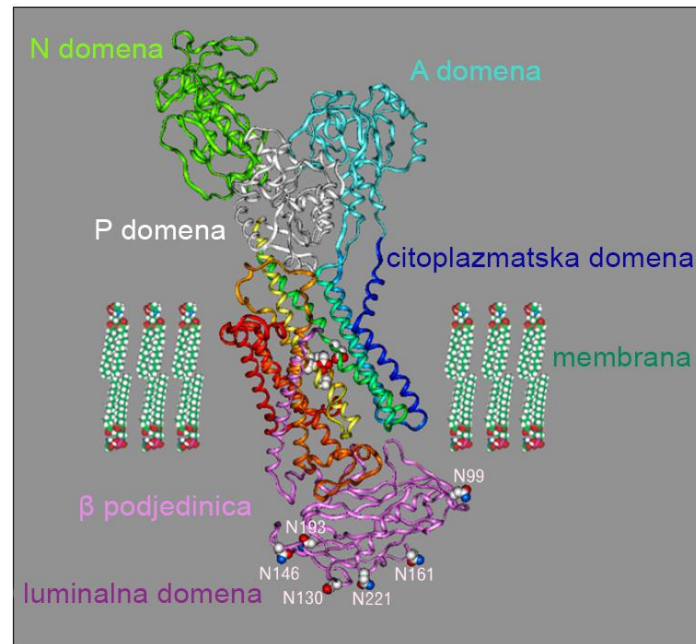
### **3.MATERIJALI I METODE**

Za izradu ovog diplomskog rada korištena je i proučavana znanstvena i stručna literatura iz područja farmakologije, farmacije, medicine i patofiziologije. Korišteni su znanstveni radovi i informacije objavljeni u bazama i na stranicama kao PubMed, Medscape, Sciencedirect, Hrčak, Baza lijekova HALMED. Korištena je knjižica priručnika za Gastritis, Želučani i ulkus dvanaesnika od strane Robert Koch instituta (Gesundheitberichterstattung des Bundes) te različite kliničke smjernice kao što su smjernice Američke asocijacije farmaceuta, Hrvatske smjernice za dijagnostiku i terapiju infekcije *H.pylori*. Korištena je knjižica/pamflet/letak o Prehrani za ulkusne bolesti, Pliva koja je dostupna u Domu zdravlja, Samobor. Pretraga je vršena prema ključnim riječima: *probavni sustav, primarna prevencija, sekundarna prevencija, gastritis, histološki kriterij, H.pylori, ureini izdisajni test, brzi ureazni test, dijagnostika, infekcija Helicobacterom pylori, dijetoterapija gastritisa.*

## **4.REZULTATI I DISKUSIJA**

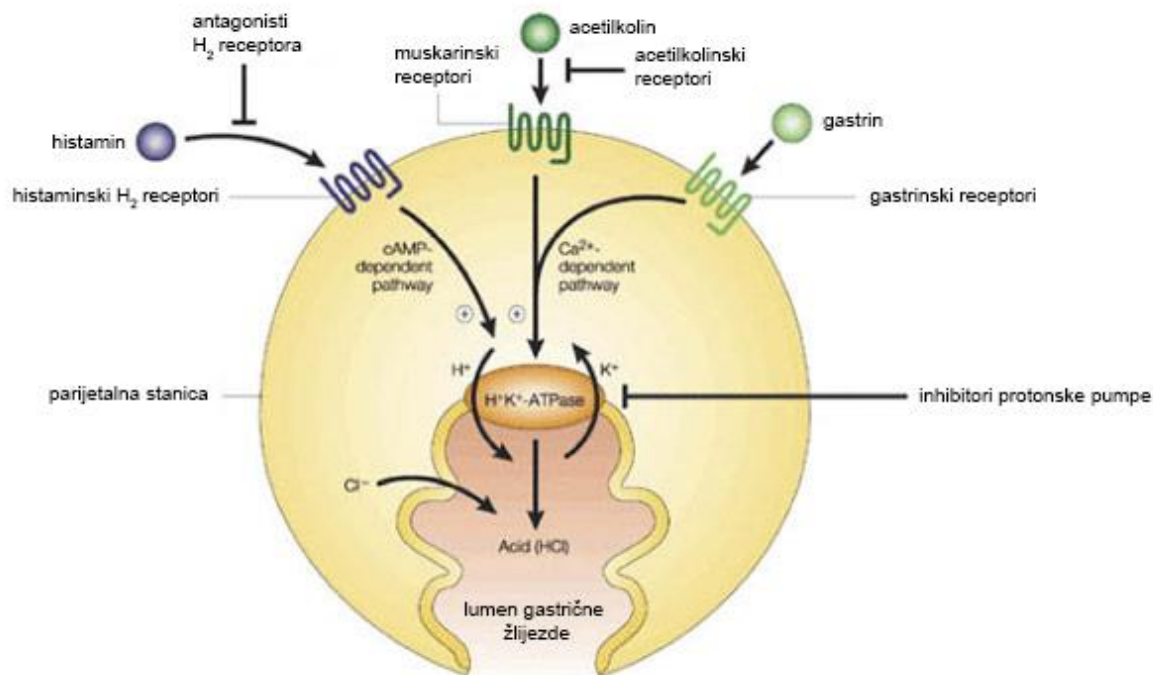
## 4.1. INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

Inhibitori protonske pumpe (IPP) su lijekovi koji pripadaju skupini lijekova koji smanjuju lučenje želučane kiseline. Njihov se učinak ostvaruje blokiranjem protonske pumpe, smještene na apikalnoj membrani parijetalnih stanica, koja je zadužena za lučenje želučane kiseline (Mikolašević i sur., 2016.). Protonska pumpa je H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ATPaza koja je beta-heterodimerni enzim. Sastoji se od alfa podjedinice molekulske mase 100 kDa, koja ima katalitičku ulogu, i beta podjedinice molekulske mase 35 kDa (Shin i sur., 2013). Alfa podjedinica ima 3 domene, a to su: N domena (vezanje ATP-a), P domena (fosforilacija) i A domena (aktivacija) s citoplazmatske strane. Beta podjedinica ima kratku citoplazmatsku regiju, jedan transmembranski dio i jako glikoziliranu ekstracelularnu regiju (Shin i sur., 2013). (Slika 13)



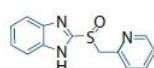
Slika 13. Prikaz strukture protonske pumpe (preuzeto i prilagođeno s Shin i sur., 2013)

Ovaj učinak na zadnji korak stvaranja želučane kiseline ovisi o dozi i omogućuje visoko učinkovitu inhibiciju bazalne i stimulirane sekrecije želučane kiseline, neovisno o podražaju ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)) (Slika 14). Inhibitori protonske pumpe prvi puta su se pojavili na tržištu 1988. godine kao skupina lijekova za. Prvi od njih koji se pojavio u kliničkoj praksi bio je omeprazol.

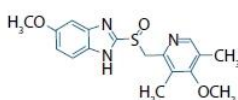


Slika 14. Prikaz parijetalne stanice i mehanizam djelovanja IPP (preuzeto i prilagođeno s [www.map.org.rs](http://www.map.org.rs))

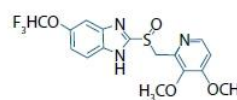
Danas su za kliničku primjenu dostupni sljedeći IPP: omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, dekslansoprazol i rabeprazol (Kaztung i sur., 2012.). Svi imaju sličnu strukturu koja se sastoji od benzimidazolskog i piridinskog prstena ([www.medcape.com](http://www.medcape.com)) (Slika 15)



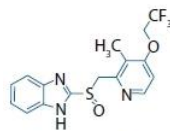
Timoprazol



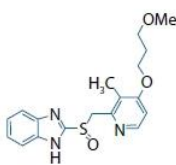
Omeprazol



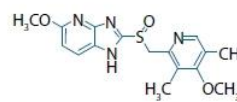
Pantoprazol



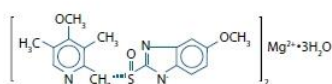
Lansoprazol



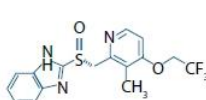
Rabeprazol



Tenatoprazol



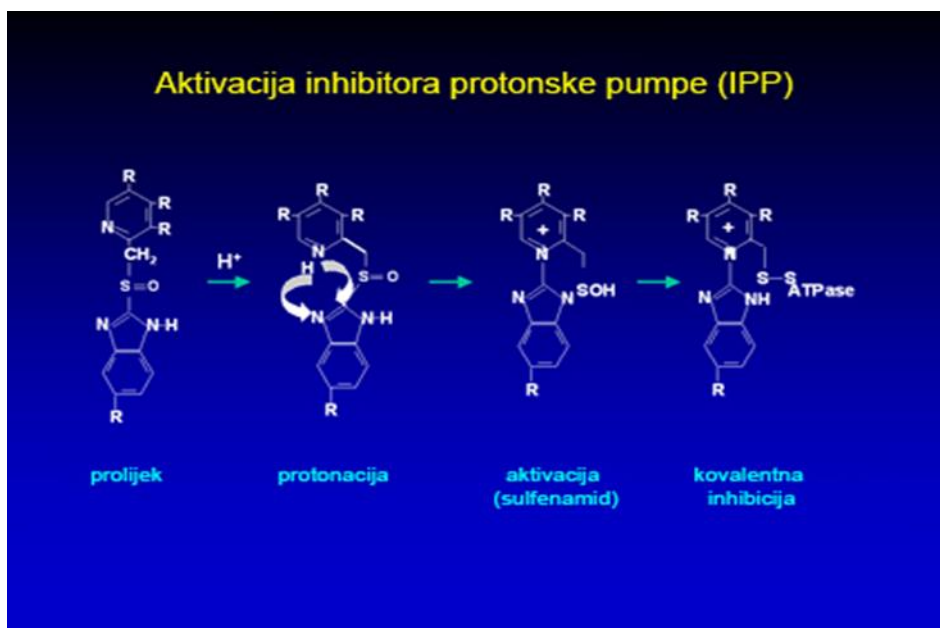
Esomeprazol



Dexlansoprazol

Slika 15. Prikaz strukture inhibitora protonске pumpe (preuzeto i prilagođeno s [www.medcape.com](http://www.medcape.com))

Primjenjuju se kao inaktivni lijekovi pro-lijekovi (Katzung i sur., 2012.). Svi su oni slabe baze koji se akumuliraju u kiselom okolišu sekretornih kanalića gdje prelaze u tiofilne intermedijere (ciklični sulfenamid) koji se vežu na cistein sulfhidrilne skupine na luminalnoj strani protonske pumpe stvarajući kovalentne disulfidne veze (www.medcape.com). Zbog kovalentne prirode veza inhibicija traje duže (Shin i sur., 2013) (Slika 16).



Slika 16. Prikaz aktivacije inhibitora protonske pumpe (preuzeto i prilagođeno s www.medcape.com)

Osjetljivi su na kiselinu pa dolaze u acidorezistentnim oblicima kako se ne bi aktivirali prije svoje apsorpcije iz tankog crijeva u sistemska cirkulaciju i redistribucije u kanaliće protonske pumpe. Stupanj inhibicije određen je količinom nakupljanja inhibitora protonske pumpe u kanalićima i njihovoj pretvorbi u aktivni sulfendamid. Ti koraci ovise o pKa svakog inhibitora. Tako je onaj inhibitor koji ima najveći pKa prvi aktiviran. To će u našem slučaju biti rabeprazol čiji je pKa iznosi oko 5 (4.53). Drugi koji imaju niži pKa sporije se aktiviraju. Kada su aktivirani oni se vežu za cistein 813, neki i za cistein 822 ili na druge anionske ostatke kao glutamin 820 (www.medcape.com). Cistein 813 predstavlja glavno mjesto vezanja (Shin i sur., 2013.). Preporučuje ih se uzimati prije unosa hrane jer tada najveći broj protonskih pumi luči kiselinu (www.medcape.com) (Tablica 3).

Tablica 3. Farmakokinetička svojstva inhibitora protonске pumpe (preuzeto i prilagođeno s Katzun i sur., 2012.)

<b>Lijek</b>	<b>pKa</b>	<b>Bioraspoloživost (%)</b>	<b>t ½ (h)</b>	<b>t max (h)</b>	<b>Preporučena doza kod peptičkog ulkusa</b>
<b>Omeprazol</b>	4	40-65	0,5-1	1-3	20-40
<b>Esomeprazol</b>	4	>80	1,5	1,6	20-40
<b>Lanzoprazol</b>	4	>80	1-2	1,7	30
<b>Dekslanzoprazol</b>	4	nema dostupnih podataka	1-2	5	30-60
<b>Pantoprazol</b>	3.9	77	1-1,9	2,5-4	40
<b>Rabeprazol</b>	5	52	1-2	3,1	20

## OMEPRAZOL

Omeprazol je racemična smjesa dva enantiomera koji smanjuje sekreciju želučane kiseline putem visoko specifičnog mehanizma djelovanja. Vrlo brzo djeluje i uspostavlja kontrolu putem reverzibilne inhibicije sekrecije želučane kiseline. Omeprazol je slaba baza koja se koncentrira i pretvara u aktivni oblik u kiselom okruženju intracelularnih kanalića parijetalnih stanica. Indiciran je za eradikaciju infekcije *H.pylori*, za liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa i za profilaksu ulkusa želuca i duodenuma zbog primjene NSAID. Može se primjenjivati kod djece mlađe od 12 godine (www.halmed.hr). Uzima se 20 ili 40 mg omeprazola 2-3 puta dnevno kroz 7 dana (www.halmed.hr). Preporuča se uzeti ujutro po mogućnosti bez hrane i progutati cijele kapsule s pola čaše vode. Ne smije ih se žvakati niti drobiti (www.halmed.hr). Omeprazol se smije upotrebljavati u trudnoći. Rezultati triju prospektivnih epidemioloških studija su pokazali da nije bilo štetnih učinaka omeprazola na trudnoću niti na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Omeprazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali vjerojatno nema utjecaja na novorođenčete u terapijskim dozama (www.halmed.hr). Može doći do omaglice i poremećaja vida, pa u tom slučaju treba upozoriti pacijenta da ne vozi (www.halmed.hr).

Apsorpcija omeprazola je brza i događa se u tankome crijevu, s postizanjem vršne koncentracije u plazmi 1-2 sata nakon primjene. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na bioraspoloživost. Bioraspoloživost omeprazola iz jedne oralne doze iznosi približno 40%.



Nakon ponovljene primjene jednom dnevno, bioraspoloživost se povećava na 60%. Pravidni volumen distribucije u zdravih pojedinaca je približno 0,3 l/kg tjelesne težine, a postotak vezanja omeprazola na proteine plazme je 97% ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Glavni dio metabolizma omeprazola je ovisan o polimorfno izraženom CYP2C19, odgovornom za stvaranje hidroksiomeprazola, koji je glavni metabolit u plazmi. Ostali dio je ovisan o CYP3A4 enzimu koji stvara omeprazol sulfona. Zbog visokog afiniteta omeprazola za CYP2C19, postoji mogućnost za kompetitivnu inhibiciju i metaboličke interakcije s drugim supstratima za CYP2C9, ali zbog malog afiniteta za CYP3A4 nema potencijala za inhibiciju metabolizma supstrata za CYP3A4. Omeprazol nema inhibicijski učinak na glavne CYP enzime. Poluvrijeme eliminacije omeprazola u plazmi je kraće od jednog sata nakon jednokratnog i ponavljano oralnog doziranja jednom dnevno. U potpunosti se izlučuje iz plazme između doza i nema sklonost nakupljanju tijekom primjene jednom dnevno. Gotovo 80% oralne doze omeprazola se izlučuje u obliku metabolita u urinu, a ostatak stolicom (sekrecija putem žuči) ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

## **PANTOPRAZOL**

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol. On prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uvjetima u parijetalnim stanicama gdje inhibira protonsku pumpu. Inhibicija je ovisna o dozi i obuhvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. Pantoprazol smanjuje kiselost želuca, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se razina gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Pantoprazol se primjenjuje u dozi 40 mg dva puta dnevno kroz 7 dana. ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Preporučuje se pantoprazol uzeti 1 sat prije obroka. Progutati cijelu kapsulu s čašom vode. Ne lomiti niti žvakati ih ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Ne smije se primjenjivati u djece mlađe od 12 godina. Lijek se ne smije koristiti u trudnoći osim ako to nije neophodno. Nema dostatnih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su postojanje reproduktivne toksičnosti. Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Kod dojenja mora se uzeti u obzir korist za dijete i korist za majku. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Zabilježeno je izlučivanje u majčino mlijeko i kod ljudi ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Od nuspojava, može se javiti omaglica i poremećaja vida. U takvim slučajevima bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Pantoprazol se brzo apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon pojedinačne oralne doze od 40 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od 2-3 µg/ml postiže

se nakon 2,5 sata nakon primjene i ostaje stalna nakon uzastopnog uzimanja. Apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 77%. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na bioraspoloživost, povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije. Vežanje za proteine seruma iznosi oko 98%. Volumen raspodjele je oko 0,15 l/kg. Gotovo isključivo se metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Drugi metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4. Poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog vežanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim stanicama poluvrijeme eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline). Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

## **LANZOPRAZOL**

Lanzoprazol je racemat dva aktivna enantiomera koji se biotransformiraju u aktivni oblik u kiselj okolini parijetalnih stanica. Lanzoprazol je inhibitor želučane protonske pumpe. Inhibira finalnu fazu nastanka želučane kiseline. Inhibicija je ovisna o dozi i reverzibilna, a učinak se odnosi na bazalnu i na stimuliranu sekreciju želučane kiseline. Lanzoprazol je koncentriran u parijetalnim stanicama, te postaje djelotvoran u njihovoj kiselj okolini, zbog čega reagira sa sulfidrilnom skupinom H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaze uzrokujući blokadu aktivnosti enzima ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Lanoprazol se primjenjuje u dozi od 30 mg dva puta na dan kroz 7 dana ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Primjenjuje se 30 min prije jela. Kapsula se mora progutati cijela s nešto tekućine ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Njegova primjena u djece se ne preporučuje, kao ni primjena u trudnoći. Nema kliničkih podataka o mogućem štetnom djelovanju lanzoprazola u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama ne ukazuju na posredne ili neposredne štetne učinke s obzirom na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj. Kod dojenja moramo uzeti u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit terapije za majku. Nije poznato da li se lanzoprazol izlučuje u majčino mlijeko. Prisustvo lanzoprazola u mlijeku utvrđeno je pretkliničkim ispitivanjima ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Prilikom korištenja ovog lijeka može se javiti omaglica, poremećaj vida i vrtoglavica. Visoka bioraspoloživost lanzoprazola (80-90%) postiže se samo jednom dozom. Najviša se koncentracija u plazmi postiže 1,5 to 2 sata nakon primjene. Hrana usporava brzinu apsorpcije lanzoprazola i smanjuje bioraspoloživost za oko 50%. Vežanje za bjelančevine plazme iznosi oko 97%. U velikoj mjeri razgrađuje se u jetri

dok se metaboliti izlučuju putem bubrega i žuči. Biotransformaciju uglavnom katalizira enzim CYP2C19. Enzim CYP3A4 također doprinosi njegovom metabolizmu. Poluvijek eliminacije iz plazme u zdravih osoba je 1 do 2 sata nakon pojedinačne ili višestrukih doza. Nema dokaza o nakupljanju nakon primjene višestrukih doza u zdravih osoba. Sulfon, sulfid i 5-hidroksil derivati lanzoprazola utvrđeni su u plazmi. Ti metaboliti imaju vrlo slabo ili nikakvo antisekretorno djelovanje. Ispitivanje s <sup>14</sup>C označenim lanzoprazolom pokazalo je da se približno jedna trećina primijenjenog zračenja izlučuje mokraćom, a dvije trećine stolicom (www.halmed.hr).

#### 4.1.2. USPOREDBA FARMAKOKINETIČKA SVOJSTVA IPP

Što se tiče apsorpcije maksimalna koncentracija se postiže kod omeprazola nakon 1-2 sata, kod pantoprazola nakon 2,5 sata, a kod lanzoprazola nakon 1,5-2 sata. Bioraspoloživost omeprazola je 40%, a višestrukim uzimanje može se povećati na 60%. Bioraspoloživost pantoprazola je 77%, a bioraspoloživost lanzoprazola je 80-90% i postiže se samo jednom dozom. Hrana kod omeprazola ne utječe na bioraspoloživost, kod pantoprazola utječe, a kod lanzoprazola jako utječe. Hrana usporava brzinu apsorpcije lanzoprazola i smanjuje bioraspoloživost za 50%. Svi se jako vežu na proteine plazme i to pantoprazol 98%, a omeprazol i lanzoprazol 97%. Sva tri je metaboliziraju pomoću enzima CYP2C19 i CYP3A4. Vrijeme polueliminacije za omeprazol je duže od 1 h, za pantoprazol iznosi 1 sat, a za lanzoprazol je 1-2 sata. Većina lijeka i metabolita se izlučuju preko urina što je slučaj kod omeprazola i pantoprazola, dok se većina kod lanzoprazola izlučuje putem žuči (www.halmed.hr). Djelovanje pantoprazola je duže od ostalih zbog toga što je se on veže dodatno na cistein 822 na luminalnoj strani protonske pumpe (www.medcape.com)

Tablica 4. Farmakokinetička svojstva omeprazola, pantoprazola i lanzoprazola (preuzeto i prilagođeno s Shin i sur., 2013.)

	<b>t max (h)</b>	<b>Cmax (<math>\mu</math>mol/L)</b>	<b>AUC (<math>\mu</math>molh/L)</b>	<b>V(ml/min)</b>	<b>t1/2 (h)</b>
<b>Omeprazol 20 mg</b>	1-4	0,23-23,2	0,58-3,47	0,13-0,35	0,5-1,2
<b>Pantoprazol 40 mg</b>	2-4	2,87-8,61	5,22-13,04	0,15	0,8-2
<b>Lanzoprazol 30 mg</b>	1,2-2,1	1,62-3,25	4,6-13,5	0,4	0,9-2,1

#### 4.1.3. NUSPOJAVE I SIGURNOST DUGOTRAJNE UPOTREBE IPP

Inhibitori protonske pumpe su lijekovi koji su se prvi puta pojavili na tržištu 1988. godine i od tada su promijenili način liječenja bolesti u čijoj je pozadini pojačano lučenje želučane kiseline kao što je peptički ulkus, gastrefoagelana refluksna bolest, funkcionalna dispepsija. Također oni imaju važnu ulogu i gastroprotekciji. Na tržištu se danas nalaze omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, esomeprazol i rabeprazol (Mikolašević i sur., 2016.). Zbog navedenih indikacija oni su široko propisivani lijekovi i sve veći broj pacijenata ih uzima u sklopu kronične terapije ili kao nadopunu terapiji. To se odnosi na bolesti kao što su gastroezofagelane refluksne bolesti i funkcionalna dispepsija. Što se tiče gastroprotekcije ona se primjenjuje kod kronične primjene NSAID i kortikosteroida te kronične hemodijalize i niza drugih stanja (Mikolašević i sur., 2016.). Zbog toga je važno istražiti potencijalne dugoročne posljedice i nuspojave njihove primjene. Pod pojmom dugoročna primjena podrazumijevamo razdoblje od najmanje 12 mjeseci. Posljednjih godina sve veća pozornost posvećena je potencijalnim neželjenim učincima koji uključuju: respiratorne infekcije, tubulointersticijalni nefritis, *Clostridium difficile* nefritis, deficit vitamina B<sub>12</sub> i željeza, polipi želuca, osteoporoza, hipomagnezemija i interakcije s drugim lijekovima (Mikolašević i sur., 2016.).

#### HIPOMAGNEZEMIJA

Magnezij je unutarstanični kation važan za različite stanične funkcije kao što je sinteza proteina i enzimske reakcije. U enzimskim reakcijama unutarstanični magnezij djeluje kao koenzim u preko 300 staničnih enzima koji su uključeni u procese stvaranja i pohrane energije. U organizmu odrasle osobe nalazi se otprilike 22 do 26 grama magnezija. Okvirna raspodjela u organizmu je takva da se više od polovine magnezija nalazi u kostima, oko 30% u mišićima, 6-7% u drugim stanicama, a manje od 1% izvan stanica (Mikolašević i sur., 2016.). Homeostaza magnezija ostvaruje se pomoću dva mehanizma. Prvi mehanizam je apsorpcija u probavnome sustavu, a drugi je proces filtracije i reapsorpcije u bubrezima. Magnezij se apsorbira većinom u tankome crijevu i to veće količine pasivnom difuzijom. Dosadašnja istraživanja upućuju da je glavni mehanizam koji dovodi do hipomagnezemije inhibicija apsorpcije magnezija u probavnome sustavu (Mikolašević i sur., 2016.). Smatra se da je pasivni transport magnezija očuvan, ali je poremećen aktivni transport kroz TRPC6/7 kanale. IPP tako smanjuju afinitet navedenih kanala za magnezij u crijevima i tako smanjuju apsorpciju. Kod blokatora H<sub>2</sub> receptora takvo što nije opaženo. Smatra se da je mali deficit magnezija povezan s kardiovaskularnim i ukupnim mortalitetom. Simptomi manjka

magnezija šire se od tetanije, konvulzija, bradikardije pa sve do hipotenzije i smrti. Prva dva slučaja hipomagnezemije povezani s primjenom inhibitora protonske pumpe zabilježeni su 2006. godine. U navedenim slučajevima uz to je zapažen i razvoj hipokalcemije i hipokalijemije uz regresiju simptoma prestankom primjene. Hipomagnezemija je relativno nova posljedica dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe, ali je opažena kao posljedica dugotrajne primjene. Međutim studije koje potvrđuju navedeno vrlo su heterogene i potrebna su daljnja istraživanja. Pri odabiru lijekova i pacijenta potrebno je pravilno procijeniti stvarnu potrebu za navedenim lijekovima. Nadalje prema preporuci Agencije za hranu i lijekove (Food and Drug Administration, FDA) zdravstveni djelatnici bi trebali periodično pratiti vrijednost serumskog magnezija kod pacijenta na dugotrajnoj terapiji pogotovo one koji uzimaju diuretike ili druge lijekove koji mogu dovesti do hipomagnezemije (Mikolašević i sur., 2016.). Rizični čimbenici su starija životna dob, ženski spol, dugotrajna primjena inhibitora protonske pumpe, reducirana bubrežna funkcija i primjena određenih lijekova povezanih s jatrogenom hipomagnezemijom (tiazidski diuretici, aminoglikozidi, digoksin, citostaici, amfotericin B, ciklosporin). Ako smo uočili hipomagnezemiju kod pacijenata može se razmisliti o primjenu antagonista  $H_2$  receptora. I naposljetku kod pacijenata s hipomagnezemijom koji uzimaju inhibitore protonske pumpe možemo provesti jednostavan test prekida primjene inhibitora protonske pumpe i mjerenje serumskih razina magnezija (više od četiri dana) od prekida primjene i tako vidjeti da li je primjena kod određenih pacijenata povezana s nastankom hipomagnezemije (Mikolašević i sur., 2016.).

## **DEFICIT VITAMINA B12**

Vitamin B12 je vitamin topljiv u vodi za čiju je apsorpciju nužna želučana kiselina. Vitamin B12 je u hrani vezan za proteine i pritom želučana kiselina pomaže njihovom odvajanju. To se događa aktivacijom kiselog medija pri čemu pepsin prelazi u pepsinogen i vrši cijepanje veze. Vitamin B12 tako postaje slobodan, može se vezati za unutarnji čimbenik i apsorbirati se u terminalnom ileumu. IPP su upravo lijekovi koji djeluju na smanjenje lučenja želučane kiseline i tako ugrožavaju apsorpciju vitamina B12. Deficit se očituje u neurološkim poremećajima, depresiji, demenciji, neuropatiji, degeneraciji leđne moždine, poremećajima hoda, makrocitnom anemijom. Uočena je povezanost deficita B12 kod starijih pacijenata, onih s atrofičnim gastritisom i gastrinomom, ali nema dokaza da je primjena IPP udružena s tom pojavom u općoj populaciji. Strogo praćenje razine B12 se rutinski ne preporučuje, već samo kod visokorižičnih pacijenta (Mikolašević i sur., 2016.).

## **DEFICIT ŽELJEZA**

Željezo možemo naći u obliku dvovalentnog (fero) i trovalentnog (feri) željeza. Želučana kiselina poboljšava apsorpciju trovalentnog oblika željeza. Posljedično smanjenjem apsorpcije željeza javlja se njegov nedostatak i dolazi do sideropenične anemije. Poznato je da su pacijenti s vagotomijom, resekcijom željeza ili atrofičnim gastritisom imaju znakove sideropenične anemije. Kronična primjena inhibitora protonske pumpe može dovesti do hipokloridije ili akloridije što onda dovodi do manjka željeza. To potvrđuju nekoliko prikaza slučaja i jedna retrospektivna analiza. Međutim nema dovoljno dokaza da dugotrajna primjena inhibitora protonske pumpe uzrokuje sideropeničnu anemiju i zbog toga se rutinsko praćenje statusa željeza kod takvih pacijenata ne preporučuje (Mikolašević i sur., 2016.).

## **DEFICIT I METABOLIZAM KALCIJA**

Kontroverzno je pitanje da li dugotrajna primjena inhibitora protonske pumpe uzrokuje deficit kalcija. Ovdje se povezuje primjena inhibitora protonske pumpe i stanja koja utječu na razvoj i funkcioniranje koštanog sustava tj. na apsorpciju kalcija. Stanja koja dovode do hipokloridije ili akloridije povećavaju rizik razvoja osteoporoze i udruženih fraktura jer izostaje pozitivan učinak želučane kiseline na apsorpciju kalcija (Mikolašević i sur., 2016.). Nastala hipokalcemija dovodi do pojačanog lučenja paratireidnog hormona koji potiče pojačanu resorpciju kostiju. Sljedeće stanje je hipergastrinemija pri čemu gastrin potiče lučenje paratireidnog hormona. Također zbog manjka lučenja želučane kiseline smanjena je apsorpcija vitamina B12 i dolazi do njegovog deficita. Deficit B12 smanjuje aktivnost osteoblasta i formiranje kosti čime se smanjuje gustoća, a povezanost s povišenom razinom homocisteina smanjuje čvrstoća. Veliko istraživanje Yanga i sur. pokazuje povezanost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe i povećanog rizika frakture kuka osobito kod starijih od 50 godina. Učinak je bio proporcionalan dozi i dužini uzimanja lijekova. Međutim glavni patološki mehanizam nije razjašnjen i smatra se da dugotrajna primjena inhibitora protonske pumpe smanjuje apsorpciju kalcija u probavnom sustavu pri čemu nastaje poremećaj metabolizma kalcija uz sekundarni hiperparatireoidizam. To rezultira pojačanom resorpcijom kostiju i osteoporozom. Za ispravne zaključke nedostaju nam kontrolirana, randomizirana i prospektivna istraživanja. FDA je 2011. godine izrazila mišljenje da kratkotrajna primjena ne povećava rizik od osteoporoze, a povećani rizik imaju pacijenti koji uzimaju doze veće od onih u OTC pripravcima i koji su na dugotrajnoj terapiji (Mikolašević i sur., 2016.).

## **POLIPI I KARCINOM ŽELUCA**

Primjena inhibitora protonske pumpe povezana je s hiperplazijom parijentalnih stanica i povećanim rizikom razvoja hiperplastičnih polipa želuca, pri čemu prestanak uzimanja dovodi do njihove regresije. Do sada je prijavljen samo jedan slučaj razvoja karcinoma želuca kod pacijenta s gastrinomom na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe. Međutim hipergastirnemija je fiziološki odgovor na smanjenje lučenja želučane kiseline i čak kod takvih pacijenata razvoj karcinoma je izuzetno rijedak. Prema tome zaključujemo da dugotrajna primjena inhibitora protonske pumpe može biti poveza s hiperplazijom polipa želuca, koji regrediraju nakon prestanka primjene i uglavnom su benigni, a prema dostupnoj literaturi dugoročna primjena inhibitora protonske pumpe ne povećava rizik obolijevanja od karcinoma želuca (Mikolašević i sur., 2016.).

## **INFEKCIJE**

Želučana kiselina predstavlja prirodnu barijeru za obranu od mikroorganizama (bakterija) iz probavnog sustava. Inhibitori protonske pumpe mogu uzrokovati hipokloridiju koja dovodi do respiratornih infekcija i mogu negativno utjecati na neutrofile koji su također važan dio stanične obrane od bakterija. Infekcije koje se osobito povezuju s primjenom IPP su: pneumonije, *Clostridium difficile* kolitis u bolničkim uvjetima i bakterijski gastroenteritisi. Nekoliko opservacijskih studija koja govore o *Clostridium difficile* kolitisu i studije o pneumonijama su heterogena i nema dovoljno dokaza za ovu povezanost. Potrebno je u kliničkoj praksi pažljivo i opravdano vrednovati stvarnu potrebu za primjenom inhibitora protonske pumpe. Osobitu pažnju treba posvetiti kod pacijenata koji imaju povećani rizik obolijevanja od pneumonija (stariji pacijenti s kroničnim plućnim bolestima, pacijenti na terapiji imunosupresivima i pacijenti s rekurentnim pneumonijama) (Mikolašević i sur., 2016.).

### **4.1.4. KORIST I RIZIK PRIMJENE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE**

Inhibitori protonske pumpe su lijekovi koji su u potpunosti promijenili način liječenja bolesti povezanih s povećanim lučenjem želučane kiseline. Često su korišteni i propisivani lijekovi te njihovo učinkovito djelovanje nije sporno. Međutim kao i ostali lijekovi oni imaju određene nuspojave i nose rizike kod dugoročne primjene. Potrebno je osigurati individualan pristup za svakoga pacijenta i pažljivo procijeniti da li je određenom pacijentu uistinu potrebna primjena određenih lijekova u smislu da korist nadmašuje rizik. Potrebno je i pratiti jasne preporuke o

duljini uzimanja inhibitora protonske pumpe za pojedina oboljenja gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Kod gastritisa preporučena je primjena kroz 8 do 12 tjedana. Dodatni problem predstavljaju pacijenti koji vrše neracionalnu primjenu kroz dulji vremenski period ( Mikolašević i sur., 2016.).

## **4.2. TERAPIJA ERADIKACIJE *H.PYLORI***

Eradikacije infekcije *Helicobacter pylori* je važan korak terapije zbog visoke prevalencije infekcije kod bolesnika s dispeptičkim tegobama i ulkusom. Iako je ona vrlo osjetljiva na antibiotike *in vitro*, takvo djelovanje je *in vivo* puno slabije. Ima više različitih čimbenika koji utječu na uspješnost terapije u većem ili manjem omjeru. Neki od njih su: izbor antimikrobnog lijeka, izbor popratnih lijekova, otpornost bakterije i suradljivost pacijenta (Katičić i sur., 2014.)

### **4.2.2. TROJNA TERAPIJA**

Trojna terapija se sastoji od dva antibiotika i protusekrecijskog lijeka. Kao protusekrecijski lijek preporučuje se jedan od triju inhibitora protonske pumpe: omeprazol (2x20 mg), lansoprazol (2x30 mg), pantoprazol (2x40 mg). Od antibiotika daje se prednost makrolidnom antibiotiku klaritromicinu uz koji se kao drugi antibiotik preporučuje amoksisilin ili metronidazol/tinidazol. Predložena trojna terapija postala je preporuka svjetskih postupnika.

Najčešće se preporučuje jedna od triju antibiotskih terapija:

1. Klaritromicin (2x250 mg) i metronidazol (2x400 mg) ili tinidazol (2x500 mg)
2. Klaritromicin (2x500 mg) i amoksisilin (2x1000 mg)
3. Amoksisilin (2x1000 mg) i metronidazol (2x400 mg) ili tinidazol (2x500 mg)

Novije studije međutim pokazuju značajan pad djelotvornosti uobičajene korištene terapije. Kontroliranim studijama utvrđeno je da se može eradicirati tek 70% bolesnika što je puno niže od željenih vrijednosti ( 80-90%). Jedan od glavnih razloga je porast rezistencije *Helicobacter ployri* na klaritromicin. Iako je rezistencija u Europi visoka taj problem može se prevladati povišenjem doze i dužom terapijom ili dodatkom preparata bizmuta. Traže se nove kombinacije postojećih antibiotika i uspoređuju se rezultati s četverostrukom terapijom baziranom na bizmutu i sekvencijskom terapijom. (Katičić i sur., 2014.)



### **4.2.3. ČETVEROSTRUKA TERAPIJA BAZIRANA NA BIZMUTU**

Već 1987. godine korišten je terapijski postupak koji je uz tetraciklin i metronidazol sadržavao i bizmut. Međutim on nije zaživio jer se nije javio takav veliki problem s primarnom rezistencijom na klaritromicin. Prednosti terapije su svakako da je primarna rezistencija na tetraciklin rijetka dok rezistencija na bizmut još nije zabilježena. Sistemski pregled i metaanaliza randomiziranih kliničkih studija koje su evaluirale nuspojave nisu zabilježile značajnije nuspojave u usporedbi s drugim eradikacijskim pristupcima. Javila se i nova formulacija dosadašnje četverostruke terapije koja sadrži sol bizmuta. (Katičić i sur., 2014.)

### **4.2.4. SEKVENCIJSKA TERAPIJA**

Sekvencijska terapija koristi inhibitore protonske pumpe koji se uzimaju s amoksicilinom ili s klaritromicinom i metronidazolom/tinidazolom. Radi se o vremenskoj odvojenosti uzimanja antibiotika. Terapija traje 10 dana. Inhibitori protonske pumpe i amoksicilin se primjenjuju 5 dana, nakon toga slijedi 5 dana terapije s inhibitorom protonske pumpe i klaritromicinom i metronidazolom/tinidazolom. Ova terapija se temelji na hipotezi da prvobitno uzimanje amoksicilina reducira broj rezistentnih bakterija mutanata na klaritromicin te je u drugoj fazi terapija s klaritromicinom učinkovitija. (Katičić i sur., 2014.)

### **4.2.5. ADJUVANTNA TERAPIJA: DODATAK PROBIOTIKA**

U svrhu poboljšavanja uspjeha terapije eradikacije *Helicobacter pylori* razmatra se uvođenje probiotika kao dodatne adjuvantne terapije. Temeljnim i kliničkim istraživanjima i meta-analizama kliničkih studija još nema dovoljno dokaza koji nam potvrđuju njihovu primjenu, međutim nekoliko kliničkih studija upućuje na pozitivne učinke probiotičkih sojeva u terapiji eradikacije *Helicobacter pylori*. Istraživanje i njegova vrijednost ograničena je oblikom i dizajnom istraživanja, ali i raznolikim postojećim sojevima. Pretpostavlja se da će probiotici kada se dodaju u terapiju imati pozitivan učinak na crijevnu mikrofloru domaćina. Smanjuju se neželjene posljedice terapije antibioticima kao što je dijareja. Djelujući tako na mikrofloru mogli bi smanjiti učestalost nuspojava terapije i omogućiti bolje podnošenje terapije. Time bi se utjecalo na poboljšanje adherencije pacijenta. Neki probiotički sojevi pokazuju i

antimikrobne učinke pri čemu je tada moguća aktivnija terapija eradikacije. Jedna meta-analiza soja *Saccharomyces boulardi*, koji je dobro istražen soj u liječenju infekcije *Helicobacter pylori*, pokazala je da se stopa eradikacije uz trojnu terapiju povećava i smanjuje rizik od nuspojava standardne terapije. Iz ovoga je vidljivo da u svakom slučaju treba nastaviti istraživanje vezanja uz pozitivne učinke probiotika jer možemo smanjiti nuspojave antibiotske terapije indirektno utjecati na povišenje stope eradikacije. (Katičić i sur., 2014.)

## **PRAĆENJE I KONTROLA BOLESNIKA NAKON ERADIKACIJSKE TERAPIJE**

Intenzivno se raspravlja o najboljem vremenu provjere uspjeha eradikacijske terapije. Prema sadašnjim preporukama potrebno je učiniti kontrolu 4 tjedna nakon završetka terapije. Navedena preporuka se daje zbog toga što je opaženo da u slučaju odsutnosti preneoplastičnih lezija uspješna eradikacija *Helicobacter pylori* rezultira obnavljanjem oštećene sluznice želuca. Nakon 4 tjedna nakon završetka terapije dolazi do regresije upalnog infiltrata polimormonukleranih stanica. (Katičić i sur., 2014.)

### **4.2.6. CJEPIVO PROTIV H.PYLORI**

Stanice imunološkog sustava prepoznaju mirkoorganizme pomoću patogenu pridruženih molekularnih obrazaca: PAMPs-ova (*pathogen –associated molecular patterns*). Kao što su lipopolisaharidi (LPS), flagelini, peptidoglikan, bakterijske nukleinske kiseline i drugi. Već 1990. godina počelo se s razvojem cjepiva kao prevencija i terapija za infekciju *Helicobacter pylori*. To bi bilo posebno značajno u onim zemljama gdje je prevalencija infekcije visoka, gdje postoje visoke stope raka želuca i gdje je djelotvornost antibiotske terapije smanjena zbog česte reinfekcije. Cjepivo bi se trebalo primijeniti u početnim mjesecima života kada i najčešće dolazi do infekcije. Početni rezultati nisu obećavajući. Nema dogovora oko izbora antigena, adjuvanta ili načina unosa i nekoliko kliničkih pokusa je bilo neuspješno. Kao moguće mete dolaze u obzir ureaza, superoskid dismutaza, LPS i drugi. Dokazano je da primjenom različitih antigena, adjuvansa i načina primjene dolazi do smanjenja bakterijske kolonizacije u miševa. Da li i u kolikom postotku se taj učinak postiže kod ljudi je upitno. U zadnje vrijeme se fokus stavlja na Th1 T limfocite koji imaju ulogu u lučenju proupalnog citokina IFN $\gamma$  i Th17 limfocita koji luči IL-17 koji ima ulogu u kemotaksiji. Razvijena vakcina bi morala biti sigurna i pružati odgovarajuću imunost. Novim istraživanjima i genomskim pristupom otkrivanja novih antigena i shvaćanjem uloge T limfocita daje nam nadu za budući napredak u tome pogledu (Muller i sur., 2011.).

## 4.3. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU BOLESTI

### 4.3.1. PREVENCIJA

Bolesti probavnoga sustava su pri samom vrhu učestalosti i među uzrocima smrti i razlozima hospitalizacija. Zato je vrlo važno posvetiti posebnu pozornost na prevenciju, rano otkrivanje i liječenje bolesti probavnoga sustava (Banić i suradnici, 2015). Može se provesti primarna i sekundarna prevencija. Primarna prevencija se odnosi na edukaciju pacijenta. To uključuje edukaciju o zdravoj prehrani (prehrana bogata vlaknima, voćem, povrćem, smanjenje količine masti i crvenoga mesa), fizičkoj aktivnosti i životnom stilu (izbjegavanje pušenja i konzumacije alkohola). Povoljan učinak fizičke aktivnosti je dokazan te doprinosi održavanju optimalne tjelesne mase (Banić i sur., 2015). Cilj primarne prevencije je spriječiti nastanak bolesti. Sekundarna prevencija uključuje sprečavanje napredovanja bolesti, racionalnu dijagnostiku i farmakoterapiju, smanjenje hospitalizacija. Važan preduvjet je ovdje edukacija zdravstvenih djelatnika i svih članova zdravstvenoga tima. Potrebno je redovito provoditi programe probira i ranog otkrivanja bolesti od strane timova primarne zdravstvene zaštite i zavoda za javno zdravstvo (Banić i sur., 2015). Provođenje programa treba biti sustavno uz bilježenje podataka u elektronički karton i stalnu evaluaciju rezultata (Banić i sur., 2015). Opće mjere prevencije mogu se zažeti u 6 ključnih koraka.

#### 1. Uzimati više manjih obroka

Uzimanjem više manjih obroka izbjegava se prejedanje i potiče se metabolizam. Nasuprot tome konzumiranje velikih obroka može izazvati osjećaj nadutosti, bol u truhu, žgaravicu, plinove, mučninu i povraćanje. Konzumacija 5-6 manjih obroka koji sadrže mješavinu ugljikohidrata i proteina s malo masnoća. Treba izbjegavati ležanje nakon obroka. Takav pristup prevenira nastanak pretilosti i izravno može pomoći u sprečavanju probavnih tegoba (Banić i sur., 2015).

#### 2. Konzumacija više vlaknaste hrane

Vlakna se nalaze u biljnim namirnicama i nisu probavljiva. Hrana iznimno bogata vlaknima jesu voće, povrće, grah, leguminoze, cjelovite žitarice. Preporučeni unos vlakana u 50. godini života za žene iznosi 25 grama, a za muškarce 38 grama. Nakon 50. godine potrebno je nešto manje vlakana tj. 21 grama na dan za žene i 30 grama za muškarce. Vlakna doprinose zdravlju probavnoga sustava (Banić i sur., 2015).

### 3. Piti dovoljno vode

Odgovarajuća hidracija je vrlo važna za održavanje homeostaze organizma. Doprinosi balansu unutarstaničnih i vanstaničnih elektrolita što je važno za pravilno funkcioniranje peristaltike crijeva. Također je važna za sprječavanje konstipacije. Smatra se da je optimalan unos vode 35 ml/kg tjelesne mase, a unos treba prilagoditi ovisno o zahtjevima (tjelesni napor, pojačano znojenje, vrućina, visoka temperatura, dijareja, povraćanje). Potrebno je održavati odgovarajuću fizičku aktivnost koja je isto važna za peristaltiku i sprječavanje konstipacije (Banić i sur., 2015).

### 4. Izbjegavati pušenje, prekomjerno konzumiranje alkohola i održavati optimalnu tjelesnu težinu

Pušenje može pogoršati i izazvati već postojeću žgaravicu i simptome refluksne bolesti. Prekomjerna konzumacija alkohola etiološki je čimbenik nastanka ciroze jetre, akutnog i kroničnog pankreatitisa i krvarenja probavnoga trakta. Prekomjerna tjelesna masa pogoduje razvoju gastroezofagelane refluksne bolesti.

### 5. Racionalna primjena lijekova

Dvije skupine lijekova imaju veliki utjecaj na probavni sustav to su NSAID i psihofarmaci. Za lijekove iz skupine NSAID poznato je da izazivaju česte gastrointestinalne tegobe (gastritis, ulkusna bolest) dok psihofarmaci remete peristaltiku probavnog sustava i uzrokuju opstipaciju koja postaje kronična. Što se tiče NSAID važno je prepoznati indikacije kada se oni koriste, trajanje primjene i korištenje alternativne terapije za kontrolu kronične boli. Ako je primjena lijeka neizbježna lijek bi se trebao uzimati nakon obroka i uz farmakološku gastroprotekciju da se minimaliziraju iritacije. Važno je upozoriti bolesnika na nuspojave kako bih mogao rano prepoznati i spriječiti eventualne kasnije komplikacije. Što se tiče antipsihotika upozoriti pacijenta na nuspojave takvih lijekova i upoznati ga s učinkovitim ne farmakološkim mjerama i kako ih pravilno primijeniti (odgovarajuća hidratacija, vlaknasta hrana, probiotici, fizička aktivnost) (Banić i sur., 2015).

## 6. Javiti se liječniku na vrijeme

Potrebno je pažljivo pratiti uočene nuspojave i slušati svoj organizam. Kronični problemi vezani u gastrointestinalno sustav (bolovi u trbuhu, kronična dijareja, krv u stolici, crna stolica) može uputiti na ozbiljnije zdravstvene probleme i nikako ne smiju biti zanemareni. Prevencija, rano otkrivanje i edukacija pacijenta ovdje igra veliku ulogu (M. Banić i sur., 2015).

### **4.3.2. PREHRANA I NJEZINA VAŽNA ULOGA KOD ULKUSNIH BOLESTI**

Kronične nezarazne bolesti postaju sve učestalije. Pretilost, nedostatak tjelesne aktivnosti, nepravilna prehrana, pušenje i konzumacija alkohola rizični su čimbenici za nastanak gastrointestinalnih bolesti (Pavić i sur., 2008.). Dijetoterapija koja se primjenjuje kod određenih bolesnika doprinosi ozdravljenju i ima terapijsku ulogu. Populacijske studije pokazuju da prehrana znatno utječe na tijek bolesti. Dijetoterapija zahtjeva individualan pristup za svakog bolesnika i mora bit prilagođena vrsti, stupnju bolesti i potrebama bolesnika. Mora se obratiti pažnja pri izboru namirnica na njihovu vrstu, sastav, prikladnost primjene, energetske vrijednost, način pripreme, broj i raspored obroka (Pavić i sur., 2008).

### **PREHRANA KOD PEPTIČKOG ULKUSA**

Hrana i piće koju unosimo u naš organizam može ublažiti ili pogoršati simptome ulkusne bolesti. Važno je da se izabere pravilna hrana i piće koja pomaže u kontroli lučenja kiseline i ojačati obranu želučanih stanica. Bolesniku se mora osigurati adekvatan unos mikronutrijenata i makronutrijenata (Pavić i sur., 2008 ). Prema tome kalorijski unos ugljikohidrata trebao bi iznositi 50-60% ukupnog kalorijskog unosa, udio proteina 10-12% , udio masti 30% ukupnog kalorijskog unosa pri čemu se prednost daje mono-nezasićenim i poli-nezasićenim masnim kiselinama. Izvor ugljikohidrata su: žitarice, kruh, dvopek, tjestenina, riža, kukuruzna i pšenična krupica, voće i povrće. Izvori proteina su: nemasno bijelo meso, riba, svježi posni sir, fermentirani mliječni proizvodi i jaja. Izvor masti trebao bi biti maslinovo ulje i ostala biljna ulja. Dnevni energetske unos morao bi biti 2000-2200 kcal (Pavić i sur., 2008). Također bolesnicima se savjetuje nekoliko preporuka:

1. Jela ne smiju biti vruća, prehladna, preslatka ili prekisela.
2. Treba se polako jesti i hranu dobro sažvakati.

3. Ne preporučuje se uzimanje veće količine tekućine tijekom, nakon ili između obroka.
4. Potrebno je nastaviti dijetoterapiju i nakon prekida liječenja jer se sprječava pogoršanje i povratak bolesti.
5. Ne preporučuje se pušenje i konzumacija alkohola.

Slijedi tablica 5. s namirnicama koje se općenito preporučuju i ne preporučuju uvrstiti u prehranu.

Tablica 5: Namirnice koje se preporučuju i ne preporučuju kod peptičkog ulkusa (preuzeto s Pavić i sur., 2008.)

Namirnice	Preporučuje se	Preporučuje se u manjim količinama	Ne preporučuje se
<b>JUHE</b>	<b>Nemasne juhe</b> od pasiranog povrća (ukuhati sitnu tjesteninu, rižu, krupicu), juha od teletine i peradi. Riblja juha		Masne juhe, industrijske gotove juhe, juha od suhog mesa
<b>MESA</b>	<b>Nemasno mlado meso</b> pirjano u vlastitom soku, kuhano, pečeno u foliji (teletina, junetina, kunić, bijelo meso peradi)	Pureća prsa u ovitku, toast, šunka, nemasno svinjsko meso	Pržena i pohana mesa, dimljena mesa, salame i trajne kobasice, paštete, mesne konzerve
<b>RIBE</b>	<b>Bijele ribe</b> kuhane ili pečene u foliji prije serviranja prelivene maslinovim uljem	Nemasna kuhana pastrva	Masne ribe (skuša, tuna, srdela, šaran, som), riblje konzerve, sušena, marinirana, dimljena i soljena riba, lignje, dagnje, rakovi
<b>JAJA</b>	Tvrdo kuhana jaja		Pržena jaja
<b>MLJEKO I MLJEČNI PROIZVODI</b>	<b>Obrano</b> mlijeko 1% m.m., <b>posni</b> svježi sir, jogurt, <b>acidofil</b> , jogurt s probiotikom, mlačenica	Svježe vrhnje 12% m.m.	Punomasno mlijeko, zreli, masni sirevi, sir, dimljeni, vrhnje s većim postotkom mliječne masti
<b>KRUH I ŽITARICE</b>	Bijeli, odstajali kruh, dvopek, toast, tjestenina, riža, kukuruzna i pšenična krupica		Svježi i topli kruh i peciva, dizana i lisnata tijesta, kreketi
<b>POVRĆE I SALATE</b>	Kuhano i <b>paslrano</b> povrće (krumpir, špinat, blitva, mrkva, mladi grašak, mlade mahune, cvjetača, brokula, tikvice, oguljena rajčica, korabica)	Mlada salata s limunovim sokom (cikla, zelena salata, matovilac) pasirani grah, svježi kupus	Paprika, kiseli kupus, krastavci, kelj, patlidžan, konzervirano povrće, prženi i pečeni krumpir, grah, bob, leća
<b>MASNOĆE</b>	<b>Maslinovo</b> , suncokretovo ulje i ulje kukuruznih klica	Maslac, margarin	Svinjska i gušćja mast, majoneza
<b>SLASTICE</b>	Biskvit, puding, krupica i riža na mlijeku, med (lavanda, ružmarin)		Pržena i dizana tijesta, palačinke, čokolada, kolači s nadjevom (orasi, mak, lješnjaci, bademi)
<b>VOĆE</b>	Kuhano voće, prirodni voćni sokovi, kašice od voća, banane	Džem	Neoguljeno, nedozrelo i kiselo voće, grožđe, konzervirano voće
<b>PIĆA</b>	<b>Blagi</b> biljni čajevi (kamilica), stolisnik, metvica, zeleni čaj, sok od svježeg kupusa	Slaba kava, blagi kakao, mineralne vode	Crni čajevi, crna kava, pivo, alkoholna žestoka pića, slatki gazirani napici, gazirani napici
<b>ZAČINI</b>	Razrijeđeni limunov sok, lovor, peršinov list	Jabučni ocat-razrijeđeni, sol	Luk, češnjak, hren, alkoholni ocat, senf, začinska paprika, papar

## **NAMIRINICE I PIĆA KOJA MOGU POGORŠATI ULKUS**

Poznato je da određene namirnice utječu na pogoršanje i razvoj ulkusne bolesti. Smatra se da treba izbjegavati „proizvođače kiselina“ kao što su: kava, čokolada, slatkiši, zaslađeni sokovi, gazirana pića, žestoka pića, začinjena hrana, mentol i luk (Pavić i sur., 2008.).

### **MLIJEKO**

Dugo se smatralo da mlijeko i vrhnje neutraliziraju kiseli želučani sok, ali se danas zna da mlijeko ima samo privremeni kratkotrajni neutralizirajući učinak zbog bogatog sadržaja kalcija i proteine. Dokazano je da mlijeko 2-3 sata nakon konzumacije povisuje sekreciju želučane kiseline jer se povisuje sekreciju gastrina zbog aromatskih aminokiselina iz proteina mlijeka. Time se djelovanje mlijeka smatra nepovoljnim, ali mlijeko ima i pozitivne učinke. Ako ga konzumiramo u obliku žitarica s mlijekom kao što su zobene pahuljice, proso, riža s mlijekom nastaje sluz koja povoljno djeluje na sluznicu želuca i zacjeljivanje (Pavić i sur., 2008.).

### **ALKOHOL**

Istraživanja pokazuju da alkoholna pića mogu stvoriti oštećenja na želučanoj sluznici, smanjiti difuziju vodikovih kationa i citoprotekciju. Bijelo vino i pivo jednako uzrokuju refluks osim što se kod piva smatra da problem uzrokuje fermentacija zbog dodatka kvasca. Bolesnik bi trebao ograničiti konzumaciju alkohola odnosno izbjegavati ga (Pavić i sur., 2008.).

### **KAVA**

Dokazano je da kava (s kofeinom i bez njega) povećava izlučivanje kiseline u želucu što može produljiti zacjeljivanje ulkusa. Kofein smanjuje priljev krvi u želučano tkivo i zbog toga smanjuje njegovu prokrvljenost. Tako se i smanjuje lučenje zaštitnih čimbenika. Konzumiranje kave se mora ograničiti, a kod ulkusnih bolesnika u potpunosti izbaciti (Pavić i sur., 2008.).

### **PROBIOTICI**

Poznato je da je bakterija *Helicobacter pylori* jedan od glavnih uzročnika gastritisa i daljnjih komplikacija gastrointestinalnog trakta. Probiotici predstavljaju korisne bakterije čija primjena daje pozitivan učinak za domaćina tako da se poboljšava mikroflora probavnog trakta. Probiotici se često dodaju mliječnim proizvodima posebno onim koji su fermentirani.

Njihov mehanizam djelovanja sastoji se od inhibiciji rasta patogenim mikroorganizmima, modifikaciji metaboličkih procesa i stimulaciji imunskog sustava domaćina. *In vitro* studije pokazuju da kulture iz rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* mogu inhibirati rast *Helicobacter pylori* i smanjiti njezinu adheziju na epitelne želučane stanice. Bakterijske kulture iz navedenih sojeva se najčešće rabe (Pavić i sur., 2008.).

## **NAMIRINICE KOJE MOGU UBLAŽITI ULKUS**

### **MASLINOVO ULJE**

Maslinovo ulje sadrži mnogo spojeva među kojima valja istaknuti nezasićene masne kiseline i fenolne sastavnice. Najveći dio maslinovog ulja po kemijskoj strukturi čini mono-nezasićena oleinska kiselina te poli-nezasićena linolna i linolenska koje su ujedno i esencijalne masne kiseline. Esencijalne masne kiseline su važni prekursori prostagladina kod kojih prostagladin E1 i E3 djeluju protuupalno (Pavić i sur., 2008.). Od fenolnih spojeva valja spomenuti oleuropein i olekantal. Oleuropein je novije istražena komponenta fenolne skupine koja ima jako antioksidacijsko djelovanje i izraženo antimikrobno djelovanje. Izoliran je iz lista masline dok u ulju obiluje njegovim razgradnim produktima: aglikon oleuropeina ili aglikon ligstrozida koji imaju *in vitro* baktericidnu aktivnost na *Helicobacter pylori*. To daje zaštitnu ulogu maslinovom ulju. Olekantal je također fenolna komponenta i daje karakterističan okus pečenja i žarenja nakon konzumacije maslinovog ulja u usnoj šupljini (Pavić i sur., 2008.). Prema istraživanjima neselektivan je inhibitor ciklooksigenaze i djeluje prouupalno. Nedostatak je što je za optimalnu dozu od 9 mg potrebno konzumirati visoku dozu maslinovog ulja svaki dan koja zadovoljava gotovo sve dnevne potrebe za masnoćama. Također i beta-karoten i vitamin E koji se nalaze u maslinovom ulju svojim antioksidacijskim djelovanjem štite stanice od djelovanja slobodnih radikala. Probava maslinovog ulja je brza i lagana te ono štiti sluznicu oblažući je (Pavić i sur., 2008.).

### **RIBA**

Konzumacija ribe pozitivno djeluje na bolesnike s kroničnim ulkusom. Prednost se očituje u lako probavljivim proteinima i višestruko nezasićenim masnim kiselinama. Preporučuje se konzumacija kuhane ribe i riblje juhe od škampine, oslića, brancina (Pavić i sur., 2008.).



## **MAHUNARKE**

Nedavno je otkriveno da pasirani crveni i bijeli grah također imaju veliku aktivnost protiv stvaranja kiseline. Praćen je i utjecaj frakcije lipida dobivenog iz mahunarke *Dolichos biflorus* na peptički ulkus štakora i pokazano je da ima zaštitnu ulogu i da djeluje na zacjeljivanje (Pavić i sur., 2008.).

## **BANANA**

Banana ima pozitivan učinak na želučanu sluznicu. Ona potiče razmnožavanje stanica i služi koja stvara barijeru između želučane sluznice i želučane kiseline. Smatra se da pektin i fosfatidilkolin svježih zelenih slatkih banana mogu zaštitno djelovati na sluznicu želuca. Povoljni učinak pripisuje se kori banana Palo i Horn sa sjeveroistoka Tajlanda (Pavić i sur., 2008.).

## **CRVENI KUPUS I SOK OD ROTKVICA**

Crveni kupus i sok od rotkvice sadrže antocijane koji su polifenolne komponente koje imaju pozitivan učinak na gastrointestinalne bolesti što je dokazano *in vitro* studijima i mnogim studijima na životinjama. Polifenoli imaju antioksidativna, antibakterijska, antivirusna i protuupalna svojstva (Pavić i sur., 2008.).

## **BRUSNICA**

Utjecaj soka brusnice smanjuje infekciju *H.pylori*. Ispitivanje je vršeno randomiziranim, dvostruko slijepim studijama kontroliranim placebom. Dvije grupe od 189 ispitanika 90 je dana uzimalo 250 ml soka od brusnice i placebo piće (Pavić i sur., 2008.).

## **LJEKOVITO BILJE**

Čajevi koji pozitivno djeluju mogu se pripremiti od: kamilice, stolisnika (*Achillea millefolium*), matičnjaka (*Melisa officinalis*), trpuca (*Plantago sp.*) i imele (*Viscum album*) (Pavić i sur., 2008.).

## **APITERAPIJA ILI TERAPIJA MEDOM**

Med doprinosi regeneraciji sluznice želuca, ublažavanju boli i smanjenju žgaravice. Može se koristiti med od lavande ili ružmarina. Preporučeno je uzimati po jednu čajnu žlicu otopljenu u mlakoj vodi ili čaju uvijek poslije jela jer u suprotnome povećava kiselost želuca (Pavić i sur., 2008.).

## MINERALNA VODA

Određene mineralne vode imaju pozitivan učinak na probavne funkcije. Djeluju tako da kiseli želučani sadržaj čine bazičnim. Preporučuju se čiste kiselice tj. one mineralne vode koje sadrže malo ugljičnog dioksida (ne više od 1 g u litri) jer on može iritirati sluznicu. Mineralne vode mogu se piti više puta na dan ili kada nastupi osjećaj žgaravice (Pavić i sur., 2008.).

## OPĆE PREPORUKE

1. Važno je izbaciti iz prehrane namirnice koje se ne podnose.
2. Zadnji obrok treba biti barem 3 sata prije spavanja jer kasni obroci mogu potaknuti lučenje želučane kiseline tijekom noći.
3. Smanjiti ili izbjegavati konzumaciju kave (s ili bez kofeina), gaziranih pića jer mogu povećati lučenje želučane kiseline.
4. Izbjegavati pržena jela, pohana jela i jela koja su pripremljena na zapršci
5. Treba polagano jesi i dobro sažvakati hranu. Biti opušten i sjediti u uspravnom položaju.
6. Ograničiti namirnice koje sadrže velike količine šećera jer šećer može uzrokovati pojačano lučenje želučane kiseline.
7. Ograničiti ili izbjegavati alkohol i cigarete.
8. Mlijeko ne koristiti u svrhu olakšavanja simptoma bolesti jer nasuprot mišljenju povećava lučenje želučane kiseline.
9. Povećati namirnice bogate prehrambenim vlaknima. Ove namirnice mogu smanjiti rizik, ubrzati oporavak i poticati cijeljenje sluznice.
10. Povećati namirnice koje sadrže flavonoide zbog sprječavanja rasta *H.pylori* (jabuke, brusnice, celer).
11. Povećati unos omega-3 masnih kiselina koje imaju zaštitno djelovanje. Sadrže ih: bakalar, losos, haringa, sjemenke lana, ulje repice i orašasti plodovi.
12. Konzumirati sok od svježeg kupusa uz dodatak soka mrkve za bolji okus. Pola decilitra dnevno 10 do 14 dana.
13. Povećati konzumaciju fermentiranih mliječnih proizvoda koji sadrže probiotike. Probiotici štite od patogenim mikroorganizama i uspostavljaju crijevnu ravnotežu.

Pravilna prehrana predstavlja važnu komponentu i nadopunu u liječenju gastrointestinalnih bolesti i često je zanemarena. Populacijske studije pokazuju da prehrana znatno utječe na tijek

bolesti. Poznato je da kava, alkoholna pića, gazirana pića, slastice, jaki začini mogu pogoršati simptome bolesti, a prehrana bogata voćem, povrćem, prehrambenim vlaknima, probioticima može poboljšati kvalitetu života i povoljno utjecati na samu bolest (www.plivazdravlje.hr, Pavić i sur., 2008.).

Tablica 6: Primjer jelovnika kod ulkusa i GERB-a (preuzeto s Pavić i sur., 2008.)

Doručak	Ručak*	Večera
<b>1. dan</b>		
Čaj od metvice Svježi sir s probiotikom Kruh polubijeli Pire od jabuka s cimetom	Juha od povrća Kuhana junetina, pire krumpir Umak od rajčice i mrkve Zelena salata s celerom	Riža na mlijeku Banana
Energetska vrijednost: 7980 kJ/1908 kcal; Bjelančevina: 72 g; Masti: 53 g; Ugljikohidrata: 293 g		
<b>2. dan</b>		
Čaj od šipka Maslac Med Pecivo	Juha od rajčice s rižom Kuhani file oslića Blitva lešo s krumpirom Kompot od jabuke	Okruglice od sira i grisa Acidofil
Energetska vrijednost: 7137 kJ/1706 kcal; Bjelančevina: 64 g; Masti: 46 g; Ugljikohidrata: 266 g		
<b>3. dan</b>		
Obrano mlijeko Corn flakes Banana	Juha od brokule Pirjani pureći file s đumbirom Pirjana riža Salata od cikle s maslinovim uljem	Pileća prsa u ovitku Maslinovo ulje Salata od rajčice Kruh, zeleni čaj
Energetska vrijednost: 8052 kJ/1933 kcal; Bjelančevina: 75 g; Masti: 65 g; Ugljikohidrata: 265 g		
<b>4. dan</b>		
Čaj od stolisnika Margo Marmelada Kruh miješani Sok od naranče - ocijeđeni	Pileća juha Pirjana piletina Miješano povrće s maslinovim uljem Kompot od kruške i jabuke	Juneći haše Špageti Kupus salata Kruh
Energetska vrijednost: 8539 kJ/2041 kcal; Bjelančevina: 76 g; Masti: 73 g; Ugljikohidrata: 276 g		
<b>5. dan</b>		
Čaj od kamilice Zobene pahuljice s mlijekom i cimetom Pečene jabuke	Riblja juha Škarpina lešo s maslinovim uljem Kuhani krumpir s peršinom Salata od matovilca i radiča	Kukuruzna krupica sa sirom Jogurt s probiotikom
Energetska vrijednost: 8101 kJ/1936 kcal; Bjelančevina: 70 g; Masti: 50 g; Ugljikohidrata: 309 g		

## ŽGARAVICA I DISPEPSIJA

Prema American Gastroenterological Association problemi i simptomi vezani uz gastrointestinalni sustav su najčešći razlog zbog kojeg pacijenti uzimaju lijekove na recept, lijekove bez recepta i savjete zdravstvenih djelatnika. Žgaravica se može opisati kao osjećaj pečenja koji se penje od želuca ili donjeg dijela prsa prema grlu i vratu (www.coursehero.com). Žgaravica se najčešće povezuje s gastroezofagealnih refluksom:

retrogradnim kretanjem želučane kiseline u jednjak. To normalno sprječava donji ezofagelani sfinkter (područje specijaliziranog glatkog mišića koji se nalazi na prijelazu jednjaka i želuca). Pri unosu hrane sfinkter se na kratko opusti kako bi omogućio prolazak progutane hrane u želudac (www.coursehero.com). Nije još sa sigurnošću utvrđeno da samo gastrični refluks doprinosi nastanku žgaravice jer male količine refluksong materijala se brzo eliminiraju kombinacijom peristaltike i gravitacije, Većina manjih refluksnih epizoda prolazi nezapaženo. Neki od faktora koji utječu na pojavu žgaravice bi mogli biti: produljeno ezogealno vrijeme čišćenja, veliki refluksni volumen i sastav refluksa. Kod sastava refluksa je zapaženo da sama kiselina ne oštećuje jednjak toliko koliko u kombinaciji s malom količinom proteolitičkog enzima pepsina (www.coursehero.com). Važno je naglasiti da je žgaravica simptom, a ne bolest ili dijagnoza. Ako je česta i perzistira 3 mjeseca ili dulje može biti simptom koji ukazuje na gastroezofagelanu refluksnu bolest (www.coursehero.com). Rizični čimbenici koji doprinose nastanku žgaravice mogu biti prehrambeni, uzrokovani bolešću, uzrokovani stilom života, uzrokovani medikamentima i ostali. Terapija uključuje promjenu prehrambenih navika i životnoga stila u kombinaciji s farmakoterapijom. Takvim mjerama se nastoji smanjiti tlak na donjem ezofagelanom sfinkteru ili iritaciju mukoze jednjaka. Pacijenti s epizodičnom pojavom žgaravice koriste antacide, bezreceptne H<sub>2</sub> antagoniste ili kombinaciju antacida i H<sub>2</sub> antagonista. Inhibitori protonske pumpe koji su dostupni bezreceptno su jedini bezreceptni lijekovi koji su indicirani u terapiji česte žgaravice (www.coursehero.com).

Tablica 7: Faktori rizika koji mogu pridonijeti nastanku žgaravice (preuzeto i prilagođeno s www.coursehero.com)

<b>Faktori rizika koji mogu doprinijeti nastanku žgaravice</b>				
<b>Prehrambeni</b>	<b>Bolesti</b>	<b>Životni stil</b>	<b>Lijekovi</b>	<b>Ostali</b>
<b>Alkohol</b>	Gastropareza	Tjelesna aktivnost	Alfa andrenergični antagonisti	Genetski faktori
<b>Pića s kofeinom</b>	Ulksuna bolest	Pretilost	Aspirin/NSAID	Trudnoća
<b>Pića s CO<sub>2</sub></b>	Sklerodermija	Pušenje	Benzodiazepini	
<b>Čokolada</b>	Zollinger-Ellison sindrom	Stres	Bisfosfonati	
<b>Citrusi ili sokovi</b>		Usko prijanjajuća odjeća	Blokatori Ca kanala	
<b>Masna hrana</b>			Kemoterapija	

Česnjak ili luk			Dopamin	
Menta			Estrogen	
Sol i zamjene			Željezo	
Začinjena hrana			Nitrati	
Rajčica			Tertraciklini	

Dispepsija je opći pojam kojim se opisuju simptomi gastrointestinalnog sustava. I čest je razlog zbog kojeg se pojedinci odlučuju na samoliječenje. Dispepsija je skupina simptoma koju karakteriziraju: nelagoda u gornjem dijelu trbuha, žgaravica, bol iza prsne kosti, bol u gornjem dijelu trbuha, mučnina, povraćanje, nadutost, osjećaj punoće, obilno podrigivanje, gubitak apetita (Pavić i sur., 2008.). Dispepsiju mogu uzrokovati brojna hrana, medikamenti, bolesti probavnoga sustava ili patološka stanja drugih organskih sustava (dijabetes, bolest štitnjače...). Mnogi pacijenti imaju dispepsiju bez jasnog uzroka pa se ona klasificira kao funkcionalna. Njezina patologija još nije u potpunosti istražena i smatra se da ulogu fiziološki i psihološki faktori. Fiziološki faktori kao što su: usporeno gastrično pražnjenje, smanjena gastrična akomodacija, infekcija *H.pylori*, dok u psihološke faktore spada stres. Iako puno pacijenta osjeća dispepsiju nakon ingestije određene hrane ili pića ne može sa sigurnošću uspostaviti uzročno posljedična veza. Medikamenti koji često uzrokuju dispepsiju su aspirin i NSAID koji to rade u 20-25% pacijenata ([www.coursehero.com](http://www.coursehero.com)).

Tablica 8: Lijekovi koji mogu uzrokovati dispepsiju (preuzeto i prilagođeno s [www.coursehero.com](http://www.coursehero.com))

<b>Lijekovi koji mogu uzrokovati dispepsiju</b>
Akarboza
Antibiotici (makrolidi, sulfonamidi, metronidazol)
Aspirin i drugi NSAID
Bisfosfonati
Kolhicin
Digitalis
Estrogeni
Gemfibrozil
Glukokortikoidi
Željezo
Levodopa
Narkotici
Niacin
Oralni kontraceptivi
Orlistat

Suplementi kalija
Kinidin
Sildenafil
Teofilin

### 4.3.3. PROMJENE ŽIVOTNOGA STILA

Kod pacijenata koji uoče povezanost između žgaravice i dispepsije i konzumacije određene hrane ili pića trebali bi smanjiti njihovu konzumaciju ili ih u potpunosti izbjegavati. Za neke pacijente to će biti dovoljno za potpunu eliminaciju simptoma. Što se tiče lijekova potrebno je osigurati da ih pacijent primjenjuje na pravilan način što je recimo slučaj s bisfosfonatima ili ako nije moguće da se lijek zamjeni s drugim lijekom koji se bolje podnosi, daje u najmanjoj efektivnoj dozi ili da se primjeni druga strategija smanjivanja simptoma. (www.coursehero.com). Kod NSAID lijekova može se uvesti upotreba antacida, antagonista H<sub>2</sub> receptora ili inhibitora protonске pumpe. Ostale promjene životnoga stila mogu biti sljedeći:

1. Izbjegavanje velikih obroka.
2. Izbjegavanje hrane i pića koji doprinose refluksu.
3. Ako je moguće izbjeći lijekove koji pojačavaju žgaravicu.
4. Ako su simptomi prisutni po noći: izbjegavati ležanje barem 3 sata nakon obroka, te ležati na blago povišenom uzglavlju
5. Ako pacijent ima preveliku tjelesnu masu smanjiti ju na idealnu.
6. Smanjiti pušenje ili prestati pušiti.
7. Nositi odjeću koja nije tijesno pripijena uz tijelo.

## BEZRECEPTNI LIJEKOVI

### ANTACIDI

Antacidi su lijekovi koji se sastoje od anorganskih soli primarno natrijevog bikarbonata, kalcijevog karbonata, aluminiјevih soli (fosfata i hidroksida) i magnezijevih soli (karbonata i hidroksida). Indicirani su za blagu povremenu žgaravicu u pacijenata stariјih od 12 godina. Oni se ne mogu koristiti kao preventivna terapiја jer djeluju na već nastalu kiselinu u želucu. Mehanizam djelovanja je reakcija sa želučanom kiselinom i njezina neutralizacija tj. pretvorba u sol i vodu što rezultira povećanjem gastičnoga pH. Mogu imati i djelovanja koja nisu povezana uz reakciju s kiselinom kao što su aluminijev hidroksid i kalcijev karbonat koji

apsorbiraju pepsin ili magnezijev i aluminijev hidroksid koji vežu žučene soli. Djelovanje antacida je kratko i traje oko 20 min ako se uzmu na prazan želudac do 3 sata ako se uzmu s hranom. Ako je upotreba antacida češća od dva puta tjedno ili redovito više od 2 tjedna pacijenti bi trebali dobiti drugu farmakoterapiju u obliku H<sub>2</sub> antagonista samih ili u kombinaciji s antacidima ili inhibitorima protonske pumpe. Nuspojave antacida uključuju dijareju i konstipaciju koja se pojačava s većim dozama. Primjena natrijevog bikarbonata je povezana s rizikom od sistemske alkaloze. Primjena kalcijevog karbonata je povezana s rizikom od hiperkalcemije i mliječno-alkalijskog sindroma. Antacidi uzrokuju interakcije u kombinaciji s drugim lijekovima promjenom pH u gastričnom i urinarnog traktu, te vezanjem drugoga lijeka. Pacijenti bi zbog toga ne bi smjeli uzimati antacid unutar 2 sata od primjene drugoga lijeka (www.coursehero.com).

### **ANTAGONISTI H<sub>2</sub> RECEPTORA**

Antagonisti H<sub>2</sub> receptora su lijekovi koji inhibiraju djelovanje histamina na H<sub>2</sub> receptor parijetalne stanice. Indicirani su za blagu do umjerenu žgaravicu kod pacijenta starijih od 12 godina. Cimetidin, famotidin, nizatidin i ranitidin se dostupni kao bezreceptni lijekovi od kojih cimetidin ima najkraće vrijeme djelovanja i najveći potencijal interakcija. U usporedbi s antacidima imaju odgođeno, ali dulje djelovanje (6-10 sati). Pošto tako djeluju moguće je njihovo korištenje u prevenciji simptoma žgaravice. Pacijent ne bi trebao uzeti više od dvije doze dnevno. Ako jesu korišteni dnevno može se javiti tolerancija. Uglavnom se dobro podnose i imaju malo nuspojava. Najčešće nuspojave uključuju: glavobolju, dijareju, konstipaciju. Dozu je potrebno prilagoditi kod starijih pacijenta i pacijentima s bubrežnim bolestima (www.coursehero.com).

### **INHIBITORI PROTONSKE PUMPE**

Inhibitori protonske pumpe kao što i sama riječ kaže inhibiraju protonsku pumpu u parijetalnim stanicama želuca i tako blokiraju završni korak lučenja želučane kiseline. Indicirani su za primjenu kod česte žgaravice tj. one koja se javlja 2 puta ili češće u tjednu u pacijenata u dobi od 18 ili više godina. Nisu namijenjeni za trenutno olakšanje simptoma, već je za njihovo potpuno djelovanje potrebno do 4 dana. Omeprazol i lansoprazol su inhibitori protonske pumpe odobreni kao bezreceptni lijekovi. Inhibitori protonske pumpe su osjetljivi na želučanu kiselinu pa se primjenjuju u acidorezistentnim formulacijama. Nakon njihove ingestije apsorbiraju se i akumuliraju u parijetalnim stanicama i vežu samo na protonske pumpe koje aktivno luče kiselinu. Dnevna doza inhibitora protonske pumpe trebala bi se uzeti

30 min prije doručka kako bi osigurali da je maksimalan broj protonskih pumpi aktivirano kod najvećih plazmatskih koncentracija lijeka. Inhibitori protonske pumpe se uglavnom dobro podnose s malo nuspojava. Najčešće nuspojave su glavobolja, konstipacija i dijareja. Pošto su inhibitori protonske pumpe jako djelotvorni u svojem mehanizmu mogu ući u interakcije s lijekovima za čiju apsorpciju je potrebna adekvatna kiselost želuca ([www.coursehero.com](http://www.coursehero.com)).



## **5. ZAKLJUČCI**

Gastritis je kronična upala želučane sluznice. Jedan od njezinih glavnih uzročnika je infekcija gram negativnom fakultativno anaerobnom bakterijom *H.pylori*. Međutim tu su još kronična primjena NSAID lijekova, starija životna doba pacijenata i drugi faktori rizika povezani sa životnim stilom. To stvara veliki javno zdravstveni problem zbog komplikacija koje nastaju i dovode do drugih težih bolesti i stanja koje zahtijevaju ambulantno liječenje i hospitalizaciju. Smanjuje se kvaliteta života bolesnika i ograničuje ih se u obavljanju svakodnevnih obaveza i poslova. Postoje različite metode dijagnostike infekcije *H.pylori* koje sežu od neinvazivnih kao što su: ureini izdisajni test, test antigena u stolici, prisutnost specifičnih protutijela u serumu i invazivni kao što su: histološki pregled, biopsijski uzorci i izolacija. Urea izdisajni test je neinvazivna metoda koja ima visoku osjetljivost i specifičnost, ali nije svima dostupna i zahtjeva posebne instrumente i skupe reagense. Infekcija *H.pylori* liječi se kombinacijom inhibitora protonske pumpe, makrolida i beta-laktamskog antibiotika. Trajanje liječenja je 7-10 dana. Neuspjeh je najčešće povezan s rezistencijom, a ne reinfekcijom. Vezano uz terapiju potrebno je pažljivo procijeniti stvarnu potrebu za primjenom lijekova i izabrati ih prema individualnim svojstvima pacijenta. Moramo uzeti u obzir njegovu dob, masu, komorbiditete, postojeće bolesti, druge lijekove koje uzima i naposljetku njegov životni stil. Trojna terapija, iako djelotvorna kod eradikacije *H.pylori* postavljenja je pred problem rezistencije. IPP kao uspješni i široko primjenjivani lijekovi neracionalno i napravilo se upotrebljavaju, a dugoročne posljedice njihove primjene sve više zauzimaju fokus istraživača. Uz farmakoterapiju važno je primijeniti i ne farmakološke mjere koje se mogu inkorporirati u svakodnevne životne navike i time polučiti dodatan uspjeh terapije. Važno je slušati svoj organizam i izbjegavati hranu koja dovodi do simptoma ili ih pogoršava, a u svoju prehranu uvrstiti namirnice koje donose benefit i poboljšavaju stanje. Tako bi trebalo izbjegavati jako začinjenu hranu, velike temperaturne razlike u hrani, rafinirane proizvode pune šećera i trans masti, a uvrstiti namirnice bogate prehrambenim vlaknima, esencijalnim masnim kiselinama, vitaminima i mineralima. Već malene promjene mogu polučiti velike rezultate. Ono što unosimo u naš organizam utječe na njega i pomaže mu ili odmaže u nastanku ili prevenciji određenih oboljenja. Kako su stari Grci uvijek govorili „Neka vaša hrane bude lijek, a vaš lijek vaša hrana“ (Hipokrat, 460-380.g. B.C.). Mora se uvijek imati na umu da bilo koji postupak ili terapija treba polučiti dobrobit za pacijenta. Neka nam naša znatiželja i potraga za istinom budu glavni motivatori za postizanje toga cilja.

## **6.LITERATURA**

Acute gastritis, 2017., <https://emedicine.medscape.com>, pristupljeno 1.11.2017

Banić M, Prka L, Stevanović R i sur. Epidemiologija, primarna i sekundarna prevencija bolesti probavnoga sustava: tko, kada i kako?. *Medix*, 2015, 117, 150-155

Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF i sur. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112, 212-238

Chronic gastritis, 2017., <https://emedicine.medscape.com>, pristupljeno 1.11.2017

Di Piro Y, Talbert RL, Lee G, Wells B, Posey ML. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. New York, Mc Graw-Hill, 2014, str. 453-476.

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2006, str. 783-796

Katičić M, Duvnjak M, Kanižaj TF, Krznarić Ž, Marušić M, Mihaljević S i sur. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije Helicobacterom pylori. *Liječ Vjesn*, 2014, 136, 1-17

Katičić M, Filipec T, Maričić V i sur. Urejni izdisajni test. *Medicus*, 2002, 11, 277-289

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology, New York, McGraw-Hill, 2012, str. 1085-1095.

Kujundžić M, Bergovec M, Božikov V, Biočić S, Dubenik M, Đurašević Ž i sur. Klinička patofiziologija. Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2003, str. 92

Lanzoprazol 30 mg, želučanootporne tvrde kapsule, sažetak opisa svojstva lijeka, HALMED, <http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-328.pdf>, pristupljeno 6.12.2017.

Mikolašević I, Orlić L, Mavrinac V, Štimac D, Ostojić D, Rački V i sur. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe. *Medicina fluminensis*, 2016, 52, 148-156

Müller A, Solnick JV. Inflammation, immunity, and vaccine development for Helicobacter pylori, *Heliobacter*, 2011, 16, 26-32.

Omeprazol 20 mg, želučanootporne kapsule, sažetak opisa svojstva lijeka, HALMED, [http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-16-02-287.pdf](http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-287.pdf), pristupljeno 6.12.2017.

OTC Advisor: self-care for gastrointestinal disorders, 2013., [www.coursehero.com](http://www.coursehero.com), pristupljeno 7.10.2017.

Panoprazol 40 mg, želučano otporne tablete, sažetak opisa svojstva lijeka, HALMED, [http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-15-02-137.pdf](http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-137.pdf), pristupljeno 6.12.2017.

Pavić E, Martinis I, Oreč I, Banić M i sur.. Dijetoterapija dispepsije, ulkusne bolesti i gastroezofagealne refluksne bolesti. *Medicus*, 2002, 17, 123-132

Prehrambeni vodič ulkusne bolesti, 2016., [www.plivazdravlja.hr](http://www.plivazdravlja.hr), pristupljeno 6.12.2017.

Razumović J, Rustemović N i sur. Detekcija *Helicobacter pylori* u histološkim uzorcima. *Medicus*, 2012, 21, 231-235

Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *JNM*, 2013, 19, 25-35.

The Science of Acid Control: Therapeutic Implications: PPI Pharmacology 2017., <https://www.medscape.org>, pristupljeno 10.11.2017.

## **7.SAŽETAK/SUMMARY**

## SAŽETAK

Gastritis kao bolest modernoga doba i širokom rasprostranjenošću diljem svijeta svakako zaslužuje pažnju. On predstavlja veliki javno zdravstveni problem ne samo zbog posljedične hospitalizacije i povećanja troškova liječenja, već i zbog smanjene kvalitete života pacijenta. Velik je napredak postignut u definiciji i terapiji gastritisa od otkrića bakterije *H.pylori* 1982. godine do danas. Liječenje infekcije *H.pylori* provodi se kombinacijom IPP-a, makrolida i beta laktamskog antibiotika. Neuspjeh je najčešće povezan s rezistencijom, a ne s reinfekcijom. IPP su visoko efektivni lijekovi čije nuspojave dugoročne primjene moramo temeljito istražiti. Potreban je individualan pristup za svakoga pacijenta te pažljiv i svrsishodan izbor terapije. Uz farmakološke mjere ne smijemo zaboraviti i ne farmakološke mjere koje su jednako važne i služe kao nadopuna. Ulaganjem u znanost i nova istraživanja povećavamo razumijevanje bolesti i problema koje ona nosi. Iskrena znatiželja, potraga za istinom i dobrobit pacijenta neka budu naši glavni motivatori.

## SUMMARY

Gastritis, being a widespread illness of the modern era, certainly deserves our attention. It represents a serious public healthcare problem, because of not only the consequent hospitalization and increased healthcare expenses, but also because it reduces the life quality of those afflicted. Since the initial discovery of the *H. pylori* bacteria in 1982, there has been significant progress in the definition and treatment of Gastritis. The infection caused by the *H. pylori* bacteria is treated with a combination of Proton pump inhibitors (PPIs), macrolides and  $\beta$ -lactam antibiotic, unsuccessful treatment usually being a result of patient resistance, rather than reinfection. PPIs are highly effective drugs whose side effects are yet to be thoroughly examined, keeping in mind the necessity of an individual approach for each patient, as well as a mindful choice of appropriate therapy. In addition to pharmacological measures, we should not neglect equally important non-pharmacological measures, which can be additionally helpful. By investing in new scientific research, we can help raise awareness about this illness and its resulting problems. Honest curiosity, the search for truth, as well as the well-being of our patients, should be our main motivators moving forward.

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA  
KARTICA  
BASIC DOCUMENTATION CARD**



## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Zavod za farmakologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Gastritis: bolest modernog doba

Paula Rubčić

#### SAŽETAK

Gastritis kao bolest modernoga doba i širokom rasprostranjenosti diljem svijeta svakako zaslužuje pažnju. On predstavlja veliki javno zdravstveni problem ne samo zbog posljedične hospitalizacije i povećanja troškova liječenja, već i zbog smanjene kvalitete života pacijenta. Velik je napredak postignut u definiciji i terapiji gastritisa od otkrića bakterije *H.pylori* 1982. godine do danas. Liječenje infekcije *H.pylori* provodi se kombinacijom IPP-a, makrolida i beta laktamskog antibiotika. Neuspjeh je najčešće povezan s rezistencijom, a ne s reinfekcijom. IPP su visoko efektivni lijekovi čije nuspojave dugoročne primjene moramo temeljito istražiti. Potreban je individualan pristup za svakoga pacijenta te pažljiv i svrsishodan izbor terapije. Uz farmakološke mjere ne smijemo zaboraviti i ne farmakološke mjere koje su jednako važne i služe kao nadopuna. Ulaganjem u znanost i nova istraživanja povećavamo razumijevanje bolesti i problema koje ona nosi. Iskrena znatiželja, potraga za istinom i dobrobit pacijenta neka budu naši glavni motivatori.

Rad je pohranjen u Centralnoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 62 stranica, 16 slika, 8 tablica i 21 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku

Ključne riječi: Gastritis, *H.pylori*, terapija, uloga ljekarnika

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

**Dr. sc., Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredna profesorica, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

**Dr. sc. Ivan Pepić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Rad prihvaćen: veljača, 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of Pharmacology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

**Gastritis:**

**Paula Rubčić**

### SUMMARY

Gastritis, being a widespread illness of the modern era, certainly deserves our attention. It represents a serious public healthcare problem, because of not only the consequent hospitalization and increased healthcare expenses, but also because it reduces the life quality of those afflicted. Since the initial discovery of the *H. pylori* bacteria in 1982, there has been significant progress in the definition and treatment of Gastritis. The infection caused by the *H. pylori* bacteria is treated with a combination of Proton pump inhibitors (PPIs), macrolides and  $\beta$ -lactam antibiotic, unsuccessful treatment usually being a result of patient resistance, rather than reinfection. PPIs are highly effective drugs whose side effects are yet to be thoroughly examined, keeping in mind the necessity of an individual approach for each patient, as well as a mindful choice of appropriate therapy. In addition to pharmacological measures, we should not neglect equally important non-pharmacological measures, which can be additionally helpful. By investing in new scientific research, we can help raise awareness about this illness and its resulting problems. Honest curiosity, the search for truth, as well as the well-being of our patients, should be our main motivators moving forward.

The thesis is deposited in the Central Library of Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 62 pages, 16 figure, 8 tables and 21 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Gastritis, therapy, *H.pylori*, role of pharmacist

Menthor: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

**Ivan Pepić, Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis accepted: February, 2018.