

Pavel Skok¹

Peptična razjeda in okužba s *Helicobacter pylori*

Peptic Ulcer and Helicobacter pylori Infection

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: peptična razjeda, *Helicobacter pylori*, okužba, zdravljenje, indikacije

Peptična razjeda želodca in dvanajstnika sodita med najpogostejše bolezni človeštva. Vzroki nastanka globoke poškodbe sluznice so različni, med najpomembnejšimi je okužba s *Helicobacter pylori* in uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Okužba je pomemben etiološki dejavnik različnih bolezni zgornje prebavne cevi, tudi raka želodca. Prva priporočila za izkoreninjenje okužbe so bila sprejeta v večini držav in tudi Sloveniji že pred dobrim desetletjem. Indikacije za zdravljenje okužbe so absolutne in relativne. Med absolutne sodijo peptična razjeda želodca ali dvanajstnika, limfom MALT, atrofični gastritis in želodčni rak. Med relativne indikacije sodijo funkcionalna dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen in zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Najučinkovitejša zdravila za izkoreninjenje okužbe so zaviralec protonske črpalke in kombinacija dveh antibiotikov. Uspešnost zdravljenja okužbe je odvisna zlasti od odpornosti klice na uporabljena antibiotika in od bolnikovega sodelovanja. V prispevku so predstavljeni vzroki peptične razjede, posledice okužbe s *Helicobacter pylori* na sluznici zgornje prebavne cevi, indikacije in najpogostejše kombinacije zdravil za izkoreninjenje okužbe.

503

ABSTRACT

KEY WORDS: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, infection, treatment, indications

Gastric and duodenal peptic ulcers are among the most frequent diseases of mankind. Etiological causes for deep gastric and duodenal mucosal lesions are heterogeneous, and among them *Helicobacter pylori* infection and the use of nonsteroidal-antiinflammatory drugs are most important. Infection with this bacterium is accepted as the main etiological factor for different diseases of the upper digestive tract, including gastric cancer. The majority of countries, along with Slovenia, have accepted national guidelines for the treatment of this infection already a decade ago. The indications for its eradication are absolute and elective. Among absolute indications are gastric and duodenal ulcer disease, MALT lymphoma, atrophic gastritis and gastric cancer, while elective indications include functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease and treatment with nonsteroidal-antiinflammatory drugs. Triple antimicrobial therapies based on proton pump inhibitors and two antibiotics are accepted as the therapy of choice. The results of eradication therapies depend on the local *Helicobacter pylori* resistance rate to antibiotics and patient compliance. The article presents the causes of peptic ulcer, effects of *H. pylori* colonization of upper gastrointestinal tract mucosa, indications and the most commonly used drug combinations for its eradication.

¹ Prof. dr. Pavel Skok, dr. med., Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; pavel.skok@ukc-mb.si

UVOD

Peptična razjeda sodi med najpogostejše bolezni človeštva, saj epidemiologi ocenjujejo, da vsak deseti odrasli zbolí za to boleznijo (1, 2). V državah zahodne Evrope je obolenost z razjedo želodca 0,2–0,3 %, obolenost z razjedo dvanajstnika 1,4 %, pojavnost razjede želodca je 40–50/100.000 prebivalcev, pojavnost razjede dvanajstnika pa 130–150/100.000 prebivalcev (3–6). Za Slovenijo natančnih podatkov o obolenosti in pojavnosti peptične razjede v preteklosti nimamo, sodobnejši podatki o pogostosti peptične razjede v Sloveniji pa zajemajo obdobje 1991–1995 (7, 8). Za oceno epidemiološkega stanja so avtorji uporabili podatke o bolnišničnem zdravljenju, zapletih in umrljivosti zaradi peptične razjede, za analizo pa so si kot modelno pokrajino izbrali Koroško. Z uporabo te epidemiološke metode so ocenili, da ima v Sloveniji peptično razjedo 1,42 % prebivalstva. Pogostost bolezni je večja pri moških (razmerje 2,3 : 1 za želodčno razjedo in 2,8 : 1 za razjedo dvanajstnika), razmerje umrlih glede na spol je za želodčno razjedo enako za oba spola (1 : 1), pri razjedi dvanajstnika pa je umrljivost večja pri moških (1,2 : 1).

Razumevanje etiologije peptične razjede se je v zadnjih dvajsetih letih bistveno spremenilo, k temu je odločilno prispevalo odkritje bakterije *Helicobacter pylori* (HP) leta 1984 in razumevanje posledic, ki jih okužba sproži na sluznici zgornje prebavne cevi. V prispevku so predstavljeni dejavniki, ki povzročijo razvoj peptične razjede, posledice okužbe, sprejete indikacije in najpogostejše kombinacije zdravil za zdravljenje okužbe.

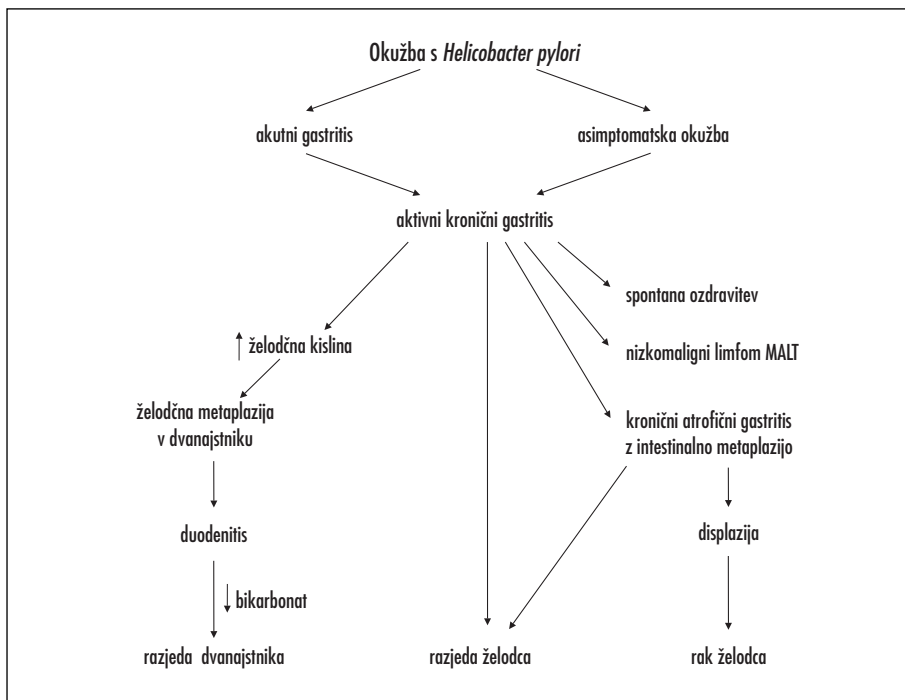
ETIOLOGIJA PEPTIČNE RAZJEDE

Peptična razjeda je ostro omejena poškodba stene votlega dela prebavne cevi, ki sega do submukoze ali muskularis proprie. Najpogosteje se pojavi v dvanajstniku, redkeje v želodcu ali požiralniku, le izjemoma nastane v tankem črevesu ali drugod v prebavni cevi. Pri razjedi želodca so znani številni notranji in zunanji dejavniki, ki vplivajo na razvoj globoke poškodbe sluznice. Med notranje sodi okužba s HP, gastritis, refluks žolča, motnje

motilitete, motnje izločanja sluzi in bikarbonata (HCO_3^-) ter motnje prekrvitve sluznice (2, 6, 8). Etiološko pomembni zunanji dejavniki so povezani z življenjskimi in prehrabnimi navadami. Psihični dejavniki, zlasti dolgotrajen stres, so dodaten sprožilni dejavnik razvoja razjede. Stres neposredno spodbuja izločanje kisline, okrní sposobnost obnove sluznice želodca in ustvari pogoje za nastanek poškodb. Podobne neugodne učinke imata tudi kajenje in alkohol. Med zelo pomembne vzroke sodi tudi uporaba nekaterih zdravil, zlasti nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) in pripravkov acetylsalicilne kisline. Te snovi zmanjšajo izločanje bikarbonata in sluzi, vplivajo na izločanje želodčne kisline, zmanjšajo krvni obtok in upočasnijo obnavljanje sluznice ter zmanjšajo zlepljanje trombocitov. Tudi razjeda dvanajstnika nastane zaradi neskladja med agresivnimi dejavniki in obnovitveno sposobnostjo sluznice dvanajstnika. Najpomembnejši dejavniki so okužba s HP, povečano sproščanje pepsina in želodčne kisline, ki nastane najpogosteje zaradi povečanega osnovnega (bazalnega) in maksimalnega izločanja kisline, povečanega izločanja kisline ponoči, povečanega tonusa vagusa (vpliva X. možganskega živca), okrnjene sposobnosti obnove sluznice zaradi zmanjšane tvorbe prostaglandinov ter motene motilitete (1, 9). Psihični dejavniki, zlasti stres, kajenje in NSAR, neposredno vplivajo tudi na razvoj razjede dvanajstnika. Odkritje bakterije HP ter pojasnitev pomena okužbe za bolezen zgornje prebavne cevi je v bližnji preteklosti, zlasti pa zadnjih 15 let, spremenilo ustaljeno obliko zdravljenja peptične razjede in pripomoglo k sprejemu priporočil za izkoreninjenje okužbe širom po svetu (10). Verjetno bo sprejeti doktrinarni način zdravljenja okužbe v prihodnosti pomembno zmanjšal število bolnikov s peptično razjedo, pa tudi bolnikov z rakom želodca (2, 9, 11).

OKUŽBA S *HELICOBACTER PYLORI*

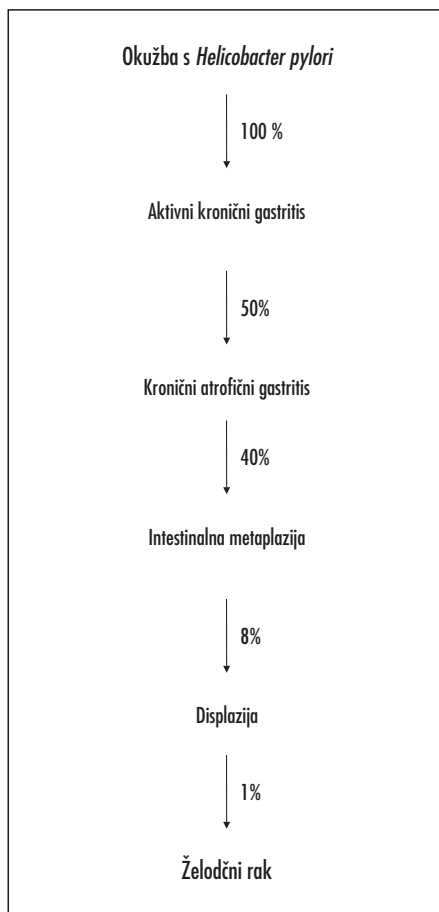
HP je spiralna, mikroaerofilna, po Gramu negativna klica z 2–7 unipolarnimi bički, ki ji omogočajo svedrasto gibanje, velika $3,5 \times 0,5 \mu\text{m}$. Zaradi močno izraženega tkivnega tropizma se naseli samo na celice z želodčnim fenoti -

Slika 1. Možni izidi okužbe s *Helicobacter pylori*.

pom: sluznico želodca in gastrično metaplazijo v dvanajstniku. Izloča encim ureazo, ki razgrajuje sečnino na amoniak in bikarbonat (omogoča nevtralizacijo kisline), med lastnostmi, ki ji omogočajo poselitev sluznice želodca, pa so še adhezini (prilepljenje na sluznico), antigeni Lewis (molekularna mimikrija), endotoksin ter Vac A (vakuolizirajoči citotoksin A) in Cag A (s citotoksinom povezan gen A) (10, 12). Okužba s to klico spremlja človeštvo skozi celotno zgodovino in sodi med najpogostejše. Po ocenah epidemiologov naj bi bila z njo okužena kar polovica človeštva. Klica po poselitvi želodčne sluznice povzroča gastritis pri vseh okuženih, pri 20 % pa razvoj razjede želodca ali dvanajstnika, limfom MALT (angl. *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) ali želodčni rak (10, 12, 13). Slika 1 prikazuje možne izide okužbe, slika 2 pa proces kancerogeneze po Pellao-Correi (11).

Običajno se osebe okužijo do 10. leta starosti. V nerazvitih deželah je prekuženost okrog 90 %, v razvitih delih pa okoli 30 % (13). V Sloveniji je povprečna prekuženost 25,1 %, najvišja, s 54 %, je pri starostni skupini nad

60 let (14). Razlike v prekuženosti med starostnimi skupinami označuje generacijsko značilnost, ki je odraz socialno-ekonomskih pogojev, osebne higiene in bivalnih okoliščin. Stopnja prekuženosti je odvisna od preskrbljenosti s pitno vodo, stanja sanitarne higiene, števila otrok v sobi, prisotnosti okužene matere in ekonomskega stanja družine. Možni načini prenosa okužbe so črevesno-ustni, želodčno-ustni, druge oblike, npr. iatrogena, pa so redke (15). Metode za ugotavljanje okužbe so invazivne in neinvazivne (16–18). Med invazivne, za katere je potrebna endoskopija zgornjih prebavil in odvzem vzorcev sluznice, sodijo hitri ureazni test (HUT), faznokontrastni mikroskopski pregled svežega vzorca, histološka preiskava, kultura sluznice in verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR). Med neinvazivne sodijo dihalni test s sečnino (^{13}C ali ^{14}C), serološke preiskave (določanje protiteles IgG in IgA v krvi, slini, želodčnem soku) in dokazovanje specifičnih protiteles v blatu. Natančnost testov se med seboj razlikuje, tako glede na specifičnost (88,9–100 %), občutljivost



Slika 2. Prikaz karcinogeneze ob okužbi s *Helicobacter pylori* (prirejeno po: P. Correa) (11, 15).

(92,6–100%), pozitivno napovedno vrednost (90,9–100%), negativno napovedno vrednost (90,7–100%) kot seveda tudi po ceni (16). Princip dihalnega testa temelji na reakciji sečnine in ureaze. Pri testu popije bolnik določeno količino označene sečnine, ki ima namesto ^{12}C v molekuli ^{13}C . Ko v želodcu ureaza, ki jo izloča HP, razgradi testno sečnino, se ^{13}C pojavi v bikarbonatnem anionu. Bikarbonatni anion se posrka v kri in se kot CO_2 oziroma $^{13}\text{CO}_2$ izloči v izdihanem zraku. Če izmerimo razmerje $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ pred tem, ko bolniku damo označeno sečnino, in po tem, ko jo je popil, bo to razmerje ob prisotnosti bakterije spremenjeno. Če se razmerje poveča za več kot 4%, je rezultat pozitiven. Izotop ^{13}C je neško - dljiv, primeren tudi za uporabo pri otrocih,

nosečnicah in doječih materah. Po uspešnem izkoreninjenju okužbe je v razvitih državah stopnja ponovne okužbe med 0,5–1 % letno, v nerazvitih pa od 13–24 % letno (19–22). Glavni epidemiološki rezervoar za prenos je človek, bakterijo pa so odkrili tudi v želodcu primatov, mačk in ovc (23, 24). Trenutno poznamo 25 različnih vrst bakterij iz rodu *Helicobacter*, za ljudi sta pomembni le *H. pylori* in *H. heilmanni* (19, 25). Okužba s HP vedno povzroči gastritis, od razširjenosti in intenzivnosti vnetja v organu je v veliki meri odvisen klinični potek okužbe. Pri začetnem vnetnem odgovoru sluznice sodelujejo nevtrofilni granulociti, kasneje pa limfociti T in B ter makrofagi. Vnetno dogajanje spremlja tudi okvara sluznice. Ob okužbi se sproži tudi nastanek protiteles tipa IgA in IgG, ki jih kasneje lahko dokažemo v serumu. Gastritis, ki se razvije po okužbi, ločimo v tri glavne oblike (22):

- enostavni gastritis, za katerega je značilna blaga oblika pangastritisa z omejenim vplivom na izločanje želodčne kisline. Večina okuženih oseb ima to obliko gastritisa, ki ne povzroči resne klinične bolezni,
- razjeda dvanajstnika, ki se pojavi pri približno 15 % okuženih bolnikov. Zanj je značilen gastritis s prizadetostjo antruma in blago prizadetostjo korpusa želodca. Ti bolniki izločajo večje količine gastrina in želodčne kisline. Razlog za to je okvara negativne povratne zanke izločanja kisline (gastrin – želodčna kislina – somatostatin – zavora izločanja gastrina), ki je posledica zmanjšane števila celic D zaradi poškodb antralne sluznice. Okuženi bolniki s to obliko gastritisa imajo razjede dvanajstnika in prepiloričnega predela in rak želodca, ki je najbolj resna oblika gastritisa, za katero je značilna napredovala stopnja gastritisa v korpusu želodca z razvojem multifokalne atrofije, hipo- in aklorhidrije (zmanjšanje količine klorovodikove kisline v želodčnem soku), intestinalne metaplazije, displazije in raka želodca. To obliko gastritisa najdemo le pri 1 % okuženih bolnikov v zahodni Evropi in ZDA. Pogosteje jo ugotovijo pri bolnikih v azijskih državah, kjer je rak želodca tudi pogostejši. Pri teh bolnikih je izločanje kisline majhno ali ga ni, vrednosti gastrina so nizke, nižje so vrednosti pepsinogena I in razmerja pepsinogen I/pepsinogen II.

Na izraženost in razširjenost gastritisa ter klinično sliko okužbe vpliva več dejavnikov: značilnosti bakterijskega seva, genetska predispozicija gostitelja ter vplivi okolja (26, 27). Sevi HP, ki imajo genski zapis *cagA vacA s1m1*, so pogostejše povezani s težjo obliko kroničnega gastritisa, predrakavo preobrazbo sluznice, kot so atrofija, intestinalna metaplazija, displazija, in z rakom želodca. Genski zapis *cagA* vsebuje tudi zapis za makromolekularne strukture tipa 4 sekrecijskega sistema (28). To je »mikroskopski igelni sistem«, ki omogoča injiciranje *CagA* v celice gostitelja, kjer ga celične tirozin-kinaze fosforilirajo. Takšna aktivna oblika *CagA* vpliva na celično sintezo, citoskelet in adhezijo (stike) med celicami. Znano je tudi dejstvo, da *CagA* močno poveča vnetni odgovor gostitelja preko povečane tvorbe interleukina-8 in aktivacije NF- κ B (angl. *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) (29). Tudi nekateri drugi bakterijski geni (*cagE*, *iceA*, *babA2*, *oipA*) so v tesni povezavi z nastankom peptične razjede in raka želodca.

INDIKACIJE ZA IZKORENINJENJE OKUŽBE

Odkritje bakterije HP in pojasnitev njenih učinkov je bistveno spremenilo razumevanje etiologije in zdravljenja različnih bolezni (9, 10, 12, 13, 29). Ključni prelomnici v razumevanju pomena odkritja sta:

- leto 1990, ko so na IX. Svetovnem kongresu gastroenterologov v Sydneyju sprejeli prva priporočila za zdravljenje okužbe ob boleznih zgornje prebavne cevi in
- leto 1994, ko je mednarodna organizacija za raziskave raka IARC (angl. *International Agency for Research on Cancer*) uvrstila bakterijo med karcinogene I. reda in je bilo priporočeno zdravljenje okuženih (1, 9, 10).

Sledeč izsledkom teh raziskav je Evropska skupina za raziskovanje bakterije HP (angl. *European Helicobacter Pylori Study Group*, EHPSG) leta 1996 v Maastrichtu sprejela smernice za zdravljenje okužbe, podobna priporočila za izkoreninjanje okužbe pa so bila nato sprejeta leta 1997 tudi v ameriških (*American Digestive Health Foundation Update Conference*) in

azijskih gastroenteroloških združenjih (*Asia Pacific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection*) (10, 13, 23, 28). Izsledki raziskav so potrdili, da je odstranitev HP najučinkovitejše in hkrati etiološko zdravljenje ulkusne bolezni. Nekateri raziskovalci so bili v svojih pričakovanjih zelo optimistični, menili so, da bo izkoreninjenje okužbe v prihodnosti bistveno spremenilo naravni potek te razširjene bolezni. V Sloveniji je bilo raziskovalno delo na področju okužbe s to klico plodno in Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo je leta 1997 na Otočcu izoblikovalo »Slovenska priporočila za obravnavo okužbe«, širši strokovni javnosti pa so bila nato predstavljena 1998 (2, 9, 26, 30). Robin Warren in Barry Marshall, avstralska raziskovalca, ki sta leta 1984 objavila svoje odkritje bakterije, sta bila za svoje delo nagrajena z Nobelovo nagrado 2005. V zadnjih desetih letih so zaradi izsledkov nekaterih raziskav in novih spoznanj o učinkovanju klice in njeni rakotvornosti preoblikovali in dopolnili osnovna priporočila izkoreninjenja okužbe (priporočila iz Maastrichta 2000 in 2008, priporočila ACG – *American College of Gastroenterology* 2007 in JSHR – *Japan Society for Helicobacter Research* 2009) (31–34). V preteklosti predlagane in sprejete absolutne in relativne (pogojne) indikacije za zdravljenje okužbe so razširili praktično na vse osebe z okužbo. Mnenja o teh razširjenih priporočilih so med gastroenterologi v različnih okoljih deljena, saj ogroženost za rak želodca med posameznimi rasami in zemljepisnimi okolji ni primerljiva, pa tudi pojavnost peptične razjede se pomembno razlikuje (32). Med absolutne indikacije za izkoreninjenje okužbe, za katere med strokovnjaki ni dvomov, sodijo:

- peptična razjeda dvanajstnika ali želodca (v aktivni fazi bolezni, pa tudi če so izražene le brazgotinske spremembe sluznice),
- zapleti peptične razjede (npr. krvavitve),
- limfom MALT,
- atrofični gastritis,
- stanje po operativnem zdravljenju zaradi želodčnega raka (endoskopska mukozektomija ali delna resekcija želodca) ter
- sorodstvo v prvem kolenu z osebami, ki so zboleli za želodčnim rakom.

Med relativne indikacije za izkoreninjenje okužbe sodijo:

- funkcionalna dispepsija,
- gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) ob vzdrževalnem zdravljenju z zaviralci protonске črpalke ter
- redna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) oziroma preparatov acetil-salicilne kisline.

Sodobna priporočila za zdravljenje bolnikov z dispepsijo predlagajo, da se pri vseh bolnikih z dokazano okužbo, ki so mlajši od 45 let, zdravljenje okužbe izvrši. To priporočilo se spremeni v okolju, v katerem je prevalenca okužbe v prebivalstvu manj kot 20 %, kjer se svetuje zdravljenje le z zaviralci protonске črpalke. Pri tem pristopu k zdravljenju se moramo zavedati, da so v drugih okoljih družinskimi zdravnikom dane možnosti neinvazivnih metod določanja okužbe s HP, kot so dihalni test s sečnino, določanja klice v blatu ali serološki testi (15). Med strokovnjaki se mnenja glede izkoreninjenja okužbe in dolgoročnega uspeha pri bolnikih z dispepsijo precej razlikujejo (25, 27). V primeru okužbe pri bolnikih z GERB so sodobna priporočila trenutno takšna, da bolnike z refluksno boleznijo, ki potrebujejo vzdrževalno zdravljenje z zaviralci protonске črpalke, testiramo na okužbo in jih v primeru okužbe tudi zdravimo. Bolniki, ki redno uporabljajo NSAR, predstavljajo raznooliko skupino oseb z različno obolevnostjo okužbe s HP (21). Trenutno uveljavljena priporočila svetujejo, da pri starejših bolnikih, ki potrebujejo trajno vzdrževalno zdravljenje z NSAR/salicilati, ugotovimo prisotnost okužbe ter jo tudi zdravimo. Izjemo predstavljajo mlajši bolniki brez anamnestičnih podatkov o preboleli peptični razjedi ali drugih dejavnikih, pomembnih za razvoj zapletov razjede. Med razširjene indikacije za zdravljenje okužbe s HP, pri katerih je med strokovnjaki sicer še precej pomislekov, sodijo po najodobnejših priporočilih tudi bolniki s slabokrvnostjo, idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP) ter kronično urtikarijo (34). Pri zdravljenju okužbe se moramo zavedati pomena za vznikanje raka želodca, adenokarcinoma (28, 31). Za razvoj te novotvorbe so pomembni virulentni dejavniki bakterije (Cag A in Vac A), odgovor gostitelja na okuž-

bo, ki lahko privede do preobrazbe – displazije sluznice želodca ter razvoja intestinalnega ali difuznega žleznega raka želodca. Izkoreninjenje okužbe lahko povzroči delno reverzibilnost atrofije sluznice, zlasti v antralnem delu želodca, za intestinalno metaplazijo pa izsledki prospektivnih raziskav ne potrjujejo, da je reverzibilna (29, 34, 35). Epidemiologi navajajo, da je možnost za nastanek želodčnega raka pri bolnikih, okuženih s HP, približno 1–2 % (11, 15, 25). Če pri tem upoštevamo visoko prevalenco okužbe v različnih okoljih sveta, je ta indikacija za izkoreninjenje okužbe s ciljem preprečevanja razvoja želodčnega raka trenutno neuresničljiva. Raziskovalci sicer že dolgo razmišljajo o razvoju in uvedbi cepiva, vendar podatki za sedaj niso vzpodbudni.

NAJPOGOSTEJŠE KOMBINACIJE ZDRAVIL ZA IZKORENINJENJE OKUŽBE

V različnih okoljih so glede na dostopnost zdravilnih učinkovin, zaviralcev protonске črpalke (omeprazola, pantoprazola, esomeprazola, lansoprazola, rabeprazola – prvi štiri so registrirani tudi v Sloveniji) ter stopnjo odpornosti na antibiotike priporočene različne kombinacije (*sheme*) zdravil za izkoreninjenje okužbe (25, 31, 33–35). Znani so podatki za nekatere dežele o neuspešnosti zdravljenja zaradi visoke stopnje odpornosti na klaritromicin (15–20 %) ter metronidazol (do 40 %), ki sta pomembni učinkovini zdravljenja okužbe traja 7 dni, med kombinacije, ki jih v Evropi in Sloveniji najpogosteje priporočajo/uporabljajo, sodijo:

1. zaviralec protonске črpalke v standardnem odmerku (20 mg) 2 × dnevno (O) ter kombinacija dveh od treh antibiotikov: klaritromicin (K) 250 ali 500 mg 2 × dnevno, amoksisicilin (A) 1000 mg 2 × dnevno ali metronidazol (M) 400 mg 2 × dnevno. Kombinacijo OKA/OKM bi naj bolnik uporabljal 7 dni. Zaviralec protonске črpalke se lahko nadomesti tudi z ranitidin bizmut subcitratom v standardnem odmerku 2 × dnevno,

2. nadomestna oblika zdravljenja okužbe je: zaviralec protonske črpalke v standardnem odmerku (20 mg) 2 × dnevno (O), bizmut subsalicilat/subcitrát (B) 120 mg 4 × dnevno in metronidazol (M) 400 ali 500 mg 3 × ali 4 × dnevno ter oksitetraciklin (O) 500 mg 4 × dnevno. Ta shema zdravljenja, OBMO, naj bi trajala vsaj 7 dni, po priporočilih v določenih okoljih (ZDA) pa 14 dni (28). V primeru neuspeha zdravljenja okužbe tudi z nadomestno kombinacijo drugega izbora je treba pri bolniku narediti kulturo sluznice želodca in antibiogram. Najpogostejši vzroki za neuspeh zdravljenja okužbe so: slabo sodelovanje bolnika, odpornost bakterije na predpisana zdravila ter zmanjšana učinkovitost antibiotikov zaradi znižanja pH želodčnega soka, nekateri raziskovalci pa navajajo kot razlog neuspeha tudi številnost prisotnih bakterij (33),
3. kot nadomestna zdravila je moč uporabiti tudi naslednje kombinacije:
 - zaviralec protonske črpalke (O) v odmerku 3 × 40 mg ter amoksisicilin (A) 3 × 1000 mg: shema OA,
 - zaviralec protonske črpalke (O) v odmerku 2 × 20 mg, amoksisicilin (A) 2 × 1000 mg in rifabutin (R) 2 × 150 mg (lahko ga nadomestimo z levofloksacinom (L) 2 × 200 mg) za obdobje 7–10 dni – shema OAR/OAL,
 - zaviralec protonske črpalke (O) v odmerku 2 × 20 mg, bizmut subcitrát 4 × 120 mg (B), oksitetraciklin (O) 4 × 500 mg in furazolidon (F) 2 × 200 mg – shema OBOF,
4. v zadnjih letih se je kot nadomestna oblika potrdilo tudi »sekvenčno« zdravljenje:
 - zaviralec protonske črpalke (O) v standardnem odmerku 2 × dnevno in amoksisicilin (A) 2 × 1000 mg 5 dni zapored,

nato še 5 dni zaviralec protonske črpalke (O) v standardnem odmerku 2 × dnevno, klaritromicin (K) 2 × 250 mg in tinidazol (T) 2 × 500 mg – shema OA nato OKT (33, 34).

Čeprav je v kombinacijah zdravil najpogostejše naveden omeprazol, pa ga je moč zamenjati tudi z drugimi zaviralci protonske črpalke. Žal v Sloveniji nekaterih naštetih zdravil nimamo na razpolago, del bolnikov si pomaže z nakupom v tujini. Uspešnost zdravljenja okužbe je smiselno preveriti mesec dni po končanem zdravljenju z neinvazivnim testom, priporoča se dihalni test s sečnino. Pri zdravljenju okužbe se moramo zavedati dejstva, da se bolnik kljub uspešnemu izkoreninjenju okužbe lahko giblje v okolju, kjer je izpostavljen ponovni okužbi, pa tudi zapletom pri zdravljenju okužbe (30). Ob upoštevanju te možnosti je smiselno testirati in zdraviti tudi njegove bližnje.

SKLEP

Razumevanje posledic okužbe s *Helicobacter pylori* je ključno spremenilo zdravljenje peptične razjede želodca in dvanajstnika ter različnih bolezni zgornje prebavne cevi. Sodobna spoznanja so izoblikovala absolutne in relativne indikacije za izkoreninjenje okužbe. Ob vseh različnih kombinacijah učinkovin, ki jih uporabljamo za zdravljenje, ter testih za nadzorovanje uspešnosti pa se moramo zavedati, da pri delu bolnikov žal nismo uspešni. Dejavniki, ki vplivajo na neuspeh, so različni, lahko so povezani z naravo klice ali značilnostmi gostitelja. Pri odločitvah o ukrepih v primeru neuspeha je smiselno bolnika napotiti h gastroenterologu zaradi nadaljnega svetovanja in zdravljenja.

LITERATURA

1. NIH Consensus conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA. 1994; 272: 65–9.
2. Reberšek Gorišek J, Pinter Ž, Pocajt M, et al. Vpliv koloidnega bizmutovega subcitrata in ranitidina na eradikacijo bakterije *Helicobacter pylori* pri bolnikih z gastritisom in ulkusno boleznijo. Zdrav Vestn. 1994; 63: 377–9.
3. Jorgensen T, Binder V, Bonnevill O. Epidemiology in gastroenterology. Scand J Gastroenterol Suppl. 1996; 216: 197–207.
4. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. Am J Gastroenterol. 1997; 92: 614–20.
5. Fock KM. Peptic ulcer disease in the 1990s: an Asian perspective. J Gastroenterol Hepatol. 1997; 12: S23–8.
6. Andersen IB, Bonnevill O, Jorgensen T, et al. Time trends for peptic ulcer disease in Denmark, 1981–1993. Analysis of hospitalization register and mortality data. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 260–6.

7. Grobovšek - Opara S, Vrhovec N, Šelb - Šemerl J. Epidemiologija ulkusne bolezni v Sloveniji. *Krka Med Farm.* 1994; 15 Suppl 1: 5-13.
8. Molj J, Ivanuša M, Drinovec J, et al. Nekateri epidemiološki vidiki ulkusne bolezni v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 1998; 67: 697-701.
9. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 1998; 67: 159-62.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9: 1-2.
11. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735-40.
12. Lee J, O'Morain CA. Consensus or confusion: a review of existing national guidelines on *Helicobacter pylori*-related disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9: 527-31.
13. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 13: 1-12.
14. Tepeš B, Kavčič B, Gubina M, et al. A four year follow-up of duodenal ulcer patients after *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46: 1746-50.
15. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1881-8.
16. Monteiro L, Mascarel A, Sarraqueta AM, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 353-8.
17. Skok P, Križman I, Skok M. H. *pylori* eradication in bleeding peptic ulcer - a prospective, controlled study. *Hepa - togastroenterology.* 2001; 48 Suppl 1: 173.
18. Skok P, Križman I, Skok M. Krvaveča peptična razjeda, nesteroidna protivnetna zdravila in okužba s *Helicobacter pylori* - prospektivna, kontrolirana, randomizirana raziskava. *Zdrav Vestn.* 2002; 71: 357-62.
19. Williams MP, Pounder RE. *Helicobacter pylori*: from the benign to the malignant. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 Suppl 11: S11-6.
20. Barr M, Buckley M, O'Morain C. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14 Suppl 3: 43-7.
21. Santolaria S, Lanas A, Benito R, et al. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID user. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13: 1511-8.
22. Chan FK. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001; 30: 937-52.
23. Bazzoli F. Key points from the revised Maastricht Consensus Report: the impact on general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13 Suppl 2: S3-7.
24. Osredkar J. Dihalni test z sečnino - njegovo mesto v diagnostiki. *Zdrav Vestn.* 2004; 73: 13-7.
25. Tepeš B. Priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Gastroenterolog.* 2005; 20: 77-85.
26. Reberšek Gorišek J, Pinter Ž, Pocaj M, et al. Prikaz raziskav bakterije *Helicobacter pylori* v Splošni bolnišnici Maribor od leta 1988 do 2005. *Zdrav Vestn.* 2006; 75 Suppl 2: 41-8.
27. Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, et al. Can *Helicobacter pylori* eradication regimens be shortened in clinical practice? An open-label, randomized, pilot study of 4 and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin, and tinidazole. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 515-20.
28. Nimish V. New guidelines for *Helicobacter pylori*: applying them to your practice. *Rev Gastroenterol Disord.* 2007; 7: 111-4.
29. Wöhrer S, Troch M, Raderer M. Therapy of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8: 1263-73.
30. Vujnović G, Glumbić I, Skok P. Zdravili povzročen hepatitis - neobičajen zaplet zdravljenja okužbe s *Helicobacter pylori*. In: Fras Z, Poredok P, eds. Zbornik prispevkov. 49. Tavčarjevi dnevi; 2007 Nov 9-10; Portorož. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2007. p. 323-4.
31. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond. *Drugs.* 2008; 68: 725-36.
32. Kwok A, Lam T, Katelaris P, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy: indications, efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2008; 7: 271-81.
33. Skok P. Sodobna priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori*. *Družinska medicina.* 2008; 6 Suppl 5: 190-3.
34. Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 3069-79.
35. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 1587-600.