

Protonų siurblio inhibitorių vaidmuo klinikinėje praktikoje

The role of proton pump inhibitors in the clinical practice

Ramunė Bytautienė, Ilona Trečiokaitė, Jonas Valantinas

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

El. paštas: jonas.valantinas@santa.lt

Center of Hepatology, Gastroenterology and Dietology, Vilnius University Hospital „Santariškių klinikos“, Vilnius, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

E-mail: jonas.valantinas@santa.lt

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI) yra pirmo pasirinkimo vaistai gydant gastroezofaginio reflukso ligą, jos komplikacijas, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opaligę. Jie efektyviai naikina *Helicobacter pylori* sergant peptinėmis opomis. Tai saugūs ir gerai toleruojami vaistai. PSI nepakeičiami gydant nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) sukeltą opaligę, jos profilaktikai, ypač jei NVNU turi būti vartojami ir toliau.

Acid-related disorders of the upper gastrointestinal tract are the most important indications for treatment with a proton pump inhibitor (PPI). PSIs have become the gold standard for gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer treatment. They are effective for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcers. PPI are irreplaceable in achieving healing in ulcers related to non-steroid anti-inflammatory drugs, even during their continued, long-term use, and prevention of such lesions. PPI are safe and well tolerated medicines.

Protonų siurblio inhibitoriai atsirado apie 1980 metus. Omeprazolis buvo pirmasis šios grupės vaistas, paplitęs pasaulinėje rinkoje. Po jo pasirodė lansoprazolis, pantoprazolis. Dar vėliau atsirado antros kartos PSI – rabeprazolis ir esomeprazolis, kurie pasižymi greitesniu ir galingesniu veikimu.

Protonų siurblio inhibitorių veikimo mechanizmas

Žmogaus skrandyje yra daugiau nei vienas milijardas parietalinių ląstelių. Jos gamina druskos rūgštį, dėl kurios skrandžio pH gali siekti 0,8. Somatostatinas, prostaglandinai slopina šios rūgšties gamybą, o ace-

tilcholinai (iš *n. vagus* galūnių), gastrinas (gaminamas skrandžio prievartės urvo ląstelėse), histaminas (iš enterochromafininių ląstelių) skatina.

Jungdamiesi prie savo receptorių parietalinėje ląstelėje acetilcholinai, gastrinas ir histaminas veikia sinergiškai ir aktyvina H^+/K^+-ATP -azę (protonų siurbli). Ji integruojama iš parietalinių ląstelių citoplazmos į sekretinius kanalėlius ir pradeda gaminti vandenilio jonus (protonus).

PSI yra benzilimidazolai, silpni lipofiliniai šarmai. Specialiu enteriniu apvalkalėliu dengtos tabletės ar kapsulės nepakitusios pereina skrandį ir yra rezorbuojamos dvylikapirštėje žarnoje. Enterohepatinės kraujotakos PSI nešami į kepenis.

Kepenyse visi protonų siurblio inhibitoriai yra metabolizuojami citochromo P450 fermentinės sistemos. Svarbūs du šios sistemos fermentai – P 2C19 (CYP2C19) ir 3A4 (CYP3A4). Skirtingi PSI turi ir individualų afinitetą vienam ar kitam fermentui. Pavyzdžiui, esomeprazolį labiau metabolizuoja CYP3A4, o omeprazolį – CYP2C19. Todėl esomeprazolis metabolizuojamas lėčiau ir didesnė vaisto koncentracija išlieka kraujyje. Rabeprazolis metabolizuojamas ne tik fermentinės citochromo P450 sistemos, bet ir nefermentiniu būdu. Dėl to šis PSI mažiau sąveikauja su kitais vaistais.

Per sisteminę kraujotaką PSI iš kepenų patenka į skrandį, prasiskverbia pro parietalinių ląstelių membranas (dėl lipofilinių savybių), citoplazmą ir integruojasi į sekretinius kanalėlius. Rūgščioje terpėje PSI molekūlės prisijungia vandenilio jonus (protonizuojasi), formuojasi aktyvūs sulfonamidų dariniai, kurie susijungia kovalentine jungtimi su H^+/K^+-ATP -aze. Susidaro negrįžtamas inhibicinis kompleksas. Ir nors protonų siurblio inhibitorių molekulių pusinės eliminacijos periodas tesiekia 1–2 valandas, tačiau jų efektas trunka iki 24–72 valandų, t. y. kol H^+/K^+-ATP -azė susintetinama iš naujo.

Svarbu, jog protonų siurblys (H^+/K^+-ATP -azė) ramybės metu yra parietalinių ląstelių citoplazmoje, nėra integruotas į sekretinius kanalėlius, todėl PSI yra neveiklus. Ir nors šie medikamentai bazinei ir maisto sužadintai skrandžio sekrecijai slopinti yra nepakeičiami, bet ne tokie veiksmingi naktinei skrandžio sulčių sekrecijai mažinti.

Tačiau, pavyzdžiui, gastroezofaginio reflukso liga sergančių apie 71% pacientų simptomus jaučia dieną, apie 31% – vakare ir tik apie 11% – naktį [1].

Šalutinis PSI poveikis

Ne daugiau kaip 5% pacientų, vartojančių PSI (paprastai kaip placebo), patiria šalutinių reiškinių.

Visi PSI yra greitai eliminuojami, todėl toksinei PSI koncentracijai kraujyje susidaryti sunku, net ir esant kepenų ar inkstų nepakankamumui, kai pacientai vyresnio amžiaus.

Dažniausiai pasitaikantys šalutiniai reiškiniai – viduriavimas, galvos ar pilvo skausmas, pykinimas, odos bėrimai. Paprastai šie simptomai yra neryškūs ir savaime praeina net nemažinant vaisto dozės.

Ilgą laiką netilo diskusijos apie ilgalaikio PSI vartojimo saugumą. Ar jie nesukelia atrofino gastrito ir kartu nepadidina skrandžio vėžio rizikos, ypač *Helicobacter pylori* užsikrėtusiems pacientams? Ar nereikia šios bakterijos išnaikinti prieš ilgalaikį gydymą PSI?

Lundell su kolegomis pateikė septynerių metų tyrimo rezultatus: lygintos keturios grupės pacientų – dvi *H. pylori* (–) grupės pacientų, vartojančių PSI ir po antirefluksinės terapijos, ir kitos dvi – *H. pylori* (+), vartojančių PSI ir po chirurginio GERL gydymo. Pirmiesiems nebuvo jokių morfologinių atrofiniam gastritui būdingų pokyčių, kitiems rasta gastrito, atrofijos požymių, tačiau jie vertini kaip nereikšmingi [2].

PSI mažina priešgrybelinių vaistų (grizeofulvino, ketokonazolio, itrakonazolio), vitamino B₁₂ ir geležies preparatų, o didina – diazepamą, fenitoiną, orfariną, digoksino koncentraciją kraujyje.

GERL gydymas

Refluksas atsiranda dėl daugelio priežasčių (nepakankamo antirefluksinio mechanizmo, sulėtėjusio maisto pašalinimo iš skrandžio). Pagrindinį žalą atlieka didelio rūgštingumo ir fermentinio aktyvumo (dėl pepsino) skrandžio sultys, patekusios į stemplę. Todėl pagrindinis patogenezinis gydymo tikslas yra visą parą palaikyti kuo didesnę pH, t. y. >4. Esant tokiam pH, skrandyje inaktyvinamas ir pepsinas.

Nemažai žmonių skundžiasi dažnu rėmens graužimu, atpylimu rūgščių turiniu, bet tik 20–40% ligonių endoskopijos metu randama erozinių stemplės pokyčių (patvirtinama erozinė GERL). 50–70% nustatoma neerozinė gastroezofaginio reflukso liga. Išskiriama ir atipinės formos GERL. Tokie pacientai skundžiasi krūtinės skausmu, lėtiniu kosuliu, balso užkimimu. Jiems diagnozuojama bronchų astma, lėtinis laringitas, dantų emalės pažeidimai. Reliuksas patvirtinamas atliekant 24 valandų pH-metriją.

GERL gydymą būtų galima suskirstyti į du etapus: indukcinį ir remisiją palaikantį.

- Esant A ir B laipsnio eroziniam ezofagitui (pagal Los Andželo klasifikaciją), rekomenduojama 4–8 savaites skirti standartines PSI dozes. Jei simptomai išlieka, kartojama endoskopija, ir radus erozijų, gydymas tęsiamas dar keturias savaites.
- Diagnozavus C ir D laipsnio erozinį refluksinį ezofagitą, PSI vartojami 8–12 savaitių, o remisiją palaikantis gydymas trunka 4–8 savaites.
- Neerozinę GERL siūloma gydyti PSI keturias savaites, o vėliau vartoti vaistus pagal poreikį arba nedidelėmis palaikomosiomis PSI dozėmis remisijai palaikyti. Tačiau gydymo rezultatai yra blogesni nei erozinio GERL atveju.
- Atipinei GERL rekomenduojama vartoti PSI dvigubomis standartinėmis dozėmis ne mažiau kaip 12 savaitių.

Nesant efekto reikėtų patikslinti diagnozę. Jei atsakas geras, siūloma mažinti PSI dozę iki mažiausios veiksmingos. Būklei ne visai pagerėjus – tęsti gydymą tomis pačiomis dozėmis iki 6 mėnesių.

Daugumai pacientų, nutraukus indukcinę terapiją ir netaikant palaikomiosios terapijos, GERL atsinaujina. Palaikomajam gydymui rekomenduojama pusė PSI dozės, vartotos remisijai pasiekti. Ši taktika yra veiksminga 80% ligonių, tačiau kitiems 20% (sergantiems sunkesnio laipsnio ezofagitu) sumažinti dozę yra rizikinga [3]. Esomeprazolis šiuo atveju yra išimtis.

- Atlikus randomizuotą dvigubai aklą tyrimą, kurio metu 1000 pacientų palaikomajam gydymui buvo skirta pusė standartinės esomeprazolio dozės – 20 mg, arba 15 mg lansoprazolio. Po 6 mėnesių endoskopiniu būdu nustatyto ezofagito recidy-

vas 9% buvo dažnesnis lansoprazoliu gydytų pacientų. Šis skirtumas padidėjo iki 17% (lansoprazolio nenaudai) atskirai įvertinus ligonių, sergančių sunkiu ezofagitu, atkryčių dažnį [4].

- Kita palyginamoji atsitiktinių imčių studija apėmė 2700 pacientų, sergančių GERL. Pusę metų ligoniai palaikomajam gydymui vartojo arba 20 mg esomeprazolio, arba 20 mg pantoprazolio. Endoskopiškai patvirtinta remisija išliko 87% pirmos grupės pacientų ir 75% – antros ($p < 0,001$) [5].

H₂ receptorių antagonistai ar PSI?

Pastaruoju metu gydant GERL yra laikomasi „pako-
pos žemyn“ principo, kai PSI skiriami iš karto standartinėmis dozėmis, o būklei pagerėjus pereinama prie palaikomųjų dozių.

H₂ receptorių antagonistai nėra rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo vaistai gydant GERL, nes beveik du kartus lėčiau ir mažesniai skaičiui pacientų išnyksta klinikiniai simptomai, blogesnis stemplės erozijų gijimas, nei gydant protonų siurblio inhibitoriais. Tai patvirtino dar 1997 m. Chiba su kolegomis atlikta metaanalizė, kai lygintos šios dvi grupės vaistų, vartojamų eroziniam GERL gydyti [6].

Vartojant PSI pagerėja ne tik gyvenimo kokybė, bet ir ekonominiai rodikliai [7, 8]. Protonų siurblio inhibitorių poveikis yra ilgalaikis, neatsiranda tolerancijos fenomeno.

Protonų siurblio inhibitorių palyginimas

- 2003 m. Klok su kolegomis atliko PSI metaanalizę, siekdamas išsiaiškinti šios grupės vaistų skirtumus. Padaryta išvada, kad GERL gydymo efektas labiau priklauso nuo PSI dozės, o ne PSI specifiškumo. Didinant vaisto dozes, gerėja ir klinikinis atsakas. Šiuo tyrimu nenustatyta, kad kuris protonų siurblio inhibitorius būtų blogiau toleruojamas ar sukeltų daugiau šalutinių reiškinių [9].

Tačiau atlikti randomizuoti, dvigubai akli, kontroliuojami, lyginamieji esomeprazolio ir kitų PSI (omeprazolio, pantoprazolio, lansoprazolio) tyrimai leidžia tvirtinti, kad esomeprazolis ilgesnį laiką per parą palaiko pH > 4.

- Atsitiktinių imčių atviro lyginamojo tyrimo metu ligoniai, sergantys GERL, buvo gydomi standartinėmis PSI dozėmis (esomeprazolio 40 mg/d., rabeprazolio 20 mg/d., lansoprazolio 30 mg/d., omeprazolio 20 mg/d., pantoprazolio 40 mg/d.). Penktą parą atlikta 24 valandų pH-metrija, vertintas skrandžio sulčių pH – kiek valandų jis buvo >4 (esomeprazolio grupėje – 14 valandų, rabeprazolio – 12,1 valandos, omeprazolio – 11,8 valandos, lansoprazolio – 11,5 valandos, pantoprazolio – 10,1 valandos) [10].

Esomeprazolio 40 mg/d. dozė turi stipresnę HCl sekreciją slopianantį poveikį nei kiti PSI, skiriami standartinėmis dozėmis.

Rabeprazolis (20 mg/d.) ir lansoprazolis (30 mg/d.) pradeda veikti greičiau nei omeprazolis (20 mg/d.) ar pantoprazolis (40 mg/d.).

- Erozinio GERL gydymas omeprazoliu ir esomeprazoliu buvo lygintas atsitiktinių imčių daugiacentriū dvigubai aklu tyrimu. Viena pacientų grupė vartojo 40 mg esomeprazolio, o kita – 20 mg omeprazolio. Po 4 ir 8 savaičių kartotas endoskopinis tyrimas. Ligoniai, kuriems po 4 savaičių gydymo stemplės pokyčių nebuvo rasta, tyrime toliau nedalyvavo. Pagrindinis endoskopiškai vertintas kriterijus buvo ezofagito išgydymas po 8 savaičių. Taip pat vertintas ezofagito išgydymas po 4 savaičių, rėmens sumažėjimas ir išnykimas ketvirtą ir aštuntą savaitę, nepageidaujamas vaistų poveikis, gydymo toleravimas.

Erozijų išgydymas aštuntą savaitę atliktos endoskopijos būdu konstatuotas statistiškai reikšmingai dažniau esomeprazolio grupės pacientams nei omeprazolio (atitinkamai 93,7% ir 84,2%). Suskirsčius ezofagitą pagal sunkumo laipsnius (Los Andželo klasifikacija), geresni rezultatai gauti gydant esomeprazoliu: jo poveikis buvo pastovesnis, mažiau priklausė nuo ezofagito sunkumo. Geresni esomeprazolio grupės rezultatai gauti ir vertinant pagal kitus kriterijus: ezofagito išgydymą ketvirtą savaitę (atitinkamai 81,7% ir 68,7%), rėmens išnykimą ketvirtą savaitę (68,3% ir 58,1%, $p < 0,001$) bei retesnę jo reiškimąsi dieną ir naktį. Ketvirtą savaitę išgydytas ezofagitas patvirtintas beveik tokiais pat daliais esomeprazolio grupės ligonių, kaip ir omeprazolio grupės aštuntą savaitę. Nors

dėl lėtesnio metabolizmo esomeprazolio koncentracija plazmoje yra didesnė nei omeprazolio, tačiau nepageidaujamo poveikio dažnumui tai neturėjo įtakos. Dažniausiai pasireiškė galvos skausmas, pykinimas ir viduriavimas. Tai, kad esomeprazolis nesukelia daugiau nepageidaujamų poveikių nei kiti PSI, nurodo ir daugiau autorių.

Šis tyrimas patvirtino, kad skiriant esomeprazolio erozinis ezofagitas išgydomas greičiau ir didesnei daliai ligonių nei gydant omeprazoliu, be to, esomeprazolis greičiau panaikina simptomus. Šiame tyrime rėmens išnykimas koreliavo su endoskopiniu ezofagito požymių sumažėjimu: 85,2% ligonių, kurie ketvirtą gydymo savaitę nebeturėjo nusiskundimų, endoskopijos metu patvirtintas ezofagito išgydymas [11].

Bareto stemplė (BS)

- Bareto stemplė – gastroezofaginio reflukso ligos komplikacija (pasitaiko 6–14% pacientų), kai plokščialąstelis epitelis transformuojasi į cilindrinį ir atsiranda žarninės metaplazijos požymių. Tai yra priešvėžinė būklė ir gali pereiti į adenokarcinomą (0,5–1%).
- Pagrindinis Bareto stemplės gydymo tikslas – palengvinti simptomus, sulėtinti jos progresavimą į navikinę ligą.

Rekomenduojama vartoti vaistus du kartus per dieną, dvigubinant standartines PSI dozes. Esant galimybei reikia atlikti 24 valandų pH-metrija, matuojant stemplės pH, nes rėmens (ar kitų skundų) išnykimas neužtikrina, kad rūgščių sekrecija yra nuslopinta pakankamai.

Nenustatyta, kad intensyvus skrandžio sulčių sekrecijos slopinimas sumažintų BS progresavimo į adenokarcinomą dažnį. Tirti BS sergančių pacientų biopatai prieš ir po gydymo didelėmis PSI dozėmis. Gauti vilčių teikiantys rezultatai – dėl efektyvios terapijos sumažėja ląstelių proliferacija.

Kraujuojančių dvylikapirštės ir skrandžio opų gydymas protonų siurblio inhibitoriais

Endoskopinis gydymas sumažina opų atsinaujinančių kraujavimų riziką, skubių operacijų dažnį ir mirštumą. Labai svarbu kartu skirti ir efektyvių skrandžio rūgšties sekreciją slopinančių vaistų, kurie grei-

tai padidintų pH skrandyje iki daugiau 6 ir išlaikytų tokį 3–4 dienas. Tai apsaugo nuo opos dugne susidariusio krešulio lizės [12].

- Kontroliuojami tyrimai parodė, kad H₂ receptorių antagonistai nesugeba užtikrinti ilgalaikio rūgščių sekrecijos slopinimo, greitai vystosi atsparumas medikamentui, nepagerėja ligos klinikinė baigtis.
- PSI sumažina pakartotinio kraujavimo riziką, chirurginių operacijų skaičių, mirtingumą. Efektyviausia pripažinta schema, kai skiriamas intraveninis omeprazolis ar pantoprazolis 80 mg boliusu, vėliau tęsiant nuolatinę PSI infuziją 8 mg per valandą greičiu 72 valandas. Pacientui pradėjus valgyti, siūloma skirti omeprazolio po 40 mg du kartus per dieną (ar kitą PSI atitinkamomis dozėmis).
- Bardou su kolegomis tyrė ligonių (kuriems yra didelė pakartotinio kraujavimo rizika) klinikines baigtis. Jie buvo gydyti didelėmis geriamųjų ir švirškiamųjų PSI dozėmis. Prieta prie išvados, kad abi PSI formos yra efektyvios mažinant pakartotinių kraujavimų skaičių, bet peroraliniai medikamentai, deja, chirurginių intervencijų ir mirtingumo dažniui įtakos neturi.

***Helicobacter pylori* išnaikinamasis gydymas**

Protonų siurblio inhibitoriai įeina į *Helicobacter pylori* išnaikinimo schemas. Optimalus poveikis gaunamas skiriant PSI du kartus per parą. Rekomenduojama dviguba terapinė dozė, išskyrus esomeprazolį, kurio pakanka išgerti po 20 mg du kartus per dieną. Nėra įrodytas vieno kurio nors PSI pranašumas kitų atžvilgiu [13].

LITERATŪRA

1. Hatlebak JG. Review article: gastric acidity – comparison of esomeprazole with other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl. 1: 10–15.
2. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661–669.

Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo sukeltų simptomų gydymas ir prevencija

Protonų siurblio inhibitoriai sėkmingai gydo NVNU sukeliamas skrandžio ir dvylikapirštės žarnos erozijas, opas, taip pat apsaugo nuo jų atsinaujinimo, ypač jei ir toliau vartojami ulcerogeniškai veikiantys medikamentai. Pakanka standartinių PSI dozių, skiriamų kartą per dieną ryte, ir tik sunkesniais atvejais siūloma jas didinti.

- Yeoman ir bendraautoriai palygino NVNU sukeltų skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų gydymo rezultatus: vieni pacientai gydyti omeprazoliu po 20 mg, o kiti – po 150 mg ranitidinu du kartus per dieną. Po dviejų mėnesių skrandžio opos užgijo 84% omeprazoliu gydytų ligonių, o dvylikapirštės žarnos – 92%, po 6 mėnesių skrandžio opos atsinaujino 5%, dvylikapirštės žarnos – 0,5% ligonių. Ranitidinu gydytų ligonių grupėje opos gijo blogiau (po 2 mėnesių skrandžio opos išnyko 64%, o dvylikapirštės žarnos – 81%), daugiau recidyvų (po 6 mėnesių skrandžio opų rasta 16% pacientų, o dvylikapirštės žarnos – 4%).
- Chan ir bendraautoriai atliko atsitiktinių imčių tyrimą su ligoniais po kraujavimo iš opų: pusę metų vieni pacientai gydyti celekoksibu 400 mg per dieną ir placebo, o kiti – diklofenaku po 150 mg ir omeprazoliu po 20 mg. Pakartotiniai kraujavimai pasireiškė 5,6% pacientų. Tačiau skirtumai tarp pacientų grupių nenustatyta.

Mizoprostolis sumažina NVNU sukeltų opaligės komplikacijų (kraujavimų ir perforacijų) skaičių, bet dėl nepatogaus dozavimo ir dažnų nepageidaujamų reiškinių nėra paplitęs klinikinėje praktikoje.

3. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 95: 903–912.

4. Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA, et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux esophagitis: metropol study results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 333–341.

5. Labenz J, Armstrong D, Katelaris PH, et al. A comparison of esomeprazole and pantoprazole for maintenance treatment of healed erosive esophagitis. *Gut* 2004; 53 Suppl VI: A108.
6. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798–1810.
7. Kulig M, Leodolter A, Vieth M, et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-esophageal reflux disease – an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 767–776.
8. Stalhammar NO, Carlsson J, Peacock R, et al. Cost effectiveness of omeprazole and ranitidine in intermittent treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 483–497.
9. Klock RM, Postma MJ, van Hout BA, et al. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1237–1245.
10. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616–2620.
11. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomised controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 656–665.
12. Barkun AN, Cockram AW, Plourde V, Fedoraks RN. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1565–1584.
13. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *H. pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 647–654.

Gauta: 2006 02 23

Priimta spaudai: 2006 03 14