

Perspektywy leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*

Treatment prospects of *Helicobacter pylori* infection

Dorota Książczyńska, Marta Szandruk, Adam Szeląg

Katedra i Zakład Farmakologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7 (2): 70–77

DOI: 10.5114/pg.2012.28647

Słowa kluczowe: zakażenie *Helicobacter pylori*, antybiotykoterapia, eradykacja.

Key words: *Helicobacter pylori* infection, antibiotic treatment, eradication.

Adres do korespondencji: dr n. med. Dorota Książczyńska, Katedra i Zakład Farmakologii, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, ul. J. Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław, tel.: +48 71 784 14 38, faks: +48 71 784 00 94, e-mail: dorota.ksiadzczynska@am.wroc.pl

Streszczenie

W nieodległej przyszłości leczenie zakażenia wywołanego przez *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) może stanowić istotny problem z powodu wzrastającej oporności tego drobnoustroju na leki przeciwbakteryjne wchodzące w skład schematu eradykacyjnego. Standardowa terapia jest nieskuteczna nawet w 25% przypadków, a dostępne obecnie schematy leczenia tzw. drugiego i trzeciego rzutu – u blisko 20% pacjentów. Te obserwacje skłaniają do podejmowania licznych badań oceniających możliwość zastosowania alternatywnych antybiotyków lub chemioterapeutyków, nowych substancji hamujących rozwój *H. pylori* oraz do poszukiwania nowych schematów eradykacji. Dla poprawy skuteczności terapii i zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ważny jest nie tylko odpowiedni dobór leków, lecz także ich dawek i czasu trwania leczenia. Praca stanowi przegląd wyników badań zmierzających do opracowania optymalnego schematu eradykacyjnego, zwłaszcza w razie niepowodzenia standardowej terapii.

Abstract

In the near future treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection may be problematic because of the growing resistance of this microorganism to antibacterial drugs included in the eradication scheme. Standard therapy is inefficacious in as many as 25% of cases, and currently available second- and third-line schemes are inefficacious in approximately 20% of patients. These observations lead to numerous trials that assess applicability of alternative antibiotics/chemotherapeutics, novel substances inhibiting *H. pylori* growth, and research on new patterns of eradication. In order to improve the healing effectiveness and to decrease the risk of adverse effects, not only appropriate drug selection but also optimal dosage and duration of treatment are essential. This paper presents a review of research results and clinical trials aimed at invention of the best eradication pattern, especially in case of failure of the standard therapy.

Wprowadzenie

Zakażenie wywołane przez *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) powoduje zapalenie błony śluzowej żołądka i miejscową oraz ogólną odpowiedź immunologiczną, która zwykle nie pozwala na samoistne wyeliminowanie tego drobnoustroju z organizmu. Infekcja ta może prowadzić do rozwoju określonych chorób, np. wrzodów trawiennych żołądka i dwunastnicy. Dobrze udokumentowany jest również związek między przewlekłym zakażeniem wywołanym przez *H. pylori* a rozwojem raka i chłoniaka żołądka typu MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*). Wiele następstw zakażenia wywołanego przez *H. pylori* stanowi potencjalne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta, co uzasadnia potrzebę leczenia tej infekcji.

Mimo upływu blisko 30 lat od publikacji Marshalla i Warrena wykazującej związek między obecnością spiralnych bakterii w żołądku a zapaleniem tego narządu i wrzodami trawiennymi [1], nie opracowano idealnego i niezawodnego schematu leczenia eradykacyjnego. Wskazania do eradykacji *H. pylori* zawarte w wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (aktualne w momencie powstania tej pracy) nawiązują do zaleceń europejskich (konsensus z Maastricht III) [2], ale uwzględniają rodzime realia dotyczące m.in. oporności tej bakterii na antybiotyki czy dostępności leków na lokalnym rynku farmaceutycznym [3]. Przyjmuje się, że typowe leczenie obejmuje 10–14-dniową kurację dwoma z trzech podstawowych leków przeciwbakteryjnych, takich jak amoksycyлина (AMX), klarytromycyna (CL)

i metronidazol (MTZ), oraz inhibitorem pompy protonowej (IPP) podawanymi w standardowych dawkach (AMX – 1 g, CL – 500 mg, MTZ – 500 mg, omeprazol – 20 mg, lanzoprazol – 30 mg, pantoprazol – 40 mg) 2 razy na dobę. W razie nieskuteczności tej terapii zaleca się czterolekowy schemat drugiego rzutu (z dodatkiem tetracykliny lub preparatu bizmutu), a w razie kolejnego niepowodzenia strategia postępowania uwzględnia ocenę wrażliwości *H. pylori* na AMX, CL, MTZ i tetracyklinę. Możliwe jest również dodanie probiotyku, przedłużenie leczenia do 14 dni czy leczenie z zastosowaniem AMX i lewofloksacyny. Szczegółowe zalecenia dotyczące empirycznej terapii pierwszego, drugiego i trzeciego rzutu różnią się między poszczególnymi krajami, tym niemniej panuje przekonanie, że przy porównywalnej akceptacji leczenia przez pacjentów i profilu działań niepożądanych odsetek eradykacji uzyskany przy użyciu tych schematów jest niezadowalający [4].

Skuteczność leczenia zależy głównie od wrażliwości bakterii na podawane antybiotyki, która wykazuje duże zróżnicowanie geograficzne związane m.in. z dostępnością i częstością stosowania poszczególnych leków w różnych krajach. Za podstawową przyczynę niepowodzenia terapii uznaje się wzrastającą oporność *H. pylori* na CL i nitroimidazole. Nawet 40–70% szczepów *H. pylori* w krajach rozwijających się oraz wciąż zwiększający się odsetek w krajach rozwiniętych (16,5% w Portugalii, 22,8% we Francji, 32,8% w Hiszpanii) wykazuje oporność na MTZ [5, 6]. Oporność na CL sięga 13% w Stanach Zjednoczonych i przeszło 30% w krajach Europy Zachodniej (36,7% we Francji, 39,4% w Portugalii, 49,2% w Hiszpanii), natomiast nie stanowi istotnego problemu klinicznego w Europie Północnej, prawdopodobnie z powodu rygorystycznego przestrzegania zasad antybiotykoterapii i rzadkiego stosowania CL [6]. Co więcej, występują także szczepy o podwójnej oporności, tj. niewrażliwe zarówno na MTZ, jak i CL (np. w Hiszpanii 15,4%) [5]. W Polsce odsetek szczepów *H. pylori* charakteryzujących się opornością na MTZ, CL i oba antybiotyki jednocześnie wynosi odpowiednio 28%, 46% i 20% [7]. Wprawdzie oporność *H. pylori* na AMX występuje sporadycznie (mniej niż 1% szczepów w badaniach europejskich) [8], ale uczulenie na penicyliny w wywiadzie (wstrząs anafilaktyczny) ogranicza możliwość zastosowania tego skutecznego leku.

Lekooporność *H. pylori* zmniejsza skuteczność terapii i wymusza zastosowanie innowacyjnych schematów terapeutycznych. Są one szczególnie istotne u pacjentów z bezspornymi wskazaniami do eradykacji, u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne.

W związku z tym, że standardowa terapia trójskładnikowa zawodzi nawet u 25% pacjentów, a dotychczasowe schematy drugiego i trzeciego rzutu są nieskuteczne w bli-

sko 20% przypadków, pojawiają się wyniki badań oceniających możliwość zastosowania alternatywnych antybiotyków lub chemioterapeutyków, nowych substancji przeciwbakteryjnych oraz zmodyfikowanych schematów eradykacji. Proponuje się m.in. zamianę leku antybakteryjnego na inny antybiotyk, zwiększenie dawki dotychczas stosowanego leku, terapię sekwencyjną czy dodanie substancji poprawiających skuteczność i tolerancję leczenia.

Artykuł stanowi przegląd piśmiennictwa poświęconego temu zagadnieniu u dorosłych pacjentów, z wyłączeniem badań dotyczących probiotyków.

Alternatywne schematy eradykacji

Najczęstsza modyfikacja schematów leczenia zakażenia wywołanego przez *H. pylori* polega na zastosowaniu innych niż standardowe leków przeciwbakteryjnych aktywnych wobec tego drobnoustroju. Należą do nich przede wszystkim fluorochinolony najnowszych generacji, tj. lewofloksacyna (LEV), moksyflokscacyna, gatifloksacyna, garenoksacyna i sitafloksacyna, a także nitrofurany (furazolidon) i ryfabutyna (RFB).

Fluorochinolony

Dostępna w Polsce, choć kosztowna (opakowanie zawierające 7 tabletek á 250 mg kosztuje około 70 zł), lewofloksacyna (LEV) stanowi częsty składnik różnego typu „ratunkowych” schematów eradykacyjnych [9].

W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu hiszpańskim obejmującym 300 pacjentów, u których pierwsze leczenie (AMX, CL, IPP) zakończyło się niepowodzeniem, wykazano, że skuteczność drugiego schematu eradykacyjnego (LEV w dawce 500 mg 2 razy na dobę, AMX i omeprazol – dawkowanie standardowe przez 10 dni) wynosiła 81% w analizie *per-protocol* (PP) i 77% w analizie *intention-to-treat* (ITT) [10]. Działania niepożądane dotyczyły 22% pacjentów i miały łagodny charakter, przy czym przeważały nudności (8%), metaliczny smak (5%) oraz bóle brzucha i mięśni (po 3%).

W innym badaniu w grupie 160 pacjentów porównywano skuteczność i tolerancję czterech różnych schematów drugiego rzutu z LEV:esomeprazol w dawce 20 mg 2 razy na dobę, AMX w dawce 1 g 2 razy na dobę, LEV w dawce 500 mg raz na dobę przez 7 i 10 dni oraz LEV w dawce 500 mg 2 razy na dobę przez 7 i 10 dni [11]. Najwyższą skuteczność eradykacji (ponad 85%) uzyskano w drugiej z wymienionych grup. Sposób dawkowania LEV (raz lub 2 razy dziennie) nie wpłynął na odsetek eradykacji. Łagodne działania niepożądane wystąpiły u 16% pacjentów, częściej podczas dłuższego leczenia i podawania LEV 2 razy na dobę. Wydaje się, że czas trwania leczenia LEV jest głównym czynnikiem decydującym o jego powodzeniu [11, 12].

Bago i wsp. w badaniu z randomizacją poddali 150 pacjentów alternatywnej terapii z użyciem moksyflokscyny [13]. Jedna grupa chorych otrzymywała moksyflokscynę w dawce 400 mg raz na dobę oraz AMX i lanzoprazol w dawkach standardowych przez 7 dni, natomiast druga przyjmowała te same leki przez 10 dni. Odsetek eradykacji wyniósł w pierwszej grupie badanych 84% i 76%, w drugiej 90% i 84%, odpowiednio w analizie ITT i PP. Kuracja była dobrze tolerowana. Łagodne dolegliwości żołądkowo-jelitowe i bóle głowy zgłaszali częściej (bez znamienności statystycznej) pacjenci poddani 10-dniowej terapii. Mimo badań uzasadniających stosowanie moksyflokscyny zarówno w terapii pierwszego rzutu [14], jak i podczas kolejnej próby leczenia w razie jednoczesnej oporności *H. pylori* na CL i MTZ [15], wysoki koszt leku (opakowanie zawierające 7 tabletek à 400 mg kosztuje około 180 zł) istotnie ogranicza jego użycie.

Sharara i wsp. ocenili skuteczność 7-dniowego podawania gatiflokscyny (400 mg raz na dobę), AMX (1 g 2 razy na dobę) i rabeprazolu (20 mg 2 razy na dobę) u 45 pacjentów, uzyskując odsetek eradykacji 84,4% zarówno w analizie ITT, jak i PP [16]. W innej próbie badacze sprawdzili efektywność eradykacji *H. pylori* po zastosowaniu trójlekowego schematu zawierającego gatifloksacynę, jednak po wcześniejszej ocenie wrażliwości patogenu na ten chemioterapeutyk i analizie mutacji w genie *gyrA* (warunkuje oporność zależną od przezbłonowych pomp aktywnie usuwających lek z komórek bakterii). Podawanie przez tydzień gatifloksacyny (400 mg raz na dobę), AMX (500 mg 4 razy na dobę) i rabeprazolu (10 mg 4 razy na dobę) charakteryzowała większa skuteczność u pacjentów zakażonych szczepem wrażliwym na gatifloksacynę i/lub bez mutacji *gyrA* w porównaniu z grupą osób z infekcją wywołaną przez szczepy odporne na ten lek lub z mutacją *gyrA* (100% vs 33,3%) [17]. W przeciwieństwie do schematów zawierających LEV bądź moksyflokscynę, skuteczność terapii trójlekowej z gatifloksacyną nie różni się znamienne w zależności od czasu trwania leczenia, a jej stosowanie przez 7 dni jest wystarczające.

Gatifloksacyna była przedmiotem wielu obiecujących badań, ale należy pamiętać, że w 2006 roku ze względu na znaczną toksyczność została wycofana z obrotu w Stanach Zjednoczonych.

Niedawno za sprawą badaczy japońskich do grupy fluorochinolonów branych pod uwagę w schematach eradykacyjnych dołączyła sitafloksacyna (100 mg 2 razy na dobę) w połączeniu z IPP oraz AMX lub MTZ w standardowych dawkach jako składowa terapii trzeciego rzutu [18]. Skuteczność takiego schematu eradykacyjnego oceniano odpowiednio na 100% i 91,6%. Badania *in vitro* pokazują, że najnowsze fluorochinolony (sita-

floksacyna i garenoksacyna) charakteryzują się wyższą aktywnością przeciwbakteryjną ocenianą na podstawie wartości minimalnego stężenia hamującego (*minimal inhibitory concentration* – MIC) w porównaniu z gatifloksacyną i LEV [19].

Ryfabutyna

Wartościową alternatywę dla standardowych protokołów eradykacji stanowią trójlekowe kombinacje z wykorzystaniem RFB, półsyntetycznej pochodnej ryfamycyny o działaniu bakteriobójczym wobec bakterii G(-) i G(+).

Schemat trójskładnikowy (RFB 150 mg 2 razy na dobę, AMX i IPP w dawce standardowej) zastosowany u 67 pacjentów ze średnio dwiema nieudanymi próbami leczenia okazał się skuteczny u 95% pacjentów, gdy RFB stanowiła składnik schematu drugiego rzutu, ale jedynie 68%, jeśli przed zastosowaniem tego leku przeprowadzono co najmniej dwie zakończone niepowodzeniem próby eradykacji [20]. Skuteczność terapii nie zależała od pochodzenia etnicznego, wieku, płci i wskazań do leczenia, a łagodne działania niepożądane wystąpiły u 10% pacjentów. Czynnikiem ograniczającym stosowanie RFB jest potencjalna mielotoksyczność leku (odwracalna leuko- i trombocytopenia) [21].

W świetle badań porównujących RFB i LEV stosowane po dwóch nieudanych próbach eradykacji 10-dniowy schemat z RFB (RFB w dawce 150 mg 2 razy na dobę, AMX w dawce 1 g 2 razy na dobę, omeprazol w dawce 20 mg 2 razy na dobę) okazał się mniej skuteczny (45% w analizie ITT i PP) niż 10-dniowy schemat z LEV (LEV w dawce 500 mg 2 razy na dobę, AMX w dawce 1 g 2 razy na dobę, omeprazol w dawce 20 mg 2 razy na dobę) – 81% w analizie PP i 85% w analizie ITT [22].

Z kolei Gisbert i wsp. w prospektywnym, jednośrodkowym badaniu obejmującym 500 pacjentów ocenili skuteczność i działania niepożądane czterech kolejno stosowanych schematów eradykacyjnych: I – bizmut, tetracyklina, MTZ, omeprazol; II – cytrynian bizmutu, tetracyklina, MTZ; III – AMX, LEV, omeprazol; IV – AMX, RFB, omeprazol [23]. Co najmniej 92% pacjentów stosowało się do zaleceń terapii. Działania niepożądane obserwowano u 30%, 37% i 55% pacjentów stosujących odpowiednio schemat II, III i IV, przy skuteczności odpowiednio 70%, 74% i 76%. Całkowity odsetek eradykacji uzyskany po zastosowaniu wszystkich schematów leczenia wynosił 99,5%. Autorzy tej pracy uważają, że można zastosować leczenie empiryczne kolejnymi schematami o wzrastającym odsetku działań niepożądanych bez konieczności wykonywania posiewu i oceny antybiogramu po niepowodzeniu drugiej lub trzeciej próby eradykacji.

Furazolidon

Jako substytut MTZ w schematach eradykacyjnych można zastosować furazolidon, pochodną nitrofuranu, na którą *H. pylori* rzadko bywa oporny.

Porównano trzy schematy leczenia: w pierwszym pacjenci przez 14 dni otrzymywali omeprazol w dawce 20 mg 2 razy na dobę, cytrynian bizmutu w dawce 240 mg 2 razy na dobę, AMX w dawce 1 g 2 razy na dobę oraz MTZ w dawce 500 mg 2 razy na dobę, w drugim MTZ zastąpiono furazolidonem w dawce 200 mg 2 razy na dobę, w trzecim natomiast pacjenci otrzymywali przez pierwsze 7 dni schemat z furazolidonem, a przez następny tydzień schemat z MTZ. Uzyskane wyniki analizy PP oraz ITT dowodzą najmniejszej skuteczności eradykacji u pacjentów leczonych kombinacją leków zawierającą MTZ – odpowiednio 83,1% i 74,5%. Większy odsetek eradykacji wystąpił w grupie pacjentów przyjmujących furazolidon przez 14 dni (PP 95,2%, ITT 87%) lub według trzeciego schematu (PP 95,3%, ITT 86,6%) [24].

Furazolidon może również zastępować CL w alternatywnych schematach leczenia zakażenia wywołanego przez *H. pylori*. Celem badania obejmującego 118 pacjentów była ocena efektywności schematów zawierających CL lub furazolidon w populacji z dużym odsetkiem szczepów opornych na MTZ. Pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie omeprazol w dawce 20 mg 2 razy na dobę, AMX w dawce 1 g 2 razy na dobę, cytrynian bizmutu w dawce 240 mg 2 razy na dobę i CL w dawce 500 mg 2 razy na dobę lub furazolidon w dawce 200 mg 2 razy na dobę. Wyniki analizy ITT pokazują zbliżony odsetek eradykacji w obu grupach, odpowiednio 84% i 85%, natomiast analizy PP – jednakowy wynik (90%) dla obu grup. Warto podkreślić, że furazolidon jest skuteczny w schemacie zarówno trój- (omeprazol + AMX + furazolidon), jak i czterolekowym (omeprazol + AMX + cytrynian bizmutu raniitydyny + furazolidon) w przypadku szczepów odpornych jednocześnie na MTZ i CL [25].

Pomimo przewagi schematów z furazolidonem, ich użycie jest ograniczone ze względu na częste działania niepożądane wywoływane przez ten chemioterapeutyk, takie jak zawroty głowy, gorączka, ogólne osłabienie, skórne odczyny alergiczne, wymioty, biegunka. Ujawniają się one zwykle w drugim tygodniu leczenia i mogą prowadzić do przerwania terapii. Kuracja dawką mniejszą niż 400 mg/dobę wywołuje wprawdzie rzadziej działania niepożądane, ale jest nieskuteczna w leczeniu zakażenia wywołanego przez *H. pylori*. Najbardziej obiecujące wydaje się połączenie 7-dniowej kuracji z furazolidonem, a przez kolejny tydzień z MTZ, co zapewnia skuteczność eradykacji jak podczas 14-dniowego leczenia furazolidonem przy jednoczesnym znamienym zmniejszeniu liczby oraz częstości

występowania działań niepożądanych. Furazolidon jest dostępny w Polsce w postaci zawiesiny doustnej, a opakowanie leku (17 mg/5 ml, opakowanie 160 g) kosztuje około 9 zł.

Terapia sekwencyjna

Terapia sekwencyjna pozwala na zastosowanie w następujących po sobie etapach, trwających zwykle 5–7 dni, większej liczby antybiotyków, np. IPP + AMX przez 5 dni, IPP + CL + nitroimidazol przez kolejne 5 dni, co umożliwia wykorzystanie różnych mechanizmów działania przeciwbakteryjnego przy mniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych [26, 27]. Leczenie rozpoczyna się od AMX, która rzadko indukuje oporność, a uszkadzając ścianę komórkową bakterii, jednocześnie chroni przed rozwojem oporności na CL w mechanizmie polegającym na „wypompowywaniu” leku z komórki, co uniemożliwia wiązanie antybiotyku z rybosomem bakterii [28].

W badaniu Paoluzi i wsp. porównano skuteczność 7-dniowej standardowej terapii trójskładnikowej (esomeprazol w dawce 20 mg 2 razy na dobę, AMX w dawce 2 g 2 razy na dobę, CL w dawce 500 mg 2 razy na dobę) i sekwencyjnej terapii 8- oraz 10-dniowej (esomeprazol z AMX w dawce jw. przez 4 i 5 dni, a następnie z CL i tynidazolem w dawce 500 mg 2 razy na dobę przez odpowiednio 4 i 5 dni) [29]. Obie terapie sekwencyjne wykazały porównywalną, większą niż terapia standardowa, skuteczność zarówno w analizie ITT, jak i PP. W metaanalizie Gatta i wsp. terapia sekwencyjna okazała się skuteczniejsza zarówno od 7-, jak i 10-dniowej terapii potrójnej, niezależnie od wskazań do eradykacji oraz wieku pacjenta [30].

Podjęmowane są również próby stosowania terapii sekwencyjnej z LEV. W wieloośrodkowym badaniu klinicznym pacjenci otrzymywali przez pierwsze 5 dni omeprazol i AMX w standardowych dawkach, przez następne 5 dni omeprazol w dawce 20 mg 2 razy na dobę, tynidazol w dawce 500 mg 2 razy na dobę i – w zależności od grupy – dodatkowo CL w dawce 500 mg 2 razy na dobę, LEV w dawce 250 mg 2 razy na dobę lub LEV w dawce 500 mg 2 razy na dobę, uzyskując w poszczególnych grupach odsetek eradykacji odpowiednio 80,8%, 96% i 96,8% w analizie ITT oraz odsetek występowania działań niepożądanych odpowiednio 23,7%, 22,1% i 23,5% [31].

Metaanaliza 22 prób zastosowania terapii sekwencyjnej pokazuje dużą skuteczność takiego postępowania (91,3% i 93,7% odpowiednio w analizie ITT i PP) [32]. Działania niepożądane, głównie w postaci słabo i średnio nasilonych dolegliwości żołądkowo-jelitowych, wystąpiły u 9,9% pacjentów, z czego zaledwie 0,003% przerwało z tego powodu leczenie. Wysoką skuteczność

i dobrą tolerancję terapii sekwencyjnej w porównaniu z klasyczną trójlekową z CL potwierdzają również wyniki badań Francavilla i wsp. [33] oraz de Francesco i wsp., także w odniesieniu do wysoce opornych na CL szczepów z mutacją w pozycji A2143G podjednostki 23S RNA *H. pylori* [34].

Inhibitory pompy protonowej

Nowością jest próba modyfikacji dawkowania IPP wchodzącego w skład schematu eradykacyjnego w celu zwiększenia jego skuteczności. Metaanaliza 6 badań z randomizacją, w których porównywano standardową i dużą dawkę IPP podawanych przez 7 dni 2 razy na dobę w ramach terapii trójskładnikowej z CL i AMX lub MTZ, wykazała większą skuteczność eradykacji w drugim przypadku (82% vs 74%), przy czym korzyści obserwowano, gdy porównywano omeprazol w dawce 20 mg lub pantoprazol w dawce 40 mg z esomeprazolem w dawce 40 mg [11].

Dzięki odmiennej strukturze przestrzennej esomeprazol (S-izomer omeprazolu) podlega wolniejszemu metabolizmowi niż omeprazol, czego konsekwencją jest większa biodostępność esomeprazolu w komórkach okładzinowych i silniejsze niż w przypadku pozostałych IPP hamowanie wydzielania kwasu solnego. W badaniu porównawczym przeprowadzonym wśród zdrowych ochotników wartości pH > 4 w żołądku utrzymywały się ponad 12 godzin u 92%, 54%, 44% osób otrzymujących odpowiednio 40 i 20 mg esomeprazolu oraz 20 mg omeprazolu. Zatem 40 mg esomeprazolu zapewnia najbardziej efektywny, długotrwały wzrost pH w żołądku oraz najkrótszy czas trwania nocnego wydzielania kwasu solnego. Użycie większej dawki esomeprazolu wydaje się uzasadnione, ponieważ czas trwania nocnego wydzielania kwasu solnego oraz skuteczna 24-godzinna kontrola pH w żołądku wpływa na sukces eradykacji, tj. im silniejsze hamowanie wydzielania kwasu solnego, tym większy odsetek eradykacji (mediana pH u pacjentów po skutecznej eradykacji wynosi $5,7 \pm 0,2$, a u pacjentów z niepowodzeniem eradykacji – $4,2 \pm 0,4$) [35].

Należy także pamiętać, że IPP są substratem izoenzymu CYP2C19 cytochromu P450, którego genetycznie uwarunkowany polimorfizm determinuje osobnicze różnice kinetyki leków wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia zakażenia wywołanego przez *H. pylori* [36]. U tzw. wolnych metabolizerów obserwuje się znaczny wzrost pH w żołądku, wzmożone uwalnianie gastryny, mniejsze stężenie pepsynogenu I i zmiany morfologiczne w błonie śluzowej żołądka, natomiast u intensywnie metabolizujących homozygot – mniejszą skuteczność eradykacji, co teoretycznie mogłoby stanowić wskazanie do zastąpienia IPP cytrynianem bizmutu ranytidyny [37].

Substancje pomocnicze

Poza probiotykami, które wpływają korzystnie na skuteczność i częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia eradykacyjnego, uzupełnieniem standardowej terapii trójlekowej może być laktoferyna. Prospektywne badanie z randomizacją oceniające skuteczność trójlekowego schematu (esomeprazol w dawce 20 mg 2 razy na dobę, CL w dawce 500 mg 2 razy na dobę, AMX w dawce 1 g 2 razy na dobę) w porównaniu z analogicznym schematem wzbogaconym laktoferyną (200 mg 2 razy na dobę) dowodzi, że dodanie laktoferyny zwiększa istotnie efektywność leczenia [38]. Właściwości bakteriobójcze laktoferyny przypisuje się chelatowaniu jonów żelaza niezbędnych do wzrostu bakterii oraz zwiększeniu przepuszczalności ściany komórkowej, co w konsekwencji powoduje utratę substancji wewnątrzkomórkowych. Laktoferyna zwiększa ponadto przenikanie antybiotyku do wnętrza mikroorganizmu i tym samym wykazuje działanie synergistyczne z lekiem przeciwbakteryjnym [39].

Inną substancją potencjalnie użyteczną w eradykacji *H. pylori* jest tani i powszechnie dostępny kwas cytrynowy. Roztwory kwasu cytrynowego o stężeniu 7% i 14% wykazują w badaniach *in vitro* zdolność do zahamowania wzrostu *H. pylori* [40]. Wprawdzie kwas cytrynowy może drażnić błonę śluzową przewodu pokarmowego, powodować nudności czy biegunkę, jednak dzieje się tak po zastosowaniu dużych stężeń lub dużej ilości tej substancji.

Nowe substancje

Celem wielu współczesnych badań eksperymentalnych jest znalezienie nowej – skuteczniejszej i bezpieczniejszej niż dotychczasowe leki – substancji przeciwko *H. pylori*. Przegląd piśmiennictwa dostarcza informacji na temat różnych związków, których struktura wywodzi się wprawdzie od leków o ugruntowanej pozycji w zwalczaniu zakażenia wywołanego przez *H. pylori*, ale już skuteczność przewyższa znacznie dotychczas stosowane preparaty. Badania *in vitro* N-[5-(5-nitro-2-heteroarylo)-1,3,4-tiadiazolo-2-yl]-tiomorfoliny oraz innych pochodnych 1,3,4-tiadiazoli prowadzone na 20 szczepach *H. pylori* dowodzą ich dużej aktywności mikrobiologicznej ocenianej przez porównanie średnicy strefy zahamowania wzrostu bakterii. Przeciętna długość średnicy strefy zahamowania wzrostu wskazuje, że wszystkie nowe pochodne 1,3,4-tiadiazolotiomorfoliny w dawce 8 µg na płytkę charakteryzują się wysoką aktywnością przeciw *H. pylori* w porównaniu z MTZ podanym w tej samej dawce (> 27 mm vs 16,3 mm). Ponadto większość pochodnych pozostaje aktywna również przy mniejszych stężeniach, tj. 2–4 µg na płytkę (strefa zahamowania wzrostu > 20 mm) w prze-

ciwieństwie do MTZ, który w takich dawkach ma niewielką aktywność przeciwbakteryjną [41, 42].

Chimenti i wsp. przeprowadzili badania obejmujące pochodne 1-acetylo-3,5-difenylo-4,5-dihydro-(1H)-pirazolu, w których ocenili ich aktywność przeciwbakteryjną. Wszystkie te substancje charakteryzuje znamienna aktywność przeciwko *H. pylori*, również przeciwko szczepom opornym na lek referencyjny, jakim w badaniach był MTZ. Wśród analizowanych pochodnych pirazolu najsilniejsze działanie przeciwko *H. pylori* wykazały te z grupą N1-acetylową, z grupą 4-metoksyloową w pierścieniu 5-fenylo i grupami 2,4-hydroksyloowymi w pierścieniu 3-fenylo, dla których wartości MIC przeciwko szczepom *H. pylori* opornym na MTZ były najmniejsze [43].

W badaniach obejmujących *N*-podstawione-2-okso-2H-1-benzenopirano-3-karboksamidopochodne, przeprowadzonych z użyciem 20 szczepów *H. pylori*, w tym 5 szczepów opornych na MTZ, wykazano, że substancje te są aktywne wobec opornych szczepów *H. pylori* z wartościami MIC mniejszymi niż dla leku referencyjnego. Co więcej, badane związki wykazują również działanie przeciwwzapalne, a hamując syntezę IL-8, mogą się przyczyniać do zmniejszania stanu zapalnego błony śluzowej zakażonej *H. pylori* [44].

Ostatnio przedstawiono również metaanalizę skuteczności antybakteryjnej nowej postaci CL w postaci doustnego systemu terapeutycznego o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej i czynnika antybakteryjnego CsA-13. Skuteczność eradykacji opornych szczepów *H. pylori* oceniono na 90–98% [45]. Czynniki antybakteryjne CsA-13 należą do kationowych antybiotyków steroidowych (*ceragenins*) – syntetycznych cząsteczek o małej masie, składających się ze sterolu połączonego z aminokwasami i innymi grupami chemicznymi. Dodatkowo naładowana cząsteczka CsA-13, naruszając integralność ściany komórkowej mikroorganizmu, wykazuje działanie bakteriobójcze wobec patogenów G(+) i G(-), w tym szczepów bakterii *H. pylori* opornych na MTZ i/lub CL. Wyniki badań *in vitro* pokazują, że aktywność przeciwbakteryjna cząsteczki CsA-13 nie zmienia się po preinkubacji w roztworach naśladujących sok żołądkowy o pH 1,5 z dodatkiem pepsyny lub mucyny [46].

Choć wyniki badań *in vitro* są obiecujące, należy pamiętać, że nie zawsze można je ekstrapolować na warunki *in vivo*, szczególnie gdy dany test przeprowadzany jest w środowisku skrajnie różnym od fizjologicznego.

Podsumowanie

Każda próba eradykacji *H. pylori*, z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, wymaga w pierwszej kolejności krytycznej weryfikacji wskazań do leczenia zakażenia tym drobnoustrojem. W razie niepowodzenia dotychczasowego leczenia należy również sprawdzić,

czy pacjent stosował leki według obowiązujących wytycznych i zgodnie z zaleceniem lekarza.

Ustalenie niezawodnego i pozbawionego działań niepożądanych sposobu leczenia zakażenia wywołanego przez *H. pylori* jest praktycznie niemożliwe. Mimo licznych prób nie udało się określić idealnego sposobu dawkowania, doboru leków oraz czasu trwania terapii. Obiecujące wyniki badań oceniających alternatywne schematy eradykacyjne wskazują na możliwość zastosowania leków nieujętych w dotychczasowych wytycznych.

W razie przeciwwskazań do podawania penicylin można rozważyć schemat obejmujący MTZ i CL, a w przypadku oporności *H. pylori* na te leki – fluorochinolony nowej generacji, np. lewofloksacynę, moksifloksacynę, furazolidon czy RFB. Zastosowanie terapii sekwencyjnej, opartej na podawaniu większej ilości antybiotyków w następujących po sobie etapach, wydaje się szczególnie uzasadnione w przypadku dzieci, u których po nieudanych próbach eradykacji nie można stosować schematów zawierających fluorochinolony. Często postępowanie w przypadku zakażenia szczepami opornymi, zwłaszcza wielolekoopornymi, ma charakter empiryczny, nieujęty w określony wcześniej schemat leczenia. Podobnie jak w przypadku innych zakażeń, posiew pobranego materiału z antybiogramem może pomóc podjąć ostateczną decyzję o doborze leków optymalnych dla danego pacjenta.

Alternatywę dla leków stosowanych dotychczas w terapii zakażeń spowodowanych przez *H. pylori* będą mogły stanowić nowe substancje skuteczne w badaniach *in vitro*, jeśli ich skuteczność zostanie potwierdzona w dalszych badaniach, w tym *in vivo*.

Piśmiennictwo

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 323: 1311-5.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. The European Helicobacter Study Group (EHSg) Current concept in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
3. Dzieniszewski J, Jarosz M; Grupa Robocza PTG-E do spraw zakażenia Helicobacter pylori. Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakażeniu Helicobacter pylori – consensus 2008. *Gastroenterol Pol* 2008; 15: 323-31.
4. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 65-73.
5. Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, et al. Clarithromycin vs. furazolidone in quadruple therapy regimen for the treatment of Helicobacter pylori in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 411-6.
6. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.

7. Dzierżanowska-Fangrat K, Rożynek E, Celińska-Cedro D, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 230-4.
8. Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M. Correlation between substitutions in penicillin binding protein 1 and amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 939-44.
9. Kuo CH, Hu HM, Kuo FC, et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after standard therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1017-24.
10. Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernandez M, et al. Second line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 Patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 71-6.
11. di Caro S, Franceschi F, Mariani A, et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 480-5.
12. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 35-44.
13. Bago J, Majstorović K, Belošić-Halle Z, et al. Antimicrobial resistance of *H. pylori* to the outcome of 10-days vs. 7-days moxifloxacin based therapy for the eradication: a randomized controlled trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2010; 9: 13.
14. Sacco F, Spezzaferro M, Amitrano M, et al. Efficacy of four different moxifloxacin-based triple therapies for first-line *H. pylori* treatment. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 110-4.
15. Miehke S, Schneider-Brachert W, Kirsch C, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2008; 13: 69-74.
16. Sharara AI, Chaar HF, Aoun E, et al. Efficacy and safety of rabeprazole, amoxicillin, and gatifloxacin after treatment failure of initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2006; 11: 231-6.
17. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, et al. Gatifloxacin-based triple therapy as third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 167-70.
18. Furuta T, Sugimoto M, Codaira C, et al. Comparison of triple rabeprazole/metronidazole/sitafloxacin therapy with triple rabeprazole/amoxicillin/sitafloxacin therapy as the third rescue regimen for eradication of *H. pylori*. *Helicobacter* 2010; 14: 28.
19. Otani T, Tanaka M, Ito E, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of DK-507k, a novel fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3750-9.
20. van der Poorten D, Katelaris PH. The effectiveness of rifabutin triple therapy for patients with difficult-to-eradicate *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1537-42.
21. Parente F, Cucino C, Bianchi-Porro G, et al. Treatment options for patients with *Helicobacter pylori* infection resistant to one or more eradication attempts. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 523-8.
22. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1469-74.
23. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 346-54.
24. Khatibian M, Ajvadi Y, Nasseri-Moghaddam S, et al. Furazolidone-based, metronidazole-based, or a combination regimen for eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Arch Iranian Med* 2007; 10: 161-7.
25. Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S. Clarithromycin vs. furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 411-6.
26. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 715-8.
27. Zullo A, de Francesco V, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2007; 56: 1353-7.
28. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, et al. Drug combinations with amoxicillin reduces selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 67-70.
29. Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, et al. Ten and eight-day sequential therapy in comparison to standard triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled study on efficacy and tolerability. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 261-6.
30. Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-79.
31. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut* 2010; 59: 1465-70.
32. Vaira D, Zullo A, Hassan C, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: the time is now! *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2: 317-22.
33. Francavilla R, Lionetti E, Castellana SP, et al. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 129: 1414-5.
34. de Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006; 144: 94-100.
35. Scarpignato C. Towards the ideal regimen for *Helicobacter pylori* eradication: the search continues. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 243-7.
36. Wojtczak A, Skrętkowicz J. Kliniczne znaczenie polimorfizmu wybranych genów cytochromu P-450 rodziny CYP1, podrodziny CYP2A, CYP2B oraz CYP2C. *Pol Merk Lek* 2009; 153: 248-52.
37. Annabhani A, Paradowski L, Sajewicz Z, et al. Management in patients with *Helicobacter pylori* eradication failure. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15: 1087-92.
38. de Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E, et al. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 951-6.

39. di Mario F, Aragona G, Dal-Bo N, et al. Bovine lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication: an open, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1235-40.
40. Zazgornik J, Mittermayer H. Citric acid inhibits growth of *Helicobacter pylori* in vitro: a new strategy for eradication. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 38-40.
41. Javad M, Siavoshi F, Emami S, et al. Synthesis and in vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of N-[5-(5-nitro-2-heteroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thiomorpholines and related compounds. *Eur J Med Chem* 2008; 43: 1575-80.
42. Foroumadi A, Rineh A, Emami S, et al. Synthesis and anti-*Helicobacter pylori* activity of 5-(nitroaryl)-1,3,4-thiadiazoles with certain sulfur containing alkyl side chain. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; 18: 3315-20.
43. Chimenti F, Bizzarri B, Manna F, et al. Synthesis and in vitro selective anti-*Helicobacter pylori* activity of pyrazoline derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15: 603-7.
44. Chimenti F, Bizzarri B, Bolasco A, et al. Synthesis, selective anti-*Helicobacter pylori* activity, and cytotoxicity of novel N-substituted-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamides. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20: 4922-6.
45. Vaiciunas S, Oliveira MA, Bezerra IL, et al. Floating-bioadhesive microspheres of clarithromycin versus antibacterial agent caragenin CsA-13 for eradication of *Helicobacter pylori* resistant: meta-analysis. *Gastroenterology* 2010; 138: 339-40.
46. Leszczyńska K, Namiot A, Fein DE, et al. Bactericidal activities of the cationic steroid CSA-13 and the cathelicidin peptide LL-37 against *Helicobacter pylori* in simulated gastric juice. *BMC Microbiol* 2009; 9: 187-9.