

Nowe możliwości leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*

New perspective of the treatment of *Helicobacter pylori* infection

Franciszek Iwańczak, Barbara Iwańczak

II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Akademii Medycznej we Wrocławiu

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (6): 364–369

DOI: 10.5114/pg.2011.25991

Słowa kluczowe: *Helicobacter pylori*, oporność, eradykacja, nowe leki, terapia sekwencyjna.

Key words: *Helicobacter pylori*, resistance, compliance, eradication, sequential therapy.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Barbara Iwańczak, II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia, Akademia Medyczna, ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52, 50-369 Wrocław, tel./faks: +48 71 770 30 45, +48 71 770 30 46, e-mail: barbara@iwaniczak.com

Streszczenie

W pracy omówiono wpływ niektórych czynników na skuteczność eradykacji oraz nowe możliwości leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*. Największy problem stanowi narastająca oporność na klarytromycynę oraz bardzo duża oporność na metronidazol. Z tego powodu niezmiernie ważny w leczeniu zakażenia *H. pylori* jest wybór właściwego zestawu antybiotyków i/lub chemioterapeutyków. Autorzy przytaczają wyniki skuteczności eradykacji w zależności od stosowanych schematów leczenia. Zwracają uwagę na znaczenie czasu trwania terapii oraz przestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarskich. Przytaczają wyniki badania dotyczącego skuteczności eradykacji z zastosowaniem tetracykliny, bizmutu, lewofloksacyny, moksyflokscacyny i innych. Omawiają terapię sekwencyjną oraz przytaczają zalecenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakażeniu *H. pylori*.

Abstract

In the present review the influence of certain factors on the effectiveness of treatment course and new possibilities of medication of *Helicobacter pylori* infections are outlined. Increasing resistance against clarithromycin and high resistance against metronidazole pose the greatest challenge. Therefore, the choice of the proper set of antibiotics and chemotherapeutics is of the greatest importance. The authors present the results of eradication depending on treatment schemas. The authors also direct attention at the importance of the duration of the treatment and compliance of patients in fulfilment of medical advice. Results of treatment effectiveness with tetracycline, bismuth, levofloxacin, moxifloxacin, and other medications are presented. Sequence therapy and recommendations for the treatment of *H. pylori* infection of the Working Group of the Polish Society of Gastroenterology are discussed.

Wprowadzenie

Odkrycie przez Marshalla i Warrena spiralnych bakterii *Helicobacter pylori* w żołądku człowieka z przewlekłym zapaleniem śluzówki i chorobą wrzodową przyczyniło się do rozwoju badań nad etiopatogenezą chorób przewodu pokarmowego [1] i do odkrycia nowych gatunków *Helicobacter* u ludzi i zwierząt, które zasiedlają nie tylko żołądek, lecz także błonę śluzową jelita oraz drogi żółciowe [2, 3]. Badany jest związek tych szczepów z chorobami wątroby, stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, pierwotną żółciową marskością wątroby, a nawet z kamcią żółciową i innymi chorobami. Pod wpływem wyników tych nowych badań rozszerzono wskazania do eradyka-

cji *H. pylori*. W przypadku objawów pozażołądkowych wskazaniem do eradykacji jest samoistna plamica małopłytkowa oraz niedokrwistość z niedoboru żelaza, po wykluczeniu innych przyczyn [4, 5].

Zarówno wskazania, jak i przeciwwskazania do diagnozowania i leczenia zakażenia *H. pylori* określają zalecenia opracowane przez grupy robocze towarzystw naukowych w Europie, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, a także w Polsce [4–6]. Zgodnie z przyjętymi ustaleniami badania w kierunku zakażenia *H. pylori* u dzieci powinny być wykonywane tylko wtedy, gdy objawy sugerują istnienie choroby organicznej i są na tyle poważne, że uzasadniają wykonanie gastroduodenoskopii z pobraniem wycinków błony śluzowej do badania.

Testy diagnostyczne natomiast należy wykonywać w celu wyjaśnienia przyczyny poważnych lub przewlekłych dolegliwości wymagających eradykacji *H. pylori*. W razie braku objawów choroby organicznej decyzja o badaniu diagnostycznym w kierunku zakażenia *H. pylori* powinna być podejmowana indywidualnie, po rozpatrzeniu ewentualnych korzyści lub działań niepożądanych związanych z eradykacją.

Leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*

Badania nad skutecznością leczenia *H. pylori* skupiają się na zastosowaniu takiego schematu, który będzie dawał największy wskaźnik eradykacji i jednocześnie wiązał się z małą częstością występowania działań niepożądanych. Skuteczność różnych schematów leczenia zależy od wrażliwości szczepów *H. pylori* na zastosowane antybiotyki i chemioterapeutyki, doboru leków, czasu trwania terapii oraz przestrzegania przez pacjentów zaleceń leczniczych. Najlepsze wyniki daje na ogół pierwsza kuracja, następne kuracje – szczególnie z tym samym antybiotykiem – mogą być mniej skuteczne z powodu narastającej wtórnej oporności *H. pylori*. Niezależnie od wymienionych czynników, palenie papierosów i picie kawy zmniejsza skuteczność eradykacji [7].

Oporność *Helicobacter pylori* na antybiotyki i chemioterapeutyki

Oporność *H. pylori* wykazuje w ostatniej dekadzie tendencję wzrostową. Zależy to od częstości przyjmowania leków zastosowanych w eradykacji zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych. Według Mégraud oporność *H. pylori* w poszczególnych krajach europejskich jest zróżnicowana i wynosi w przypadku klarytromycyny 5–28%, a metronidazolu 20–40%. Oporność ta jest znacznie większa w krajach rozwijających się i kształtuje się na poziomie 50–80% [8]. W badaniach przeprowadzonych u dzieci z 14 krajów europejskich wykazano pierwotną oporność na klarytromycynę wynoszącą 24%, przy czym u dzieci z krajów Europy Zachodniej wynosiła ona 8–15% w zależności od regionu [9]. Wyniki badań wielośrodkowych przeprowadzonych w Polsce wykazały, że u pacjenta nieleczzonego *H. pylori* może wykazywać oporność pierwotną na klarytromycynę w 22%, natomiast u leczzonego w 54%. Pierwotna oporność na klarytromycynę była większa u dzieci (28%) w porównaniu z dorosłymi (15%). Wykazano przy tym bardzo duże zróżnicowanie regionalne, które wynosiło 0–33%. Oporność na metronidazol nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi regionami oraz szczepami *H. pylori* u dzieci i dorosłych i wynosiła odpowiednio 40% i 42%. Większą oporność *H. pylori* na metronidazol wykazano natomiast u kobiet w porównaniu z mężczyznami, odpowiednio

58,5% i 37%. Podwójną oporność *H. pylori* na klarytromycynę i metronidazol stwierdzono u 20% badanych. Nie wykazano oporności na amoksyycynę, cyprofloksacynę i tetracyclinę [10, 11].

W badaniach dotyczących wrażliwości *H. pylori* prowadzonych od kilkunastu lat u dzieci przez Gościński i wsp. we Wrocławiu wykazano narastającą oporność *H. pylori* na klarytromycynę. W latach 1997–2000 oporność pierwotna *H. pylori* na klarytromycynę wynosiła 5,7%, natomiast na metronidazol 30,4%. Po 4–6 tygodniach od zakończenia leczenia 15,7% szczepów *H. pylori* było opornych na klarytromycynę oraz 51% na metronidazol. Wszystkie badane szczepy były wrażliwe na amoksyycynę. Szczepy *H. pylori* odporne na metronidazol występowały częściej u dziewczynek niż u chłopców [12]. W latach 2007–2008 zanotowano znaczny wzrost oporności. Oporność pierwotna *H. pylori* na klarytromycynę wynosiła już 24%, a na metronidazol 32% [13]. Również Koletzko i wsp. wykazali wzrost oporności wtórnej *H. pylori*. Po leczeniu wzrastała oporność szczepów *H. pylori* na metronidazol z 23% do 35% i na klarytromycynę z 20% do 42%, a oporność podwójna z 5,3% do 15,3% [9]. W licznych analizach wykazano, że w uzyskaniu dobrych wyników eradykacji *H. pylori* większe znaczenie ma oporność na klarytromycynę niż metronidazol. Fischbach i Evans w przeprowadzonej metaanalizie obejmującej ponad 10 000 pacjentów wykazali, że w terapii trójlekowej pierwszego rzutu oporność na klarytromycynę zmniejszała skuteczność eradykacji *H. pylori* do 66%, a na metronidazol o 14%, natomiast w terapii czteroskładnikowej złożonej z inhibitora pompy protonowej, amoksyycyny, klarytromycyny i metronidazolu wpływ oporności bakterii na klarytromycynę lub metronidazol był niewielki [14].

Schematy leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*

Zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych w Polsce, Europie i Stanach Zjednoczonych obowiązuje zasada stosowania równolegle trzech leków, a mianowicie inhibitora pompy protonowej, amoksyycyny oraz klarytromycyny lub metronidazolu. Zastosowanie inhibitora pompy protonowej zwiększa biodostępność stosowanych antybiotyków, przyspiesza gojenie i powoduje ustąpienie dolegliwości bólowych. Należy zaznaczyć, że u dzieci jedynym zarejestrowanym w Polsce inhibitorem pompy protonowej jest omeprazol, natomiast u pacjentów dorosłych, oprócz omeprazolu, stosuje się lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol i ezomeprazol.

W związku z narastającą opornością *H. pylori* na klarytromycynę poszukuje się nowych leków i schematów leczenia, które zwiększą wskaźnik eradykacji. Jednym z nich jest wydłużenie czasu trwania kuracji z 7 do 10

lub 14 dni, a kolejnym wprowadzenie przy nieznaney wrażliwości *H. pylori* zamiast klarytromycyny – metronidazolu, tetracykliny czy związków bizmutu. Wśród nowych leków wymienia się także lewofloksacynę, moksyflokscynę i ryfabutyne, która jako lek przeciwożuźliczy może tworzyć, przy zwiększającej się liczbie chorych na gruźlicę, prątki gruźlicy lekooporne i niekorzystnie wpływać na leczenie gruźlicy [15–18]. Lewofloksacyna jest chemioterapeutykem z grupy fluorochinolonów o silnym działaniu bakterioobójczym na bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie. Stosuje się ją w leczeniu chorych na gruźlicę, których prątki są odporne na leki przeciwożuźlicowe. U dzieci nie należy stosować tego leku przed zakończeniem procesu wzrastania, gdyż chinolony mogą niszczyć chrząstkę stawową i prowadzić do zapalenia ścięgna Achillesa [19]. Moksyflokscyna jest także syntetycznym chemioterapeutykem z grupy fluorochinolonów o szerokim zakresie działania. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając po 1–4 godzinach maksymalne stężenie we krwi. Lek zobojętniająco sok żołądkowy zmniejszając jej biodostępność. Moksyflokscyna wydłuża odstęp QT i nasila toksyczność m.in. antybiotyków z grupy makrolidów, leków przeciwożuźliczych oraz może powodować zaburzenia rytmu serca [20].

Liou i wsp. analizowali skuteczność eradykacji *H. pylori* w schematach trójskładnikowych zawierających lewofloksacynę i klarytromycynę w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu zakażenia *H. pylori*. Pacjentów losowo włączono do grupy (LLA), w której stosowano 7-dniowy schemat terapii: lanzoprazol (30 mg 2 razy dziennie), lewofloksacynę (750 mg raz dziennie) i amoksycylinę (1000 mg 2 razy dziennie), lub do grupy (LKA), w której stosowano: lanzoprazol (30 mg 2 razy dziennie), klarytromycynę (500 mg 2 razy dziennie) i amoksycylinę (1000 mg 2 razy dziennie). Pacjentów z dodatnim wynikiem testu oddechowego z węglem ¹³C po pierwszej terapii leczono drugim schematem (LKA) w tych samych dawkach przez 10 dni. Przeprowadzona analiza wykazała większą skuteczność lanzoprazolu, klarytromycyny i amoksycyliny w pierwszym rzucie leczenia zakażenia *H. pylori* w porównaniu z drugim. W przypadku oporności na lewofloksacynę lub klarytromycynę odsetek eradykacji był statystycznie istotnie mniejszy [16]. Potwierdza to istotny wpływ oporności *H. pylori* na skuteczność eradykacji.

Sacco i wsp. oceniali skuteczność moksyflokscyny w schemacie trójskładnikowym w leczeniu pierwszego rzutu *H. pylori*. Pacjentów przydzielano losowo do poszczególnych grup. Stosowano esomeprazol (20 mg 2 razy dziennie), amoksycylinę (1000 mg 2 razy dziennie) oraz moksyflokscynę w jednym z 4 sposobów dawkowania. Czas leczenia wynosił 10, 7 lub 5 dni. Skuteczność eradykacji oceniano testem oddechowym (*urea*

breath test – UBT) po 2 miesiącach od zakończenia kuracji. Autorzy wykazali, że 10-dniowa kuracja była skuteczniejsza w pierwszym rzucie eradykacji *H. pylori* w porównaniu z kuracją 5- lub 7-dniową oraz dawka moksyflokscyny 2 razy 400 mg dziennie była skuteczniejsza niż dawka 400 mg raz dziennie przez 10 dni [17]. Wyniki tych badań potwierdzają, że wydłużenie terapii do 10 dni wpływa na uzyskane wyniki eradykacji. Zagari i wsp. badali wpływ terapii 7- i 14-dniowej na skuteczność eradykacji, bezpieczeństwo i przestrzeganie zaleceń przez pacjentów. Autorzy nie wykazali statystycznie istotnych różnic pomiędzy 7- i 14-dniową kuracją [21]. W badaniach przeprowadzonych ostatnio w Chorwacji Filipec Kanizaj i wsp. wykazali większą skuteczność eradykacji *H. pylori* w leczeniu 14-dniowym w porównaniu z 10- lub 7-dniowym [22].

Malferteiner i wsp. porównali 10-dniową terapię omeprazolem, bizmutem, metronidazolem i tetracykliną (OBMT) z 7-dniową terapią omeprazolem, amoksycyliną, klarytromycyną (OAC). Wyniki tych badań wykazały wyższy stopień eradykacji u pacjentów leczonych OBMT w porównaniu z OAC. Wskaźnik eradykacji wynosił 93,3% vs 69,6% ($p < 0,001$) [23]. Luther i wsp. przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanalizę badań z randomizacją i grupą kontrolną, w których porównywali terapię czteroskładnikową złożoną z inhibitora pompy protonowej, bizmutu, tetracykliny i metronidazolu z terapią trójskładnikową złożoną z inhibitora pompy protonowej, klarytromycyny i amoksycyliny. Do analizy włączono 1679 pacjentów. Uzyskany odsetek eradykacji w leczeniu pierwszego rzutu zakażenia *H. pylori* był podobny i wynosił 78,3% vs 77%. Również występowanie działań niepożądanych było porównywalne w obu grupach [18]. Mimo często sprzecznych wyników dotyczących czasu trwania kuracji obecnie istnieje tendencja do jej wydłużenia i wprowadzenia nowych leków [4, 5, 24].

W uzyskaniu dobrych wyników eradykacji *H. pylori* bardzo ważną rolę odgrywa przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjenta, które jest trudne do oceny. Według Lee i wsp. blisko 10% pacjentów nie stosuje się do zaleceń i nie przyjmuje nawet do 60% zalecanych leków. Może to prowadzić do niepowodzenia eradykacji nawet w około 30%, mimo że stosowane antybiotyki były zgodne z wrażliwością *H. pylori* [25]. Graham i wsp. wykazali, że skuteczność terapii trójlekowej u pacjentów przyjmujących 60% i więcej zleconych dawek leków wynosi 96%, a przyjmujących poniżej 60% zleconych leków – 69%. Wydaje się, że nieprzestrzeganie zaleceń może tłumaczyć niektóre wyniki wykazujące małą skuteczność eradykacji mimo wrażliwości szczepów *H. pylori* na stosowane leki [26].

Zgodnie z ustaleniami Grupy Roboczej PTG-E dotyczącymi postępowania w zakażeniu *H. pylori* w pierw-

szym rzucie leczenia należy stosować inhibitor pompy protonowej, amoksycylinę i metronidazol przez 10–14 dni, a w dalszej kolejności inhibitor pompy protonowej, amoksycylinę i klarytromycynę. Przy braku skuteczności terapii pierwszego rzutu w drugim rzucie u chorych zakażonych *H. pylori* należy zastosować terapię czteroskładnikową składającą się z inhibitora pompy protonowej, amoksycyliny, metronidazolu i tetracykliny, względnie z inhibitora pompy protonowej, amoksycyliny, metronidazolu i soli bizmutu. Trzeba zaznaczyć, że nie powinno się stosować tetracykliny u dzieci do 9. roku życia [20], a preparaty bizmutu są obecnie niedostępne w Polsce. W razie niepowodzenia tej terapii wskazana jest ocena wrażliwości izolowanych szczepów *H. pylori* i/lub rozważenie wprowadzenia lewofloksacyny z amoksycyliną i przedłużenie leczenia do 14 dni. Należy zaznaczyć, że ryfabutyna i lewofloksacyna nie są dotąd dostępne w Polsce w terapii eradykacyjnej *H. pylori*.

Konsensus pediatryczny w przypadku nieznannej wrażliwości *H. pylori* na antybiotyki zaleca: inhibitor pompy protonowej, amoksycylinę, metronidazol lub inhibitor pompy protonowej, amoksycylinę, klarytromycynę lub preparaty bizmutu, amoksycylinę, metronidazol, względnie terapię sekwencyjną. W przypadku oporności *H. pylori* na klarytromycynę zaleca stosowanie inhibitora pompy protonowej, amoksycylinę, metronidazol przez 2 tygodnie albo preparaty soli bizmutu [6].

Leczenie sekwencyjne zakażenia *Helicobacter pylori*

W ostatniej dekadzie pojawiło się wiele badań wykazujących wyższość terapii sekwencyjnej nad dotychczas stosowanymi różnymi schematami leczenia zakażenia *H. pylori*. W terapii sekwencyjnej zmienił się jedynie sposób podawania dotychczas stosowanych leków. Autorzy zalecają 10-dniową terapię: przez pierwsze 5 dni inhibitor pompy protonowej i amoksycylinę, a przez następne 5 dni inhibitor pompy protonowej, klarytromycynę i metronidazol lub tinidazol. Schemat terapii i dawkowanie leków przedstawiono w tabeli I.

Według zwolenników leczenia sekwencyjnego w pierwszych 5 dniach leczenia amoksycyliną dochodzi

do osłabienia ściany komórki bakterii, co zapobiega tworzeniu się kanałów blokujących wejścia klarytromycyny do wnętrza i wytwarzaniu lekooporności. Ułatwia to działanie klarytromycyny i nitroimidazoli w drugiej fazie leczenia [27]. Autorzy zakładają, także że wstępna terapia inhibitorem pompy protonowej i amoksycyliną redukuje liczbę szczepów *H. pylori*, tak że następująca po niej terapia trójskładnikowa prowadzi do eradykacji. Należy zaznaczyć, że terapia dwuskładnikowa złożona z inhibitora pompy protonowej i amoksycyliny, przy braku oporności *H. pylori* na amoksycylinę, może także doprowadzić do eradykacji. Jak wykazały badania własne sprzed kilkunastu lat, skuteczność eradykacji *H. pylori* oceniana na podstawie hodowli, po zastosowaniu omeprazolu i amoksycyliny przez 10 dni u dzieci w wieku 7–18 lat wynosiła 60%, natomiast po zastosowaniu omeprazolu i klarytromycyny przez 10 dni tylko 30% [28].

Wu i wsp. porównali skuteczność leczenia sekwencyjnego i jednoczesnego oraz analizowali wpływ antybiotykooporności. Badania z randomizacją przeprowadzono u 232 pacjentów, którym włączono 10-dniowe leczenie sekwencyjne (115 pacjentów) przy użyciu inhibitora pompy protonowej, amoksycyliny (5 dni), a następnie inhibitora pompy protonowej, klarytromycyny i pochodnej imidazolowej (5 dni), oraz w grupie 117 pacjentów, którym wymienione leki podawano jednocześnie przez 10 dni. Uzyskano porównywalną skuteczność eradykacji wynoszącą powyżej 90% w obu grupach. Na skuteczność eradykacji miała wpływ oporność na klarytromycynę, przestrzeganie zaleceń oraz działania niepożądane. Według autorów jednoczesne leczenie może być bardziej właściwym postępowaniem u pacjentów z antybiotykoopornością [29].

Paoluzi i wsp. porównali skuteczność terapii sekwencyjnej i standardowej trójskładnikowej w eradykacji *H. pylori*. Terapię sekwencyjną stosowano przez 8 lub 10 dni, następnie standardową trójskładnikową przez 7 dni. Pacjentów przydzielano losowo do jednej z trzech grup. W terapii sekwencyjnej stosowano ezomeprazol w dawce 20 mg 2 razy na dobę z amoksycyliną w dawce 1000 mg 2 razy na dobę przez 4 lub 5 dni. Następnie klarytromycynę w dawce 500 mg 2 razy na dobę i tini-

Tabela I. Dawkowanie leków stosowanych w terapii sekwencyjnej u dzieci
Table I. Dosage of the medicament used in sequential therapy in children

Dni leczenia	Nazwa leku	Dawkowanie
1.–5.	inhibitor pompy protonowej	1 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 2 × 20 mg/dobę
	amoksycylina	50 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 2 × 1 g/dobę
6.–10.	inhibitor pompy protonowej	1 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 2 × 20 mg/dobę
	klarytromycyna	15 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 2 × 500 mg
	metronidazol (tinidazol)	20 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 2 × 500 mg/dobę

dazol w dawce 500 mg 2 razy na dobę, odpowiednio 4 lub 5 dni. W terapii standardowej stosowano ezomeprazol w dawce 20 mg 2 razy na dobę, amoksycylinę w dawce 1000 mg 2 razy na dobę i klarytromycynę w dawce 500 mg 2 razy na dobę przez 7 dni. Odsetek eradykacji *H. pylori* zarówno w 8-, jak i 10-dniowej terapii sekwencyjnej był większy niż w terapii standardowej (83% i 86% vs 66%, $p < 0,02$). Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic pomiędzy oboma schematami sekwencyjnymi. Według autorów terapia sekwencyjna może stanowić wartościową alternatywę dla standardowej terapii trójskładnikowej [30].

Molina-Infante i wsp. porównali wyniki eradykacji *H. pylori* klarytromycyną lub lewofloksacyną w schemacie trójskładnikowym i sekwencyjnym w leczeniu zakażenia pierwszego rzutu. W 10-dniowym schemacie leczenia 460 pacjentów podzielono na 4 grupy, w każdej po 115 pacjentów. W pierwszej grupie stosowano omeprazol, klarytromycynę i amoksycylinę (OKA); w drugiej omeprazol, lewofloksacynę i amoksycylinę (OLA); w trzeciej schemat sekwencyjny: omeprazol z amoksycyliną przez 5 dni, następnie omeprazol, klarytromycynę i metronidazol przez kolejne 5 dni (OAKM); w czwartej zmodyfikowany schemat leczenia sekwencyjnego, tzn. omeprazol i amoksycylinę przez 5 dni, następnie przez 5 dni omeprazol, lewofloksacynę, a zamiast klarytromycyny metronidazol (OALM). Wyniki eradykacji *H. pylori* oceniano testem oddechowym z izotopem węgla ^{13}C . Najmniejszy odsetek eradykacji uzyskano, stosując schemat OKA (66%) w porównaniu ze wszystkimi pozostałymi schematami leczenia ($p < 0,05$), w których odsetek wyleczenia wynosił 80,8–82,5% (OALM). Wyniki tych badań wykazały wyższość schematów zawierających lewofloksacynę w leczeniu pierwszego rzutu w populacji cechującej się bardzo dużą opornością na klarytromycynę, jaka występuje w Hiszpanii [31].

Gatta i wsp. przeprowadzili przegląd piśmiennictwa indeksowanego w bazie Medline dotyczącego leczenia sekwencyjnego zakażenia *H. pylori*. Większość badań przeprowadzono we Włoszech. Według autorów leczenie sekwencyjne powinno być uwzględnione w eradykacji *H. pylori*, lecz potrzebne są dalsze badania w większych populacjach, aby rekomendować ten schemat terapii w praktyce klinicznej. Autorzy publikacji nie są przekonani, mimo pozytywnych doniesień, czy istnieje konieczność sekwencyjnego podawania leków wchodzących w skład takiej terapii, czy też leki te mogą być przyjmowane jednocześnie [32]. Według ustaleń Grupy Roboczej PTG-E, mimo zachęcających wyników dotyczących skuteczności eradykacji *H. pylori*, schemat leczenia sekwencyjnego nie jest aktualnie rekomendowany do powszechnego stosowania [5].

Znaczący wzrost oporności *H. pylori* na klarytromycynę wskazuje na potrzebę ograniczenia stosowania tego antybiotyku w eradykacji *H. pylori*. Dzierżanowska, zajmująca się od wielu lat zagadnieniem lekooporności *H. pylori*, sugeruje, że obecnie w Polsce klarytromycyna nie powinna być stosowana jako lek pierwszego rzutu w klasycznej trójskładnikowej terapii eradykacyjnej w połączeniu z amoksycyliną, zwłaszcza u dzieci. W terapii pierwszego rzutu bezpieczniejszy wydaje się schemat z użyciem inhibitora pompy protonowej, amoksycyliny i metronidazolu [33].

Podsumowanie

Należy zaznaczyć, że narastająca oporność *H. pylori* na klarytromycynę i wysoka oporność na metronidazol zmuszają do poszukiwania nowych leków skutecznych w eradykacji *H. pylori*. W tym celu wydłuża się czas trwania terapii, a także poszukuje się możliwości leczenia alternatywnego i adiuwantowego [5]. Dla uzyskania dużej skuteczności eradykacji bardzo ważne jest przestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich dotyczących dawki i czasu trwania kuracji. Jest nadzieja, że planowane kolejne spotkania ekspertów towarzystw naukowych dostarczą nam nowych dowodów i zaleceń dotyczących postępowania w zakażeniu *H. pylori* u dzieci i dorosłych [34].

Piśmiennictwo

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
2. Moyaert H, Franceschi F, Roccavina D, et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: other *Helicobacters*. *Helicobacter* 2008; 13 (Suppl 1): 47-57.
3. Gonciarz M, Włoch M, Gonciarz Z. *Helicobacter pylori* in liver diseases. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 (Suppl 3): 155-61.
4. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain, et al. The European *Helicobacter* study Group (EHS): current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
5. 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.
6. Koletzko S, Jonem NL, Goodman K, et al. Evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 230-43.
7. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med* 2006; 119: 217-24.
8. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.
9. Koletzko S, Richey F, Bontems P, et al. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; 55: 1711-6.

10. Dzierżanowska-Fangart 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.
11. Łaszewicz W. Wyniki badań nad zakażeniem *Helicobacter pylori*. *Trans Humana Białystok* 2004.
12. Gościniak G, Iwańczak B, Przondo-Mordarska A i wsp. Ocena wrażliwości szczepów *Helicobacter pylori* na wybrane chemioterapeutyki. *Pediatr Pol* 2001; 76: 873-7.
13. Gościniak G. Rodzaj *Helicobacter pylori* – implikacje kliniczne i narastający problem oporności. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dz* 2010; 12: 41-4.
14. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343-57.
15. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin-and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first-and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 91-6.
16. Liou JM, Lin JT, Chang CY, et al. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for *Helicobacter pylori* infection: a randomised comparative trial with crossover design. *Gut* 2010; 59: 572-8.
17. 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.
18. 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.
19. van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002; 324: 1306-7.
20. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. *Split Trading Sp. z o.o., Warszawa* 2005; 433.
21. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, et al. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: the HYPER Study. *Gut* 2007; 56: 475-9.
22. Filipec Kanizaj T, Katicic M, Skurla B, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. *Helicobacter* 2009; 14: 29-35.
23. Malfertheiner P, Mégraud, Giguere M, Riviere M. Quadruple therapy with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline and omeprazole is superior to triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2010; 138 (Suppl 1): S-33 (Abstract).
24. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-25.
25. Lee M, Kemp JA, Canning E, et al. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2312-6.
26. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-6.
27. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 313-25.
28. Iwańczak B, Iwańczak F, Potyrała M i wsp. Ocena skuteczności leczenia zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci. *Pediatr Pol* 2001; 76: 867-72.
29. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 36-41.
30. 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.
31. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, et al. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1077-84.
32. 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.
33. Dzierżanowska D. Lekooporność *Helicobacter pylori* i co z tego wynika. III Białostockie Dni Gastroenterologii. Algorytmy postępowania. Białystok 2008.
34. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2010. *Helicobacter* 2010; 15 (Suppl 1): 46-52.