

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Wiktor Łaszewicz

Katedra Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Co lekarz rodzinny powinien wiedzieć o leczeniu *Helicobacter pylori*

What family practitioners ought to know about management of *Helicobacter pylori* infection

Streszczenie

W artykule przedstawiono aktualne rekomendacje diagnozowania i leczenia infekcji *Helicobacter pylori* (HP) na podstawie ustaleń konsensusu Maastricht V/Florencja oraz konsensusu z Kyoto dotyczącego *Hp gastritis*. Podkreślono, że *Hp gastritis* został zaakceptowany jako choroba zakaźna bez względu na objawy i powikłania. Dyspepsja towarzysząca zakażeniu Hp jest odrębną jednostką chorobową. Infekcja Hp jest głównym etiologicznym czynnikiem w rozwoju raka żołądka, dlatego eradykacja Hp redukuje ryzyko rozwoju raka. Na terenach, gdzie oporność szczepów bakterii na klarytromycynę jest wyższa niż 15%, należy unikać potrójnej terapii z PPI i klarytromycyną. Na tych obszarach zalecane jest leczenie poczwórne z bizmutem lub bez bizmutu. W regionach o wysokiej podwójnej oporności w stosunku do klarytromycyny i metronidazolu poleca się poczwórne leczenie z bizmutem jako terapię pierwszorzędowną. Warto szczególnie podkreślić, że każdy pacjent powinien być indywidualizowany odnośnie do rodzaju leczenia i ewentualnych jego powikłań.

Słowa kluczowe

Helicobacter pylori, diagnozowanie zakażenia, leczenie zakażenia

Abstract

This article reviews the current recommendations for diagnosis and management of *Helicobacter pylori* (Hp) infection based on agreement in the Maastricht V/ Florence Consensus Report and the Kyoto Global Consensus on Hp gastritis. It was underlined that Hp gastritis is accepted as an infectious disease irrespective of symptoms and complications. *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia is a distinct entity. *Helicobacter pylori* infection is a major aetiological factor for gastric cancer, and Hp eradication reduces the risk of cancer development. PPI-clarithromycin-containing triple therapy should be abandoned when the clarithromycin resistance rate in the region is more than 15%. In these areas bismuth quadruple or non-bismuth quadruple therapies are recommended. In areas of high dual clarithromycin and metronidazole resistance, bismuth quadruple therapy is the recommended first-line treatment. It is worth underlining that every patient should be individually considered according to the kind of treatment and its likely complications.

Key words

Helicobacter pylori, diagnosis of infection, management of infection

Wstęp

Ostatnie lata ugruntowały wśród gastroenterologów przekonanie, że stwierdzenie obecności w błonie śluzowej żołądka *Helicobacter pylori* (Hp) wymaga postępowania likwidującego zakażenie. Spowodowane jest to faktem, że Hp stanowi przyczynę wielu chorób żołądka (choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, chłoniak typu MALT), a przede wszystkim niewątpliwym związkiem zakażenia z rozwojem raka żołądka. Zostało to potwierdzone na podstawie obserwacji dużych populacji (związek „statystyczny” [1]) – w regionach z dużym stopniem zakażenia obserwuje się większe występowanie raka żołądka, a także na podstawie długoterminowych obserwacji zakażonych zwierząt doświadczalnych (m.in. doświadczenia na gerbilach mongolskich) [2]. Wykazano powstawanie zmian nowotworowych już po kilku miesiącach obserwacji. W 1994 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała Hp za karcynogen I rzędu.

To stwierdzenie legło u podstaw specjalnego traktowania tego zakażenia, a więc postępowania zabezpieczającego przed uruchomieniem „ścieżki karcynogenezy”. Ten rozwój wypadków ilustruje schemat, który stworzył przed wielu laty Correa (ryc. 1) [3].

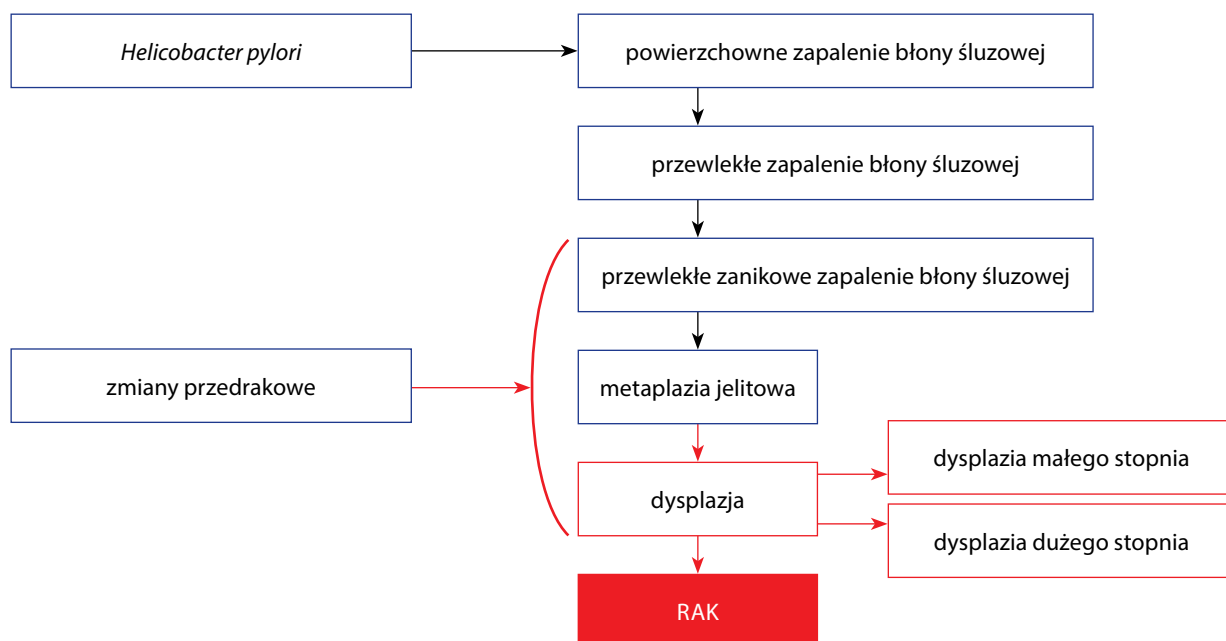
Postępowanie

Jak zatem postępować z pacjentem, który po raz pierwszy zgłasza się do lekarza z powodu dolegliwości brzusznych, najczęściej o charakterze dyspepsji lub pobołowań, bez badań dodatkowych

i bez specjalnej chęci do uciążliwych badań gastrologicznych, za to z tendencją do minimalistycznego traktowania kłopotów z przewodem pokarmowym? Takie zachowanie u większości pacjentów jest dość naturalne. Zasadniczo o wdrożeniu procedury diagnostycznej i dalszym postępowaniu leczniczym może zdecydować precyzyjnie zebrany wywiad, szczególnie wywiad rodzinny. Należy ustalić przede wszystkim:

- czy w rodzinie zdarzały się przypadki raka żołądka, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, innych nowotworów przewodu pokarmowego;
- czy w ostatnim czasie (tj. kilku tygodni) pacjent stosował leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub inne leki przeciwbólowe;
- czy pacjent nie jest przewlekłe leczony z powodu innych chorób (np. z kręgu chorób metabolicznych, reumatoidalnych, onkologicznych) – przyczyną dolegliwości mogą być działania niepożądane leków.

Standardowym postępowaniem powinno być wykonanie gastroskopii. Jest to szczególnie pilne u pacjentów z objawami alarmowymi (tab. 1) [4]. Niektóre schematy postępowania w przypadkach dolegliwości dyspeptycznych dopuszczają u młodych pacjentów leczenie empiryczne, np. zastosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) w standardowych dawkach, a wykonanie gastroskopii proponuje się w razie braku poprawy [5]. Zakażenie Hp w większości przypadków jest bezobjawowe i zazwyczaj nie powoduje szczególnych, typowych dolegliwości. Najczęściej występu-



Rycina 1. Wielostopniowy proces karcynogenezy żołądka wg Correa [3]

ją objawy dyspeptyczne, zazwyczaj niewielkie bóle i dyskomfort w nadbrzuszu, czasami powiązane z nudnościami, uczuciem pełności lub wrażeniem szybkiego nasycania w trakcie posiłku. W związku z ustaleniami konsensusu w Kyoto dotyczącego *Helicobacter pylori gastritis* [5] oraz konsensusu *Rome III* dotyczącego chorób czynnościowych [6] dyspepsja przy obecności zakażenia Hp może być nazywana *Helicobacter dyspepsia*. Natomiast określenie „dyspepsja czynnościowa” dotyczy tylko sytuacji, w których nie ma uchwytnych przyczyn dolegliwości i nie można ich powiązać z zakażeniem Hp. Żeby to stwierdzić, pacjenci muszą być poddani szczegółowym badaniom (endoskopia, USG, TK, RM, badania biochemiczne i in.).

Ze względu na konieczność wdrożenia efektywnego leczenia w szczególnych przypadkach (patrz czynniki ryzyka, tab. 1), musimy mieć pewność, że chory jest rzeczywiście zakażony Hp. Dlatego warto czasem potwierdzić infekcję dwoma metodami, np. szybkim testem ureazowym (*rapid ureaze test* – RUT), ilościowym oznaczaniem przeciwciał przeciwko Hp klasy IgG w surowicy uznanym i zwalidowanym testem, badaniem antygenów Hp w stolcu (*stool antigen test* – SAT). Spośród uznanych i popularnych badań diagnostycznych należy wymienić: test ureazowy, testy serologiczne, test na antygen Hp w kale, mocznikowy test oddechowy, molekularne określanie obecności Hp (metoda PCR).

Jedną z najbardziej powszechnych metod jest szybki test ureazowy – RUT. Jest stosunkowo prosty w wykonaniu i ma wysoką swoistość – ponad 90%. Ujemną stroną testu jest konieczność wykonania badania gastroscopowego i zastosowania odpowiedniego zestawu (odczynnika) (tab. 2). Jeżeli nie ma przeciwwskazań do gastrokopii i do pobierania wycinków, to RUT jest badaniem pierwszego wyboru i upoważnia do włączenia leczenia. Testu tego nie należy używać do sprawdzenia skuteczności eradykacji. W tabeli 2 zamieszczono opis popularnych i stosunkowo łatwo dostępnych testów diagnostycznych. W razie potrzeby (np. w przypadkach chybionej terapii) pobiera się w czasie gastrokopii wycinki w celu bezpośredniego stwierdzenia pod mikroskopem obecności bakterii lub też wykonania posiewu z badaniem oporności wyhodowanych szczepów na antybiotyki. Badanie takie jest obowiązkowe w przypadku dwóch chybionych terapii. Trzecia musi być zlecona jako leczenie celowane na podstawie wyników antybiotykooporności wyhodowanego szczepu Hp. Należy podkreślić, że wbrew obiegowym opiniom badanie mikrobiolo-

Tabela 1. Sygnały alarmowe u pacjentów z dyspepsją [4]

wywiad rodzinny (nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego u krewnych I stopnia)
nieuzasadniony spadek masy ciała
krwawienie z przewodu pokarmowego lub anemia z niedoboru żelaza
dysfagia
odynofagia
wiek > 50 lat
długotrwałe wymioty
nieprawidłowości w badaniach obrazowych sugerujące zmiany organiczne

giczne nie okazuje się bardzo drogie i jest osiągalne w ośrodkach wojewódzkich.

Do testów serologicznych zalicza się oznaczanie przeciwciał klasy IgG różnymi metodami, o różnym stopniu czułości i specyficzności. Jedynie zwalidowany test określający ilościowo miano przeciwciał przeciwko Hp może być przydatny w sytuacjach klinicznych, w których stosowanie innych metod jest niecelowe, np. przy powikłaniach wrzodu w postaci krwawienia (obecność krwi w żołądku), w trakcie leczenia antybiotykiem, solami bizmutu czy przy długotrwałym stosowaniu IPP. W sytuacjach tych następuje supresja infekcji, co nie pozwala na określanie obecności Hp bezpośrednim testem RUT. W związku z tym nie poleca się tzw. szybkich testów domowych czy biurowych, ponieważ przeciwciała (IgG) zazwyczaj oznacza się w nich metodą jakościową. Przeciwciała te utrzymują się po likwidacji zakażenia przez wiele miesięcy, a nawet lat. Ustalenie ich miana w surowicy świadczy jedynie o przebytej infekcji (kontakt z bakterią), ale nie określa, czy zakażenie jest aktualne. Z tego powodu wyniki testu mogą być zarówno fałszywie dodatnie, jak i fałszywie ujemne. Trzeba pamiętać, że miano przeciwciał przeciwko Hp zmniejsza się dopiero po ok. 6 miesiącach od momentu zakończenia skutecznej kuracji antybakteryjnej. Szybkie testy z pełnej krwi nie powinny być zatem stosowane ze względu na niską wydolność diagnostyczną (możliwość fałszywych wyników).

Wydolnymi metodami oznaczania antygenu Hp w stolcu (SAT) są badania z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Ten nieinwazyjny test od kilku lat uzyskał pełną akceptację i popularność, przede wszystkim w pediatrii oraz w kontroli skuteczności eradykacji. Czułość i swoistość testu określana jest na powyżej 90% (tab. 2).

Mocznikowy test oddechowy (*urea breath test* – UBT; ¹³C-UBT) to nieinwazyjna metoda, która polega na przyjęciu przez osobę badaną odpowiedniej porcji

Tabela 2. Metody stosowane w rozpoznawaniu zakażenia *Helicobacter pylori* (wg Bartnik 2014) [9]

Nazwa testu	Czułość	Swoistość	Zalety	Uwagi
Testy nieinwazyjne				
test serologiczny z przeciwciałami IgG	> 80%	50% – IgG 90% – IgG i IgA	tani i szybki, przydatny w badaniach przesiewowych	dodanie testu z IgA zwiększa swoistość, nieprzydatny do potwierdzania aktualnego zakażenia i eradykacji, przeciwciała obecne po upływie 6–12 miesięcy od eradykacji
test oddechowy z mocznikiem znakowanym ¹³ C lub ¹⁴ C (<i>urea breath test</i> – UBT)	90–95%	90–98%	rozpoznaje aktualne zakażenie i ocenia eradykację, bezpieczny z nieradioaktywnym ¹³ C	drogi, w teście z ¹⁴ C niewielka dawka promieniowania, na 14 dni przed testem należy wstrzymać leczenie IPP, a antybiotyki i bizmut na 6 tygodni ^a
badanie antygenów <i>H. pylori</i> w stolcu (<i>stool antigen test</i> – SAT)	ok. 90%	ok. 90%	tani i szybki test do rozpoznawania aktualnego zakażenia i oceny eradykacji	optymalny test ELISA z przeciwciałami monoklonalnymi, na 14 dni przed testem należy wstrzymać leczenie IPP
Testy inwazyjne (wymagają wykonania gastrokopii)				
test ureazowy (test CLO, <i>rapid urease test</i> – RUT)	ok. 95%	ok. 95%	tani i szybki (wynik do 15 min)	wynik może być fałszywie ujemny w przypadku czynnego lub niedawnego krwawienia, na 14 dni przed testem należy wstrzymać leczenie IPP
badanie histologiczne	ok. 50%	ok. 100%	ocenia zmiany w błonie śluzowej	drogie i czasochłonne, identyfikuje wszystkie bakterie spiralne, na 14 dni przed testem należy wstrzymać leczenie IPP
hodowla bakteryjna	ok. 50%	ok. 100%	użyteczna w razie nieskutecznej eradykacji, ocenia wrażliwość <i>H. pylori</i> na antybiotyki	badanie drogie i czasochłonne, trudne warunki hodowli, na 14 dni przed testem należy wstrzymać leczenie IPP

^aZalecenie wstrzymania leczenia antybiotykami i solami bizmutu odnosi się do wszystkich badań z wyjątkiem testu serologicznego.

mocznika znakowanego izotopem węgla ¹³C lub ¹⁴C. Promieniotwórczy ¹⁴C jest praktycznie niestosowany. Ureaza bakteryjna z *Hp* powoduje hydrolizę mocznika do amoniaku i dwutlenku węgla, który jest wchłaniany w żołądku (jako słaby kwas węglowy), a następnie wydalany z oddechem przez płuca. Znakowany węgiel oznaczany jest następnie w wydychanym powietrzu. Jego obecność może świadczyć o aktualnym zakażeniu. Ta metoda, jedna z najczulszych i najdokładniejszych, jest niestety stosunkowo droga i wymaga specjalistycznej aparatury. Uznawana jest za jeden z najlepszych nieinwazyjnych testów w diagnostyce *Hp*. Doskonale nadaje się do kontroli skuteczności leczenia (eradykacji).

Molekularne określanie obecności *Hp* (metoda PCR) jest rzadko stosowane ze względu na zbyt dużą czułość. Test może uwzględniać przypadkowe zanieczyszczenia i w związku z tym dawać wyniki fałszywie dodatnie.

Eksperti przygotowujący konsensus Maastricht V/ Florencja [10, 11] uzgodnili długo oczekiwane przez środowisko gastroenterologów zmiany w okre-

śleniach, zaleceniach i strategiach postępowania dotyczących infekcji *Hp*.

1. *Gastritis* związane z zakażeniem *Hp* jest chorobą zakaźną bez względu na objawy i powikłania.
2. Strategia „badaj i lecz” jest odpowiednia w przypadku tzw. niebadanej dyspepsji. Postępowanie zależy od lokalnego rozpowszechnienia zakażenia *Hp* i ewentualnych korzyści wynikających z leczenia. Nie dotyczy to pacjentów z objawami alarmowymi i w starszym wieku.
3. Strategia oparta na badaniach endoskopowych powinna być stosowana u pacjentów z objawami dyspeptycznymi, przede wszystkim w populacjach o niewielkim rozpowszechnieniu *Hp*.
4. Zakażenie *Hp* może zmniejszać lub zwiększać wydzielanie żołądkowe. Likwidacja zakażenia *Hp* może całkowicie bądź częściowo odwracać te efekty.

5. Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane przez Hp (*Hp gastritis*) jest odrębną jednostką chorobową i u niektórych pacjentów stanowi istotną przyczynę objawów dyspeptycznych. Eradykacja Hp powoduje długoterminowe ustąpienie dolegliwości u ok. 10% chorych w porównaniu z placebo lub lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego.
6. Do ustalenia diagnozy dyspepsji czynnościowej niezbędne jest wykluczenie *Hp gastritis*.
7. Stosowanie aspiryny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych powoduje wzrost ryzyka choroby wrzodowej u pacjentów z infekcją Hp. Leki przeciwkrzepliwie (aspiryna, pochodne kumaryny, inne nowoczesne antykoagulanty) powodują wzrost ryzyka krwawień u pacjentów z wrzodem trawiennym.
8. Badanie na obecność Hp powinno być wykonane u osób z wywiadem choroby wrzodowej, przyjmujących aspirynę i niesteroidowe leki przeciwzapalne.
9. Długoterminowe stosowanie IPP zmienia topografię *Hp gastritis*. Eradykacja Hp leczy *gastritis* u pacjentów długo stosujących IPP.
10. Udowodniono związek Hp z niewyjaśnioną niedokrwistością z niedoboru żelaza, z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i z niedoborem witaminy B₁₂. W takich przypadkach należy potwierdzić Hp i przeprowadzić eradykację.
11. W niektórych chorobach spoza układu pokarmowego towarzysząca infekcja Hp może odgrywać zarówno pozytywną, jak i negatywną rolę. Związki przyczynowe tych zjawisk nie są w pełni udowodnione.
12. Eradykacja Hp jest pierwszoplanowym leczeniem zlokalizowanego w żołądku chłoniaka typu MALT.

Wśród tych zaleceń do najważniejszych można zaliczyć stwierdzenie, że zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane przez Hp jest odrębną jednostką chorobową i jest chorobą zakaźną, a objawów dyspeptycznych ze stwierdzoną infekcją Hp nie można określać mianem dyspepsji czynnościowej. Nazwę tę rezerwuje się dla przypadków z wykluczonym zakażeniem Hp i brakiem innych przyczyn dolegliwości w specjalistycznych badaniach dodatkowych (USG, TK, RM, badania biochemiczne). Konsensus Maastricht V/Florencja [10, 11] zawiera również zalecenia dotyczące samego leczenia.

1. Oporność Hp na antybiotyki stale wzrasta na całym świecie.
2. Jeżeli na danym terenie oporność na klarytromycynę jest większa niż 15%, to terapia z klarytromycyną i lekiem z grupy IPP bez poprzedniego badania lekowrażliwości powinna być zaniechana.
3. Dla każdego sposobu terapii może być określona szansa skutecznego leczenia, jeżeli znany jest wskaźnik wyleczenia – likwidacji wrażliwych i opornych szczepów, a także gdy znane jest rozpowszechnienie oporności w obrębie danej populacji. U poszczególnych pacjentów wiedza o dotychczasowym stosowaniu podstawowych antybiotyków będzie pomocna w identyfikacji prawdopodobnej oporności na antybiotyki, mimo że wskaźnik oporności w danej populacji może być niski. Ważne są równoczesne badania oparte na ocenie wrażliwości szczepów Hp w danej populacji oraz u indywidualnych pacjentów.
4. Na terenach, gdzie oporność na klarytromycynę wynosi > 15%, rekomendowana jest terapia poczwórna z bizmutem lub bez bizmutu (IPP, amoksycylina, klarytromycyna, tinidazol). Na terenach z wysoką podwójną opornością (na klarytromycynę i metronidazol) zalecana jest w pierwszej linii poczwórna terapia z bizmutem (*bismuth quadruple therapy* – BQT). Oczywiście należy pamiętać, że nie mamy prawa zlecać leczenia antybiotykami bez pewności infekcji Hp.
5. Czas leczenia powinien być przedłużony do 14 dni (albo co najmniej 10 dni, jeżeli na danym terenie udowodniono jego skuteczność).
6. Oporność na klarytromycynę podważa efektywność terapii potrójnej i sekwencyjnej, oporność na metronidazol podważa skuteczność terapii sekwencyjnej i podwójnej z klarytromycyną i metronidazolem, a także terapii hybrydowej i równoczesnej (*concomitant*).
7. Terapia równoczesna (IPP, amoksycylina, klarytromycyna oraz pochodne nitroimidazolu) jest ostatnio preferowana i powinna być stosowana jako poczwórna terapia bez bizmutu. Wykazano jej bardzo wysoką efektywność.
8. Rekomendowany czas stosowania poczwórnej terapii bez bizmutu wynosi 14 dni (albo 10 dni, jeżeli na danym terenie udowodniono jej skuteczność).

9. Na terenach z niską opornością na klarytromycynę polecana jest potrójna terapia jako pierwszoplanowe leczenie empiryczne. Terapia poczwórna z bizmutem może być leczeniem alternatywnym.
10. Stosowanie wysokich dawek IPP dwa razy dziennie zwiększa skuteczność terapii potrójnej. Ezomeprazol i rabeprazol mogą być preferowane w Europie i Ameryce Północnej, gdzie częściej spotykani są osobnicy o szybkim metabolizmie leków z grupy IPP.
11. Leczenie bazujące na potrójnej terapii z klarytromycyną powinno trwać 14 dni (albo 10 dni, jeżeli na danym terenie udowodniono jej skuteczność).
12. W razie niepowodzenia poczwórnej terapii z bizmutem rekomendowana jest potrójna lub poczwórna terapia zawierająca fluorochinolon. W przypadkach z wysoką opornością na chinolony można uwzględnić kombinację z bizmutem i innymi antybiotykami czy ryfabutyką.
13. W razie niepowodzenia potrójnej terapii z IPP i klarytromycyną polecana jest poczwórna terapia z bizmutem lub potrójna (bądź poczwórna) z chinolonem jako leczenie drugiej linii.
14. W razie niepowodzenia poczwórnej terapii bez bizmutu rekomendowana jest albo poczwórna terapia z bizmutem, albo potrójna (lub poczwórna) z chinolonem.
15. Po niepowodzeniu terapii drugiego rzutu rekomendowana jest hodowla bakteryjna z określeniem wrażliwości lub zgodnie z zaleceniami genotypowym określeniem lekowrażliwości.
16. Po niepowodzeniu terapii pierwszoplanowej (opartej na klarytromycynie) i drugoplanowej (terapia poczwórna z bizmutem) rekomendowana jest terapia z zastosowaniem fluorochinolonu. W regionach ze znaczną wysoką opornością na chinolony kombinacja bizmutu z różnymi antybiotykami lub terapia zawierająca ryfabutykę powinna być wzięta pod uwagę jako terapia ratunkowa.
17. Po niepowodzeniu leczenia pierwszoplanowego (potrójnego lub poczwórnego bez bizmutu) oraz leczenia drugoplanowego (z fluorochinolonem) rekomendowane jest zastosowanie poczwórnej terapii z bizmutem.

18. Po niepowodzeniu pierwszoplanowego leczenia poczwórnego z bizmutem i leczenia drugoplanowego zawierającego fluorochinolon rekomenduje się zastosowanie potrójnej lub poczwórnej terapii opartej na klarytromycynie. Kombinacja bizmutu z innymi antybiotykami może być kolejną opcją leczenia.
19. Pacjenci uczuleni na penicylinę na terenach z niską opornością na klarytromycynę w leczeniu pierwszoplanowym mogą stosować terapię z IPP i klarytromycyną w kombinacji z metronidazolem, a na terenach z wysoką opornością na klarytromycynę preferowane jest poczwórne leczenie z bizmutem.
20. Leczenie zawierające fluorochinolon może stanowić terapię drugiego rzutu jako opcja ratunkowa w przypadku alergii na penicylinę.

Zakażenie Hp odgrywa ważną rolę w patologii przewodu pokarmowego, dlatego od wielu lat poszukiwano rzeczywiście skutecznych terapii. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat na podstawie danych empirycznych stworzono wiele schematów leczenia. Określono, że każda z tych terapii musi zawierać grupy leków, które zapewniają skuteczne współdziałanie prowadzące do eradykacji. Są to: leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego (HCl), przede wszystkim IPP – najpopularniejsze leki w dawkach standardowych to esomeprazol 20 mg 2 × dziennie, lanzoprazol 30 mg 2 × dziennie, omeprazol 20 mg 2 × dziennie, pantoprazol 40 mg 2 × dziennie, rabeprazol 20 mg 2 × dziennie, a ostatnio dekslanzoprazol 15 mg, 30 mg, 60 mg 1 × dziennie w zależności od potrzeb (preparat o zmodyfikowanym uwalnianiu substancji czynnej, który może być przyjmowany o każdej porze dnia). Każdy wymieniony lek wchodzący w skład kursu terapii podlega schematom wymienionym w wytycznych Maastricht V/ Florencja:

- (standardowa) terapia potrójna – IPP oraz dwa z trzech antybiotyków – amoksycylina, klarytromycyna i pochodna nitroimidazolu (metronidazol albo tynidazol);
- terapie poczwórne z bizmutem – IPP, związek bizmutu i dwa antybiotyki – typowo metronidazol i tetracyklina, ewentualnie amoksycylina, furazolidon, ryfabutyna lub lewofloksacyna. Należy unikać klarytromycyny w tym zestawieniu. Aktualnie w Polsce preparaty bizmutu są dostępne w postaci cytrynianu potasowo-bizmutowego, w preparacie prostym oraz

w leku złożonym zawierającym dodatkowo metronidazol i tetracyklinę;

- terapie poczwórne bez bizmutu:
 - » tzw. terapia równoczesna – IPP, amoksycylina, klarytromycyna i pochodna nitroimidazolu, przez 10–14 dni,
 - » sekwencyjna (aktualnie terapia ta została uznana za zdezaktualizowaną) – w ciągu pierwszych 5–7 dni IPP z amoksycyliną, przez kolejne 5–7 dni IPP, klarytromycyna i pochodna nitroimidazolu,
 - » hybrydowa – przez pierwsze 7 dni IPP i amoksycylina, przez kolejne dni dodatkowo klarytromycyna i pochodna nitroimidazolu;
- leczenie z fluorochinolonem (głównie z lewofloksacyną, rzadziej moksyfloksacyną):
 - » terapia potrójna – IPP, amoksycylina i fluorochinolon,
 - » terapia poczwórna – jak powyżej plus dodatkowo preparat bizmutu.

Przykładowe terapie

Terapia poczwórna z bizmutem (10–14 dni)

IPP, dawka standardowa 2 × dziennie
 cytrynian bizmutu, 140 mg 2–4 × dziennie
 tetracyklina, 0,5 g 4 × dziennie
 metronidazol, 0,5 g 3 × dziennie

Terapia poczwórna bez bizmutu (14 dni)

IPP, dawka standardowa 2 × dziennie
 amoksycylina, 1,0 g 2 × dziennie
 klarytromycyna, 0,5 g 2 × dziennie
 tynidazol lub metronidazol, 0,5 g 2 × dziennie

Terapia potrójna bez klarytromycyny (10 dni)

IPP, dawka standardowa 2 × dziennie
 amoksycylina, 1,0 g 2 × dziennie
 metronidazol, 0,5 g 2 × dziennie

Terapia potrójna z lewofloksacyną (10 dni)

IPP, dawka standardowa 2 × dziennie
 amoksycylina, 1,0 g 2 × dziennie
 lewofloksacyna, 0,25 g 2 × dziennie

Kontrolę efektywności terapii wykonuje się po upływie 4–6 tygodni od momentu zakończenia leczenia. Jest ona zalecana w przypadkach nieustąpienia dolegliwości po leczeniu oraz u pacjentów, u których konieczna jest eradykacja zakażenia ze względu na szczególne zagrożenie nawrotem choroby wrzodowej i przede wszystkim chorobą nowotworową (stany przedrakowe, wywiad rodzinny,

sygnały alarmowe). Wykonuje się wówczas testy nieinwazyjne – UBT lub SAT. Wydolność SAT jest porównywalna z UBT. W przypadku niepowodzenia terapii wdraża się leczenie drugiego i trzeciego rzutu. Po drugim niepowodzeniu obowiązuje wykonanie posiewu i określenie lekooporności. Badania takie są dostępne i niezbyt drogie.

W Polsce (i w wielu innych krajach) częstość występowania oporności Hp na klarytromycynę przekracza 15%, czyli próg dużej oporności. W związku z tym konieczne jest stosowanie specjalnego, wymienionego powyżej leczenia. W razie niepowodzeń terapii stosuje się różne inne kombinacje leków (tab. 3) [11]. Z reguły staramy się nie powtarzać antybiotyków. Oczywiście skuteczne postępowanie terapeutyczne w aspekcie epidemiologicznym powinno uwzględniać profilaktykę. Konsensus Maastricht V/Florenca zawiera stwierdzenia i zalecenia dotyczące działań profilaktycznych w związku z ryzykiem, jakie niesie za sobą zakażenie Hp [10, 11].

1. Zakażenie Hp jest głównym etiologicznym czynnikiem raka żołądka we wszystkich regionach żołądka.
2. Likwidacja zakażenia (eradykacja) Hp redukuje ryzyko rozwoju raka żołądka.
3. Czynniki środowiskowe mają drugorzędny wpływ na rozwój raka żołądka w porównaniu z zakażeniem Hp.
4. Eradykacja Hp zatrzymuje reakcję zapalną, a wczesne wdrożenie leczenia zapobiega progresji zmian przednowotworowych.
5. Eradykacja Hp odwraca proces zanikowy błony śluzowej żołądka bez rozwoju metaplastji jelitowej. U niektórych chorych zatrzymuje progresję zmian przednowotworowych do raka.
6. Można zmniejszyć ryzyko rozwoju raka żołądka, jeżeli przeprowadzi się eradykację Hp przed rozwinięciem się zaniku błony śluzowej żołądka i metaplastji jelitowej.
7. Eradykacja Hp jako profilaktyka raka żołądka jest efektywna kosztowo w populacjach obciążonych dużym ryzykiem tego nowotworu.
8. Strategię „badaj przesiewowo i lecz” poleca się w populacjach z dużym ryzykiem raka żołądka.
9. Strategię „badaj przesiewowo i lecz” w stosunku do zapalenia błony śluzowej żołądka spowodowanego przez Hp należy wziąć pod uwagę w populacjach ze średnim lub małym ryzykiem raka żołądka.

10. Endoskopowe badania przesiewowe należy rozważyć u osób ze zwiększonym ryzykiem raka żołądka.
11. Rozwinięte zmiany przednowotworowe (zanik błony śluzowej i metaplasja jelitowa) wymagają kontroli endoskopowej z oceną histologiczną.
12. Powszechna eradykacja Hp zgodnie ze strategią „badaj przesiewowo i lecz” z użyciem typowych antybiotyków może prowadzić do selekcjonowania innych opornych patogenów.

W związku z powyższym stale poszukiwane są nowe leki, m.in. chinolony najnowszych generacji, takie jak lewofloksacyna (LEV), Moe A (moenomycyna, inaczej flawomycyna), moksyflokscacyna, gatifloksacyna, garenoxacyna, sitafloksacyna. Trwają też poszukiwania innych leków zmniejszających wydzielanie żołądkowe, np. wonoprazan – nowy lek blokujący wydzielanie kwasu [12], a także innowacyjnych schematów postępowania, np. leczenie dekslanzoprazolem, którego stosowanie nie wymaga przestrzegania terminów przyjmowania w ciągu doby. Ciągłe nadzieje na rzeczywiście skuteczne terapie budzą od lat prowadzone badania nad szczepionką [13, 14]. Obiecujące wydają się badania

chińskie, w których po roku od zastosowania rekombinowanej szczepionki doustnej stwierdzono skuteczność w profilaktyce zakażenia wynoszącą 72%, w porównaniu z placebo 7% [14]. Trzeba pamiętać również o probiotykach, które mogą poprawiać tolerancję antybiotyków oraz ich skuteczność (szczególnie szczepy *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Saccharomyces boulardii*) [10].

Znaczenie ma również przestrzeganie odpowiedniej diety – zalecanej ogólnie jako dieta łatwostrawna. Poza tym obowiązuje indywidualizacja leczenia. Nie wolno zapominać, że automatyczne, nieostrożne stosowanie chemioterapeutyków lub antybiotyków bez indywidualizacji może skutkować rozwojem ciężkich powikłań, np. rzekomobłoniastego zapalenia jelita czy innych zmian w mikrobiomie jelit.

Pytanie, czy będziemy w stanie dokonać pełnej analizy zmian zachodzących w patogenezie chorób żołądka i określić dalszy rozwój leczenia zakażenia Hp, pozostaje otwarte.

Podsumowanie

Zakażenie Hp wymaga konsekwentnej likwidacji. Do diagnozowania infekcji należy wykorzystywać zwalidowane metody. Każdą decyzję o włączeniu leczenia należy z rozwagą indywidualizować. Kontrola efektów leczenia zakażenia (a następnie konsekwentne dalsze leczenie) obowiązuje u chorych

Tabela 3. Proponowane postępowanie w przypadkach chybionych terapii eradykacyjnych (wg Strzeszyński [11]) [10]

Terapia nieskuteczna	Terapia kolejnej linii
I linia: leczenie potrójne z IPP i klarytromycyną	II linia: terapia poczwórna z bizmutem albo terapia potrójna lub poczwórna z fluorochinolonem
I linia: terapia poczwórna z bizmutem	II linia: terapia potrójna lub poczwórna z fluorochinolonem, w razie dużej oporności na chinolony można rozważyć połączenie bizmutu z innymi antybiotykami lub ryfabutyne
I linia: terapia poczwórna bez bizmutu	II linia: terapia poczwórna z bizmutem albo terapia potrójna lub poczwórna z fluorochinolonem
I linia: schemat z klarytromycyną II linia: terapia poczwórna z bizmutem	III linia: schemat z fluorochinolonem, w regionach ze znaną opornością na fluorochinolony należy rozważyć skojarzenie bizmutu z innymi antybiotykami albo terapię ratunkową z ryfabutyne
I linia: terapia potrójna lub poczwórna bez bizmutu II linia: terapia z fluorochinolonem	III linia: terapia poczwórna z bizmutem
I linia: terapia poczwórna z bizmutem II linia: terapia z fluorochinolonem	III linia: terapia potrójna lub poczwórna z klarytromycyną albo skojarzenie bizmutu z innymi antybiotykami
Uwagi	
W leczeniu I linii u chorych z alergią na penicylinę w regionach z małą opornością na klarytromycynę można zastosować połączenie IPP, klarytromycyny i metronidazolu, w regionach z dużą opornością na klarytromycynę należy preferować terapię poczwórna z bizmutem.	
Po niepowodzeniu II linii leczenia w celu ukierunkowania leczenia zaleca się hodowlę z oznaczeniem antybiotykowrażliwości albo badanie genotypu pod kątem oporności metodami molekularnymi.	
Leczenie ratunkowe – schemat z fluorochinolonem może stanowić empiryczną opcję ratunkową II linii w przypadku alergii na penicylinę.	

ze zwiększonym ryzykiem choroby nowotworowej i w przypadku utrzymujących się dolegliwości. Należy prowadzić rejestrację wykonywanych badań mikrobiologicznych w celu określania lekooporności szczepów wykrywanych w danym regionie.

Piśmiennictwo

- Hansen S, Melby KK, Aase S i wsp. Helicobacter pylori infection and risk of cardiacancer and non-cardia gastric cancer: a nested case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 353-360.
- Watanabe T, Tada M, Nagai H i wsp. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642-648.
- Correa P, Haenszel W, Cuello C i wsp. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
- Shaukat A, Wang A, Acosta RD i wsp. Prepared by: ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in dyspepsia. *Endoscopy* 2015; 82: 227-232.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ i wsp.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367.
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterol* 2016; 150: 1257-1261.
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL i wsp. Gastrodudenal disorders. *Gastroenterol* 2016; 150: 1380-1392.
- Łaszewicz W. Algorytmy postępowania w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy. W: Wybrane algorytmy postępowania w chorobach układu trawiennego. Skrzydło-Radomańska B (red.). Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2017; 37-53.
- Bartnik W, Celińska-Cedro D, Dzieniszewski J i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia Helicobacter pylori. *Med Prakt* 2014; 5: 46-60.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i wsp; the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
- Strzeszyński Ł. Postępowanie w przypadku zakażenia Helicobacter pylori. Podsumowanie raportu uzgodnieniowego Maastricht V/Florenceja. *Med Prakt* 2017; 4: 14-23.
- Murakami K, Sakurai Y, Shiino M i wsp. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65: 1439-1446.
- Talebi Bezmin Abadi A. Vaccine against Helicobacter pylori: Inevitable approach. *J Gastroenterol* 2016; 22: 3150-3157.
- Zeng M, Mao XH, Li JX i wsp. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Wiktor Łaszewicz
 Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
 Wydział Nauk o Zdrowiu
 Katedra Pielęgniarstwa
 ul. Żołnierska 14 C
 10-561 Olsztyn
 e-mail: wiktlor.laszewicz@interia.pl