

# WYSTĘPOWANIE PIERWOTNEJ OPORNOŚCI *HELICOBACTER PYLORI* NA LEKI PRZECIWBAKTERYJNE W POLSCE I NA ŚWIECIE

Elżbieta Karczevska\*, Izabela Wojtas, Alicja Budak

Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Wpłynęło w styczniu 2008 r.

1. Wprowadzenie. 2. Leczenie zakażenia *H. pylori*. 3. Mechanizmy oporności *H. pylori* na rekomendowane w leczeniu zakażenia antybiotyki i chemioterapeutyki. 4. Występowanie oporności *H. pylori* na leki przeciwbakteryjne. 4.1. Oporność *H. pylori* na metronidazol. 4.2. Oporność *H. pylori* na klarytromycynę. 4.3. Szczepy *H. pylori* o podwójnej oporności. 4.4. Oporność *H. pylori* na amoksyicylinę. 4.5. Oporność *H. pylori* na tetracyklinę. 5. Nowe koncepcje leczenia zakażenia *H. pylori*. 6. Podsumowanie

## Prevalence of *Helicobacter pylori* primary resistance to antimicrobial agents in Poland and around the world

**Abstract:** Since the association between *Helicobacter pylori* infection and inflammation or ulceration of the stomach and duodenum has been proved, antimicrobial agents have become indispensable in the treatment of most gastroduodenal diseases. However, the widespread use of antibiotics and chemotherapeutics contributed to the development of resistance among clinical *H. pylori* strains which is the main factor compromising the efficacy of eradication therapy. This review summarizes recent data concerning the resistance mechanisms of *H. pylori*, prevalence of primary resistance to antimicrobial agents (metronidazole, clarithromycin, tetracycline and amoxicillin) in adult population in Poland and in different parts of the world as well as the application of alternative treatment for *H. pylori* infections, showing at the same time the scale of the problem connected with their eradication.

1. Introduction. 2. Treatment of *H. pylori* infection. 3. *H. pylori* resistance mechanisms to antibiotics and chemotherapeutics recommended for treatment of infections. 4. Prevalence of *H. pylori* resistance to antimicrobial agents. 4.1. Resistance of *H. pylori* to metronidazole. 4.2. Resistance of *H. pylori* to clarithromycin. 4.3. Double resistant *H. pylori* strains. 4.4. Resistance of *H. pylori* to amoxicillin. 4.5. Resistance of *H. pylori* to tetracycline. 5. New concepts in treatment of *H. pylori* infections. 6. Summary

**Słowa kluczowe:** antybiotyki, chemioterapeutyki, *Helicobacter pylori*, leczenie, oporność

**Keywords:** antibiotics, chemotherapeutics, *Helicobacter pylori*, treatment, resistance

## 1. Wprowadzenie

Zakażenie *Helicobacter pylori* jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych zakażeń bakteryjnych na świecie. Szacuje się, że około 50% ludności całego świata jest zakażone tą bakterią [10, 30]. Nabycie zakażenia najczęściej związane jest z wiekiem dziecięcym, warunkami socjoekonomicznymi oraz sanitarnymi. W krajach rozwijających się częstość zakażeń wynosi od 80% do 100%, natomiast w krajach rozwiniętych (Australia, Ameryka Północna, Europa Zachodnia) od 20% do 40% [18, 59]. Jak wynika z wielośrodkowych badań przeprowadzonych w Polsce, w latach 2000–2003 odsetek zakażeń wywołanych przez *H. pylori* był wysoki i sięgał około 58% (dorośli – 84%, dzieci do 18 roku życia – 32%) [46].

Przyjmuje się, że głównym rezerwuarem bakterii jest człowiek, a zakażenie szerzy się przez kontakty międzyludzkie [37]. W krajach uprzemysłowionych do zakażenia dochodzi najczęściej na drodze ustno-pokarmowej, a w krajach o niskim poziomie socjoekonomicz-

nym na drodze kałowo-pokarmowej [15]. Jest możliwa także droga ustno-ustna, ze względu na przejściową kolonizację jamy ustnej przez ten drobnoustrój [31]. Obecność *H. pylori* w ślinie, stwarza prawdopodobnie główne źródło szerzenia się zakażenia wśród małych dzieci [18].

Jak wiadomo, *H. pylori* odgrywa znaczącą rolę w etiopatogenezie schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. Jest czynnikiem etiologicznym zapalenia błony śluzowej żołądka typu B oraz jednym z istotnych czynników ryzyka choroby wrzodowej, chłoniaka żołądka typu MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) oraz raka żołądka [2, 13, 32]. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że u większości zakażonych, poza zmianami histologicznymi o typie przewlekłego zapalenia żołądka, nie dochodzi do zmian w jego czynności [44]. Jedynie u około 15% zakażonych *H. pylori*, rozwija się wrzód trawienny (u 90% wrzód dwunastnicy, natomiast u 70% wrzód żołądka), a u 2% może dojść do rozwoju raka żołądka [73]. Znacznie rzadziej notuje się występowanie chłoniaka typu MALT lub choroby Menetriera.

\* Autor korespondencyjny: Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, tel./faks: (012) 659 12 71, e-mail: elzbieta.karczevska@uj.edu.pl

## 2. Leczenie zakażenia *H. pylori*

Do czasu wykrycia związku pomiędzy chorobą wrzodową a zakażeniem *H. pylori*, leczenie wrzodów polegało na stosowaniu środków silnie hamujących wydzielanie żołądkowe, takich jak inhibitory pompy protonowej (PPI – proton pump inhibitor) lub antagoniści receptorów histaminowych  $H_2$ , które skutecznie goiły wrzody, ale nie eliminowały infekcji. Dopiero odkrycie Warrena i Marshalla potwierdziło związek pomiędzy zakażeniem *H. pylori* a chorobą wrzodową oraz przyczyniło się do wprowadzenia leków przeciwbakteryjnych w terapii zakażenia [50]. Wykazano, że skuteczność eradykacji *H. pylori* (brak obecności bakterii w błonie śluzowej żołądka co najmniej cztery tygodnie po zakończeniu leczenia) w wyniku stosowania tylko jednego leku jest niska [17]. Stąd zaczęły pojawiać się różne propozycje terapii wielolekowej.

Opracowaniem metod skojarzonego leczenia farmakologicznego zakażeń *H. pylori* zajmuje się grupa międzynarodowych ekspertów (EHSG – European Helicobacter Study Group) oraz grupy robocze. Wytyczne obowiązujące w Europie, dotyczące postępowania w tych zakażeniach, są publikowane jako „Konsensus Maastricht” [23, 47, 48]. W Polsce obowiązują zalecenia Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG) [18]. Obejmują one diagnostykę oraz leczenie zakażeń *H. pylori*.

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Grupy Roboczej PTG oraz Raportu Maastricht-3 2005, wskazaniem do eradykacji *H. pylori* jest [17, 18, 58, 63]:

- choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
- chłoniak MALT,
- zanikowe zapalenie żołądka,
- przebyta operacja z powodu raka żołądka,
- rak żołądka u krewnych pierwszego stopnia<sup>1</sup>,
- życzenie pacjenta po konsultacji z lekarzem,
- niedokrwistość z niedoboru żelaza o niewyjaśnionej przyczynie,
- przewlekła samoistna płamica małopłytkowa.

Obecnie za najbardziej skuteczne postępowanie terapeutyczne, które daje najwyższy odsetek eradykacji *H. pylori*, uważa się terapię, obejmującą lek zmniejszający wydzielanie żołądkowe (inhibitor pompy protonowej – PPI) w połączeniu z dwoma antybiotykami (amoksycylina, klarytromycyna, rzadziej tetracyklina) lub antybiotykiem i jednym z chemioterapeutyków (metronidazol, tynidazol) [17].

**Inhibitory pompy protonowej (PPI)** (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, esomeprazol) są lekami, które hamując wydzielanie kwasu solnego, przez blokowanie pompy wodorowo-potasowej w ko-

mórkach okładzinowych żołądka, podwyższają pH w żołądku, co zwiększa skuteczność działania antybiotyków oraz wpływa korzystnie na proces gojenia się wrzodów. Wpływają także na zmniejszenie objętości soku żołądkowego, co prowadzi do wzrostu stężenia antybiotyków [5, 72].

Jak podaje piśmiennictwo, bezpośrednie działanie wobec *H. pylori* wykazuje jedynie omeprazol, który hamuje wzrost bakterii oraz może blokować aktywność bakteryjnej ureazy [34].

**Antagoniści receptorów  $H_2$**  (ranitydyna, cymetydyna, famotydyna), to leki, których mechanizm działania polega na wiązaniu się z receptorem histaminowym typu 2 i hamowaniu wydzielania jonów wodorowych przez komórki okładzinowe żołądka. Ze względu na małą skuteczność w terapii eradykacyjnej, w porównaniu do schematów leczenia z PPI, nie są one zalecane w leczeniu zakażenia *H. pylori* [18, 72].

**Sole bizmutu**, to leki działające cytoprotekcyjnie w stosunku do błony śluzowej żołądka, wpływające jednocześnie na gojenie się niszy wrzodowej oraz wykazujące działanie aktywne wobec *H. pylori*. Mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na hamowaniu aktywności enzymów proteolitycznych oraz zaburzeniu adhezji bakterii do komórek nabłonkowych błony śluzowej żołądka. Wskutek opłaszczenia solami bizmutu pałeczek *H. pylori* dochodzi do ich obumierania [5, 34, 62, 72]. Raport z Maastricht-2 2000 oraz wytyczne amerykańskie uwzględniały w terapii eradykacyjnej preparat stanowiący połączenie antagonisty receptorów  $H_2$  (ranitydyny) z cytrynianem bizmutu (RBC – ranitidine bismuth citrate), jako środek o działaniu równorzędnym z PPI [35, 48]. Obecnie, Grupa Robocza PTG oraz Europejski Konsensus Maastricht-3 2005 nie zalecają stosowania tego leku w terapii zakażenia *H. pylori* [17].

Rekomendowane w eradykacji zakażenia *H. pylori* antybiotyki i chemioterapeutyki charakteryzują się dobrą dyspersją w żołądku i dwunastnicy, zdolnością penetracji do śluzu, absorpcją do błony śluzowej oraz wysoką aktywnością bakteriobójczą w stosunku do *H. pylori* [5].

**Amoksycylina** – półsyntetyczna penicylina, działająca bakteriobójczo wobec wielu gatunków bakterii. Blokuje ostatni etap biosyntezy ściany komórkowej bakterii poprzez wiązanie się z karboksypeptydazami i transpeptydazami (tzw. białka wiążące penicyliny – PBPs – penicillin binding proteins). Jest stosowana w eradykacji *H. pylori* w skojarzeniu z klarytromycyną lub metronidazolem. Wykazuje oporność na działanie soku żołądkowego [20, 28].

**Klarytromycyna** – antybiotyk z grupy makrolidów – bakteriostatycznych inhibitorów syntezy białek bakteryjnych. Miejscem docelowym działania klarytromycyny jest pojednostka 23S rRNA rybosomu

<sup>1</sup> W Polsce zaleca się eradykację zakażenia *H. pylori* już w drugim stopniu pokrewieństwa [18].

komórki bakteryjnej. Antybiotyk ten jest najczęściej stosowany w eradykacji *H. pylori* w połączeniu z metronidazolem lub amoksycyliną. Wykazuje trwałość w środowisku kwaśnym [20].

**Tetracyklina** – antybiotyk o działaniu bakteriostatycznym, charakteryzującym się szerokim spektrum działania, obejmującym także *H. pylori*. Mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na wiązaniu się leku z podjednostką 16S rRNA rybosomu, co uniemożliwia wiązanie aminoacylo-tRNA do miejsca A na rybosomie. Prowadzi to do zahamowania syntezy białek i wzrostu bakterii. Jest stosowana w terapii zakażeń szczepami *H. pylori* opornymi na inne leki, takie jak klarytromycyna czy metronidazol. Stanowi także alternatywę w leczeniu osób uczulonych na penicyliny [16, 20].

**Metronidazol** – chemioterapeutyk wykazujący działanie bójcze w stosunku do bakterii beztlenowych, mikroaerofilnych oraz pierwotniaków. Po wnikięciu do wnętrza komórki bakteryjnej ulega redukcji (za pośrednictwem m.in. nitroreduktazy niezależnej od tlenu NADPH-RdxA oraz oksydoreduktazy flawinowej NAD(P)H-FrxA) przy niskim potencjale oksydoredukcyjnym, a jego zredukowana forma powoduje rozrywanie nici DNA, prowadząc do śmierci komórki. Metronidazol wykazuje synergizm z antybiotykami beta-laktamowymi (amoksycyliną). Stanowi jeden z najbardziej aktywnych preparatów w leczeniu zakażeń bakteriami beztlenowymi [20].

Aktualnie, w Polsce, zgodnie z wytycznymi PTG (2004 rok), obowiązuje następujący schemat leczenia zakażenia *H. pylori* [18]:

7-dniowa terapia pierwszego rzutu:

- PPI + amoksycyлина (1000 mg 2 razy/dobę) + klarytromycyna lub metronidazol<sup>2</sup> (500 mg 2 razy/dobę).  
W przypadku braku efektów terapeutycznych po zastosowaniu terapii pierwszego rzutu zalecany jest: 7- lub 10- dniowy trójskładnikowy schemat leczenia drugiego rzutu:
- PPI + 2 antybiotyki<sup>3</sup>, lub czteroskładnikowy:
- PPI + cytrynian bizmutu + 2 antybiotyki lub:
- PPI + cytrynian bizmutu + tetracyklina 500 mg (4 razy/dobę) + metronidazol (500 mg 3 razy/dobę).

Leczenie trzeciego wyboru:

Według zaleceń PTG oraz Raportu Maastricht-3 2005, po dwukrotnym niepowodzeniu terapii oraz przy

bezwzględnych wskazaniach do eradykacji *H. pylori* (m.in. choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy i jej powikłania, chłoniak żołądka typu MALT), chorego należy skierować do specjalistycznego ośrodka, wykonać badanie mikrobiologiczne oraz antybiogram dla wyizolowanego szczepu *H. pylori*, a następnie leczyć zgodnie z wynikiem lekowrażliwości [18, 63].

Według najnowszych wskazań, zawartych w Raporcie Maastricht-3 2005, 14-dniowa standardowa terapia trójlekowa pierwszego rzutu (PPI + amoksycyлина + klarytromycyna lub metronidazol) jest skuteczniejsza niż terapia 7-dniowa. Pozostaje ona nadal leczeniem pierwszego wyboru w populacjach, w których częstość oporności szczepów *H. pylori* na klarytromycynę jest mniejsza niż 15–20%.

W przypadku, gdy odsetek szczepów *H. pylori* opornych na metronidazol w danej populacji sięga poniżej 40%, akceptuje się terapię złożoną z PPI, klarytromycyny i metronidazolu [63].

Zaleca się ciągle monitorowanie częstości występowania oporności wśród szczepów *H. pylori* na stosowane w leczeniu antybiotyki i chemioterapeutyki w różnych rejonach geograficznych, celem doboru odpowiedniego schematu leczenia przeciwbakteryjnego.

Czteroskładnikowe leczenie z preparatem bizmutu stanowi akceptowaną terapię pierwszego rzutu i nadal pozostaje najlepszym rozwiązaniem leczenia drugiego rzutu. W przypadku braku dostępności soli bizmutu, Raport Maastricht-3 2005 rekomenduje terapię złożoną z PPI, amoksycyliny lub tetracykliny i metronidazolu [63].

### 3. Mechanizmy oporności *H. pylori* na rekomendowane w leczeniu zakażenia antybiotyki i chemioterapeutyki

Oporność klinicznych szczepów *H. pylori* na antybiotyki i chemioterapeutyki uważana jest za jeden z głównych czynników wpływających na skuteczność terapii eradykacyjnej. Wykazano, że z opornością na klarytromycynę oraz w mniejszym stopniu na metronidazol, związane są niepowodzenia w terapii zawierającej te leki [21]. W przypadku szczepów wrażliwych na klarytromycynę, stopień eradykacji sięga 87,8%. Odnotowano spadek stopnia eradykacji do 18,3%, kiedy szczepy są odporne na ten antybiotyk. Wrażliwość na metronidazol daje sukces terapeutyczny w 97%, a oporność na ten chemioterapeutyk obniża efektywność eradykacji o 25% [53].

Oporność klinicznych szczepów *H. pylori* na leki przeciwbakteryjne wynika przede wszystkim z mutacji punktowych, obejmujących jedną lub kilka par zasad, w obrębie jednego genu.

Obecnie, jednym z najlepiej poznanych mechanizmów oporności *H. pylori* na antybiotyki, jest oporność

<sup>2</sup> W Polsce, ze względu na występowanie wysokiej oporności szczepów *H. pylori* na metronidazol i klarytromycynę, nie zaleca się stosowania obydwu tych leków jednocześnie. Rekomenduje się schemat zawierający amoksycylinę z metronidazolem lub amoksycylinę z klarytromycyną.

<sup>3</sup> Według zaleceń, jeżeli w pierwszym rzucie zastosowano klarytromycynę to w drugim należy wymiennie zastosować metronidazol i odwrotnie.

na klarytromycynę. Powstaje ona w wyniku mutacji punktowej, polegającej na tranzycji adeniny do guaniny (pozycja 2142 lub 2143) lub transwersji adeniny do cytozyny (pozycja 2142), w genie 23S rRNA (mutacje te znajdują się w domenie V 23S rRNA, która ma wpływ na drugorzędową strukturę 23S rRNA) prowadząc do modyfikacji miejsca docelowego, a co za tym idzie zmniejszenia wiązania klarytromycyny do rybosomu [21]. Najczęściej spotykane mutacje to A2143G, A2142G lub A2142C [69]. Ich częstość występowania różni się pod względem geograficznym. Badania przeprowadzone w 12 ośrodkach na całym świecie wykazały, że mutacja A2143G dominuje w szczepach *H. pylori* pierwotnie opornych na klarytromycynę (69,8%) [53].

Obecnie, mutacje te można wykryć stosując metodę PCR w czasie rzeczywistym (real-time PCR), co umożliwia uzyskanie wyniku w ciągu kilku godzin, zanim zostanie wprowadzona terapia eradykacyjna [57].

Jak dotąd, mechanizm oporności *H. pylori* na metronidazol, nie został do końca poznany. Początkowo badano udział dwóch genów: *rdxA*, kodującego niezależną od tlenu nitroreduktazę NADPH, oraz *frxA*, kodującego flawinową oksydoreduktazę NAD(P)H, których inaktywacja (jednoczesna – zarówno genu *rdxA* oraz *frxA*, lub każdego z osobna) prowadziła do rozwinięcia oporności *H. pylori* na metronidazol [41]. Następne badania sugerowały jednak, że oporność *H. pylori* na ten chemioterapeutyk mogła powstawać bez mutacji w genach *rdxA* oraz *frxA*, lub tylko w wyniku mutacji w genie *frxA* [49]. Wnioski płynące z kolejnych badań wskazywały na zaangażowanie także innych genów, których rola w rozwoju oporności *H. pylori* na metronidazol nie została do tej pory wyjaśniona [21, 26].

Pomimo rzadko występującej oporności na tetracyklinę, opisano mechanizm oporności szczepów *H. pylori* na ten antybiotyk. Jest on związany z mutacją, w wyniku której następuje zamiana 3 nukleotydów – AGA na TTC w pozycji 965–967 genu kodującego podjednostkę 16S rRNA, będącą miejscem wiązania tetracykliny [68]. Tylko ta potrójna mutacja doprowadza do stabilnej oraz znaczącej oporności na tetracyklinę. Mutacje w jednym lub dwóch nukleotydach nie mają znaczenia klinicznego [16]. Być może z tego względu, oporność na tetracyklinę wśród szczepów *H. pylori* występuje rzadko, podobnie jak oporność na amoksycylinę [53].

Mechanizm oporności *H. pylori* na amoksycylinę nie jest do końca poznany. Początkowo izolowano szczepy *H. pylori* o niestabilnej oporności na amoksycylinę, która zanikała po zamrożeniu szczepów w  $-80^{\circ}\text{C}$ . Natomiast pierwszy szczep *H. pylori* o stabilnej oporności na amoksycylinę (tzw. szczep Hardenberg) został wyizolowany od 82-letniego pacjenta w Holandii [71]. Gerrits i wsp. analizując szczep Hardenberg wykazali, że przyczyną jego stabilnej

oporności na amoksycylinę mogła być mutacja w genie *pbp-1A* (penicillin-binding protein 1A gene), prowadząca do zmiany składu aminokwasowego w białku PBP-1A, co wpływa na stopień powinowactwa tego białka do amoksycyliny [25]. Chociaż nie można wykluczyć roli innych genów w rozwoju oporności *H. pylori* na amoksycylinę, to obecne badania wskazują, że występowanie kilku różnych mutacji w genie *pbp-1A* lub jednocześnie w kilku genach (*pbp1*, *hopB* oraz *hopC*), jest głównym czynnikiem odpowiadającym za rozwój stabilnej oporności na tą półsyntetyczną penicylinę. Niestabilna oporność na amoksycylinę jest warunkowana brakiem ekspresji białka wiążącego penicylinę – PBP-D (PBP-4) [14, 24].

W przeciwieństwie do klarytromycyny, zastosowanie szybkich testów genetycznych, wykrywających oporność *H. pylori* na amoksycylinę, jest obecnie wykluczone ze względu na różnorodność mutacji w genie *pbp-1A*, warunkujących oporność na tą penicylinę [24].

#### 4. Występowanie oporności *H. pylori* na leki przeciwbakteryjne

Jednym z najważniejszych czynników wpływających na skuteczność terapii zakażenia *H. pylori*, jest wrażliwość tej bakterii na stosowane w leczeniu antybiotyki oraz chemioterapeutyki. Znajomość częstości występowania pierwotnej oporności szczepów *H. pylori* w danym kraju na leki przeciwbakteryjne, decyduje o ich zastosowaniu w terapii eradykacyjnej [18].

Występowanie oporności na dany lek zależy od regionu geograficznego, płci, wieku oraz przynależności do danej grupy etnicznej [11, 64].

Mówiąc o oporności należy pamiętać, że istnieją 2 typy oporności. Pierwotna, występująca przed rozpoczęciem terapii eradykacyjnej oraz wtórna, nabywana w trakcie trwania kuracji antybiotykowej przez szczepy uprzednio wrażliwe. Dodatkowo można wyróżnić jeszcze jeden rodzaj oporności (tzw. post-treatment resistance), który wykrywany jest po nieskutecznej terapii eradykacyjnej, kiedy nie była znana lekowrażliwość szczepu *H. pylori* przed wprowadzeniem leczenia [7].

Ze względu na nieścisłości pojawiające się w literaturze w związku z istnieniem oporności wtórnej i po leczeniu, w pracy tej dokonano przeglądu występowania pierwotnej oporności *H. pylori* na leki przeciwbakteryjne, stosowane powszechnie w leczeniu zakażenia tą bakterią. Poniższe dane dotyczą populacji osób dorosłych.

##### 4.1. Oporność *H. pylori* na metronidazol

Jak opisano w Europie, pod koniec lat 90-tych, częstość występowania pierwotnej oporności *H. pylori*

na metronidazol wahała się od 20% do 40% [53]. Wieloośrodkowe badania, przeprowadzone w 17 krajach, wykazały ją u około 33% izolowanych szczepów *H. pylori*, nie stwierdzając istotnych różnic pomiędzy północną i południową częścią Europy (odpowiednio 33% i 40,8%). Natomiast istotnie niższy poziom oporności zanotowano w Środkowej oraz Wschodniej Europie (29,2%) [27].

W USA, w tym okresie, oporność na metronidazol wynosiła od 21,6% do 33,9%. Znacznie wyższy odsetek szczepów opornych zanotowano w krajach rozwijających się, takich jak Meksyk (76,3%), Brazylia (53%), czy Korea (61%). Prawdopodobnie wynikało to z częstego stosowania niedrogich nitroimidazoli w leczeniu infekcji pasożytniczych. Stosunkowo niski odsetek izolatów opornych stwierdzono w Japonii (9–12,4%) [42, 53, 67].

Badania przeprowadzone w Europie Wschodniej, w okresie od 1998 do 2000 roku, wykazały wzrost oporności na metronidazol wśród szczepów *H. pylori*, która wyniosła średnio 39% (Bułgaria – 33,3%, Polska – 42,9%, Grecja – 47%) [7]. Zbliżony odsetek szczepów opornych stwierdzono w Finlandii (38%), natomiast niższy zanotowano w Danii (21%) oraz w Holandii (14,4%) [40, 43, 60].

Ogólnopolskie, wieloośrodkowe badania wykonane w latach 2000–2003, wykazały pierwotną oporność *H. pylori* na metronidazol w zakresie od 27% do 52% [46]. W badaniach przeprowadzonych w okresie od 2001 do 2004 roku, w 6 ośrodkach – Warszawa, Płock, Rzeszów, Sanok, Katowice, wynosiła średnio 42% przy braku istotnych różnic pomiędzy ośrodkami. Dodatkowo zauważono, jej częstsze występowanie u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 58,5% i 37%), prawdopodobnie ze względu na powszechne użycie leku w terapii zakażeń ginekologicznych, co zgodne jest z doniesieniami innych autorów [21, 43].

Wysoki odsetek szczepów opornych (66,2%) zarejestrowano w 2003 roku w Korei, co w porównaniu do roku 1987 (53%), świadczyło o jego wzroście [42].

Odmianą sytuację zaobserwowano w Bułgarii, gdzie oporność szczepów *H. pylori* na metronidazol, w okresie od 2003 do 2004 roku wynosiła 23%, co oznaczało jej spadek w porównaniu do lat poprzednich [7, 8].

Znaczny odsetek szczepów opornych (56,1%) wykazano w ostatnich badaniach (2003–2006) przeprowadzonych w północnej Chorwacji [51].

Lekowrażliwość *H. pylori* można oznaczyć metodami ilościowymi, określając MIC (minimal inhibitory concentration), przy użyciu pasków bibułowanych nasączonych antybiotykiem/chemioterapeutykiem w gradiencie stężeń (E-testów) lub metodą seryjnych rozcieńczeń antybiotyku/chemioterapeutyku w podłożu. Istnieją doniesienia, mówiące o dużej rozbieżności

w wynikach pomiarów wrażliwości *H. pylori* na metronidazol, pomiędzy tymi dwoma metodami [53]. M e g r a u d i wsp. stwierdzili większą ilość szczepów opornych na metronidazol stosując oznaczenie Etestem, w porównaniu do metody seryjnych rozcieńczeń [52]. Natomiast badania przeprowadzone przez R o z y n e k i wsp. wykazały znacznie mniejsze różnice w wynikach przy zastosowaniu obydwu metod [64]. Podobnie, badania G e r r i t s i wsp. nie wykazały istotnych różnic w wartościach MIC oznaczonych w obydwu metodach. Natomiast potwierdziły, że szczepy *H. pylori*, hodowane w warunkach mikroaerofilnych, są *in vitro* odporne na metronidazol, a stają się całkowicie wrażliwe na lek, jeżeli hodowla prowadzona jest w warunkach beztlenowych. Zjawisko to, może mieć istotne znaczenie w eradykacji bakterii w środowisku żołądka [26].

Ze względu na to, że oporność *H. pylori* na metronidazol w warunkach *in vitro* nie musi odpowiadać oporności *in vivo*, Raport Uzgodnieniowy Maastricht-3 2005 nie zaleca rutynowego oznaczania wrażliwości *H. pylori* na metronidazol. Ponadto, metody oznaczania wrażliwości *H. pylori* na ten chemioterapeutyk wymagają dalszej standaryzacji [63].

Jak wynika z powyższych danych, w wielu krajach notuje się wysoki odsetek szczepów *H. pylori* opornych na metronidazol (Meksyk – 76,3%, Brazylia – 53%, Korea – 61%, Polska – 42,9%, Grecja – 47%, Finlandia – 38%), co jest skutkiem nagminnego stosowania taniach nitroimidazoli w leczeniu infekcji pasożytniczych, stomatologicznych oraz ginekologicznych. Jedynie w Holandii odsetek szczepów opornych na metronidazol jest niski, co prawdopodobnie związane jest z najniższą konsumpcją antybiotyków i chemioterapeutyków w tym kraju w porównaniu do innych państw europejskich (Francja, Grecja, Włochy, Hiszpania).

Jednak oporność *H. pylori* na metronidazol w warunkach *in vitro* niekoniecznie oznacza niepowodzenie terapii eradykacyjnej, gdyż szczepy odporne *in vitro* mogą być wrażliwe na dany lek *in vivo*.

Testy do oznaczania wrażliwości *H. pylori* na metronidazol wymagają dalszej standaryzacji.

#### 4.2. Oporność *H. pylori* na klarytromycynę

Od połowy lat 90-tych, kiedy klarytromycyna została wprowadzona do terapii, obserwuje się narastanie oporności wśród szczepów *H. pylori* na ten lek [5]. Częste stosowanie klarytromycyny w leczeniu zakażeń stomatologicznych oraz infekcji układu oddechowego przyczyniło się do znacznego wzrostu ilości opornych szczepów *H. pylori* [19, 21, 43, 53, 64].

W Polsce, od lat 1992–1995, kiedy wprowadzono do leczenia antybiotyki z grupy makrolidów,

konsumpcja klarytromycyny w okresie od 1996 do 2000 roku wzrosła ponad 3-krotnie [7]. W Japonii, pomiędzy 1993 a 2000 rokiem, spożycie klarytromycyny zwiększyło się 4-krotnie, co doprowadziło do 4-krotnego wzrostu oporności na ten antybiotyk. W Holandii, jednak pomimo 3-krotnego zwiększenia zużycia klarytromycyny pomiędzy 1993 a 1997 rokiem, nie zauważono znaczącego wzrostu oporności na makrolidy. Prawdopodobnie wynikało to z ich racjonalnego stosowania [53].

Pod koniec lat 90-tych, w Europie, pierwotna oporność *H. pylori* na klarytromycynę wynosiła średnio 9,9%. Wykazano, że w Północnej Europie była niska (4,2%), wyższa w Środkowej i Wschodniej Europie (9,3%) oraz najwyższa w części południowej (18,4%) [27]. Powyższe wyniki odzwierciedlają niskie spożycie makrolidów w Północnej i Środkowej Europie [43].

Wysoki odsetek oporności *H. pylori* na klarytromycynę notowano w Meksyku (25%), niższy w USA (10–12%) oraz w Japonii (11–13%), a najniższy w Korei i Hong-Kongu (około 5%) [53].

W Europie Wschodniej, w okresie od 1998 do 2000 roku, średnio 10,2% szczepów opornych było na klarytromycynę (Bułgaria 10,9%, Polska 4,8%, Grecja 10,6%) [7]. Zbliżony odsetek szczepów opornych zanotowano w Danii (11%). Natomiast w Holandii oraz Finlandii oporność na klarytromycynę była znikoma (1–2%) [40, 43, 60].

Ogólnopolskie badania, prowadzone w latach 2000–2003 oraz 2001–2004, wykazały pierwotną oporność *H. pylori* na ten antybiotyk, odpowiednio na poziomie 3–27% oraz 15% [21, 46]. Wyniki uzyskane przez ośrodki, biorące udział w badaniach, znacznie różniły się w zależności od regionu.

W Korei oporność szczepów na klarytromycynę wynosiła 13,8% (2003) i była znacznie wyższa w porównaniu do 1994 roku, kiedy sięgała zaledwie 2,8% [42].

Jak wynika z badań przeprowadzonych w Bułgarii (2003–2004), brak wrażliwości *H. pylori* na klarytromycynę stwierdzono u 14,3% szczepów z tendencją wzrostową w porównaniu do lat poprzednich [8].

Ostatnie badania przeprowadzone w północnej Chorwacji (2003–2006) dowiodły o pierwotnej oporności na klarytromycynę sięgającej aż 48,8%, podczas gdy w 2001 roku odsetek ten wynosił zaledwie 8% [51, 53].

Jeżeli pierwotna oporność *H. pylori* na klarytromycynę w danej populacji jest wyższa niż 15–20% Konsensus Maastricht-3 2005 zaleca wykluczenie stosowania tego antybiotyku lub wykonanie antybiogramu przed wprowadzeniem leczenia eradykacyjnego. Zatem w Polsce, zgodnie z powyższymi danymi, nie powinno się stosować klarytromycyny w terapii zakażenia *H. pylori* bez wstępnej oceny lekowrażliwości [63].

Jak wynika z powyższych danych, w wielu krajach obserwuje się narastanie pierwotnej oporności

*H. pylori* na klarytromycynę. Prawdopodobnie wynika to z nadmiernego stosowania makrolidów w leczeniu wielu infekcji (głównie układu oddechowego). Zjawisko to budzi duże obawy związane ze skutecznością terapii eradykacyjnej zakażeń *H. pylori*. Do tej pory klarytromycyna stanowiła jeden z podstawowych antybiotyków stosowanych w leczeniu tych zakażeń. Obecnie, ze względu na wysoki odsetek szczepów opornych i związane z tym niepowodzenia w terapii eradykacyjnej, zaleca się ciągle monitorowanie oporności na klarytromycynę oraz oznaczanie wrażliwości na ten lek, przed wprowadzeniem go do terapii.

Ciekawych informacji, dotyczących zależności pomiędzy rodzajem choroby a częstością występowania oporności *H. pylori* na klarytromycynę, dostarczyli naukowcy z Francji i Niemiec. Wykazali, że odsetek szczepów *H. pylori* opornych na klarytromycynę był znacznie wyższy u pacjentów z dyspepsją niewrzodową – NUD (non ulcer dyspepsia), niż u pacjentów z chorobą wrzodową (16,7% v 5,6%). Może być to związane z tym, że prawie wszyscy chorzy z chorobą wrzodową, w przeciwieństwie do pacjentów z NUD, zakażeni są szczepami posiadającymi gen *cagA* (cytotoxin-associated geneA) [53].

Gen *cagA*, kodujący immunogenne białko CagA, wchodzi w skład tzw. wyspy patogenności *cagPAI* (cytotoxin-associated gene A Pathogenicity Island), która stanowi fragment DNA o długości około 40 kbp, zawierający geny odpowiedzialne za wysoką wirulencję szczepów *H. pylori* [29].

Szczepy *H. pylori cagA+* mogą łatwiej ulec eradykacji, przypuszczalnie ze względu na krótszy czas ich generacji w porównaniu do szczepów pozbawionych genu *cagA*. Ze względu na to, że antybiotyki działają na komórki dzielące się, wykazują większą aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do szybko rosnących szczepów *H. pylori cagA+* niż do szczepów *cagA-*, będących w tym czasie w fazie zastoju. Ponadto, niektóre białka kodowane przez *cagPAI* indukują sekrecję prozapalnej cytokiny – interleukiny 8 (IL-8). Zapalenie błony śluzowej żołądka powoduje wzrost przepływu krwi w żołądku, a to z kolei zapewnia lepszą dyfuzję antybiotyków. Bezpośredni kontakt bakterii *H. pylori cagA+* z komórkami nabłonka żołądka (w wyniku połączenia bakteryjnych białek CagL z integralnymi –  $\alpha$  5,  $\beta$ 1 błony komórkowej komórek nabłonka żołądka) może zwiększać dostępność bakterii dla antybiotyków [9, 33, 45, 70]. Inne przypuszczenia związane są z większą konsumpcją antybiotyków przez pacjentów z NUD [53].

Odmienne wyniki uzyskano w Turcji, gdzie oporność na klarytromycynę była wyższa u pacjentów z wrzodem dwunastnicy w porównaniu do pacjentów z NUD (40,9% v. 23,1%) [4].

### 4.3. Szczepy *H. pylori* o podwójnej oporności

Ze względu na częste stosowanie metronidazolu i klarytromycyny w terapii zakażenia *H. pylori* coraz częściej stwierdza się obecność szczepów opornych jednocześnie na obydwa te leki [53].

Pod koniec lat 90-tych, podwójna oporność szczepów *H. pylori* na metronidazol oraz klarytromycynę w Europie była niska i wahała się w zakresie od 0,8% do 9,1% [7, 27, 53]. W Azji odsetek szczepów opornych sięgał jedynie 2–3%. Natomiast znacznie więcej szczepów o podwójnej oporności stwierdzono w krajach rozwijających się, takich jak Meksyk (18%) [53].

W Polsce, według badań prowadzonych w latach 2000–2003 oraz 2001–2004 odsetek szczepów *H. pylori* wykazujących podwójną pierwotną oporność na metronidazol oraz klarytromycynę występował w zakresie od 3% do 11% [21, 46].

### 4.4. Oporność *H. pylori* na amoksycylinę

Z badań przeprowadzonych w Polsce w latach 2000–2004 wynika, że wszystkie szczepy *H. pylori* były wrażliwe na amoksycylinę, co nie zmienia się od lat, pomimo częstego stosowania amoksycyliny zarówno w eradykacji zakażenia *H. pylori* jak i w leczeniu innych infekcji [21, 46].

Pierwotna oporność *H. pylori* na amoksycylinę jest bardzo niska na całym świecie, a w większości krajów w ogóle nie została odnotowana. Wykazano 0,2% szczepów opornych we Włoszech, 0,3% w Hong-Kongu i w Japonii, 0,9% w Izraelu oraz 1,3% w Bułgarii [8, 53, 60]. Jednak badania przeprowadzone w Korei (2003) potwierdziły istnienie wysokiej oporności *H. pylori* na amoksycylinę, sięgającej 18,5% [42].

Obecnie, amoksycylina stanowi antybiotyk o dużej skuteczności, wchodzący w skład terapii pierwszego rzutu. Jeżeli w przyszłości oporność *H. pylori* na amoksycylinę będzie wzrastać, może doprowadzić to do znacznego spadku efektywności leczenia zakażeń *H. pylori*.

### 4.5. Oporność *H. pylori* na tetracyklinę

Ograniczone zastosowanie tetracyklin w ostatnich latach w krajach rozwiniętych, wynikające z wprowadzenia do terapii nowszych makrolidów i fluorochinolonów, występowanie powszechnej oporności na tetracyklinę wśród innych patogenów oraz potrójna mutacja, niezbędna do rozwinięcia oporności *H. pylori* na ten lek sprawiają, że zjawisko oporności wśród pałeczek *H. pylori* na tetracyklinę występuje dosyć rzadko [64].

Zanotowano brak szczepów *H. pylori* opornych na tetracyklinę w Stanach Zjednoczonych, Portugalii,

Holandii, Szwecji, Niemczech, Polsce oraz Austrii [16, 21]. W Wielkiej Brytanii odsetek szczepów opornych sięgał 0,5%, w Hiszpanii 0,7% [53]. Nieco wyższy procent odnotowano w Bułgarii (7,4%) [8]. Natomiast 12,3% szczepów opornych stwierdzono w Korei (badania z 2003 roku) [42].

Tetracyklina jest przede wszystkim stosowana w terapii drugiego rzutu, ale w krajach rozwijających się może także wchodzić w skład terapii pierwszego wyboru, ze względu na powszechne występowanie szczepów opornych na metronidazol oraz wysoki koszt stosowania klarytromycyny [16].

Pomimo, iż wielolekooporność szczepów *H. pylori* jest niemal niespotykana w Europie, ostatnie badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wskazały na pojawienie się szczepów wykazujących jednoczesną oporność na kilka leków, co budzi duże obawy na przyszłość, związane ze skuteczną eradykacją zakażenia *H. pylori* [12].

## 5. Nowe koncepcje leczenia zakażenia *H. pylori*

Narastająca lekooporność szczepów *H. pylori*, będąca jedną z głównych przyczyn niepowodzeń w eradykacji tego zakażenia, skłania do opracowywania alternatywnych schematów leczenia skojarzonego. Ostatnio, duże nadzieje budzi wprowadzenie do terapii eradykacyjnej zakażenia *H. pylori* fluorochinolonów. Poza udowodnioną aktywnością *in vitro*, potwierdzono także ich działanie synergistyczne z inhibitorami pompy protonowej [13].

**Lewofloksacyna** (S-enancjomer ofloksacyny) charakteryzuje się szerokim spektrum aktywności wobec bakterii Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych. Mechanizm działania przeciwbakteryjnego lewofloksacyny polega na blokowaniu replikacji DNA bakterii przez zahamowanie aktywności topoisomerazy II i IV [20]. Lek ten oznacza się wysoką biodostępnością oraz dobrą dystrybucją w płynach oraz tkankach.

Badania przeprowadzone przez Nista i wsp. (Włochy) dowodzą wyższej skuteczności 7-dniowej kuracji potrójnej zawierającej lewofloksacynę (87%), w porównaniu do standardowej terapii pierwszego rzutu (72–75%) [56]. Podobne wyniki uzyskał także Antos i wsp. (Niemcy) [3]. Powyższe badania sugerują poprawę efektywności leczenia, poprzez wprowadzenie lewofloksacyny do terapii pierwszego rzutu. Odmiennie wyniki uzyskano w Belgii, gdzie zaleca się określanie wrażliwości na fluorochinolony przed wprowadzeniem ich do terapii eradykacyjnej, ze względu na wysoki poziom oporności szczepów *H. pylori* na tą grupę leków (16,8%) [6]. Biorąc pod uwagę łatwe nabywanie oporności bakterii na fluorochinolony (mutacje punktowe), zasadne wydaje się

być zastosowanie lewofloksacyny tylko do leczenia ciężkich przypadków [13].

Innym alternatywnym lekiem proponowanym w terapii trzeciego rzutu w krajach rozwijających się jest **furazolidon**. Ta pochodna nitrofuranu wykazuje działanie przeciwbakteryjne oraz przeciwprzetrzaniakowe. Mechanizm działania furazolidonu jest skomplikowany. Prawdopodobnie lek ulega redukcji w komórce bakterii do cytotoksycznych metabolitów, hamuje syntezę enzymów, procesy oddychania komórkowego bakterii oraz zaburza przemianę kwasu pirogronowego, prowadząc do uszkodzenia DNA [62, 36]. Działa bójczo w stosunku do *H. pylori* i praktycznie nie prowadzi do rozwoju oporności. Ze względu na niski koszt oraz skuteczność działania w przypadku wysokiej oporności szczepów na metronidazol stosowany jest chętnie w krajach ubogich w schemacie czteroskładnikowym (PPI + sole bizmutu + tetracyklina + furazolidon) u pacjentów po nieskutecznej terapii eradykacyjnej. Lek może wywoływać pewne efekty uboczne (nudności, wymioty, bóle brzucha, gorączka, wysypka, świąd), a przy długotrwałym stosowaniu może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz zaburzenia psychiczne (z powodu hamowania aktywności monoaminooksydazy). Jednak wyniki badań, dotyczące częstości występowania objawów ubocznych oraz ich wpływu na przyjmowanie leków przez pacjenta, nie są zgodne [22, 28, 54].

**Rifabutyna** to pochodna rifamycyny, zarezerwowana głównie do leczenia wielolekoopornych prątków gruźlicy [28]. Ze względu na wysoką wrażliwość szczepów *H. pylori* na ten lek, brak szczepów opornych oraz stabilność w szerokim zakresie pH, rifabutynę zastosowano u chorych, którzy przeszli kilka nieudanych terapii zakażenia *H. pylori*. Niemniej wyniki dotyczące skuteczności tego leku w terapii eradykacyjnej są sprzeczne [13]. Obecnie stosowanie rifabutyny w eradykacji *H. pylori* stoi pod znakiem zapytania.

W trakcie leczenia eradykacyjnego dosyć często występują objawy niepożądane (15–30%) [18]. Stosowana terapia antybiotykowa w połączeniu z lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego, w dużym stopniu zaburza funkcjonowanie naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego człowieka. Obecnie wzrasta zainteresowanie rolą probiotyków w leczeniu zakażenia *H. pylori*. Probiotyki są kulturami żywych mikroorganizmów (głównie bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*), wywierające korzystny wpływ na organizm człowieka, poprzez zapewnienie właściwej równowagi mikroflory zasiedlającej przewód pokarmowy. Wykazano, że pałeczki *Lactobacillus* odgrywają istotną rolę w eradykacji *H. pylori*. Poprzez wytwarzanie nadtlenu wodoru, kwasu mlekowego oraz octowego, hamują wzrost oraz kolonizację błony śluzowej żołądka przez *H. pylori*, obniżają również

poziom IL-8 w żołądku, co może prowadzić do zmniejszenia lub zahamowania procesu zapalnego [1, 55, 61].

Prawdopodobny mechanizm hamowania wytwarzania IL-8 przez pałeczki *Lactobacillus* polega na zaburzeniu działania wielobiałkowego kompleksu w komórkach *H. pylori* – tzw. aparatu sekrecyjnego typu IV, kodowanego przez geny zlokalizowane w obrębie *cagPAI*, który jest odpowiedzialny za transport immunogenego białka CagA do wnętrza komórek nabłonka żołądka oraz za indukcję produkcji IL-8 [29, 66].

Z badań przeprowadzonych u ludzi wynika, że bakterie probiotyczne, podawane w trakcie trwania leczenia eradykacyjnego, znacznie zwiększają skuteczność leczenia zakażenia *H. pylori* oraz zmniejszają działania niepożądane stosowanych w leczeniu antybiotyków [65, 72].

Ze względu na powszechne występowanie oraz konsekwencje zakażeń *H. pylori*, od kilkunastu lat trwają intensywne badania nad szczepionką przeciwko *H. pylori* zarówno profilaktyczną (dla osób nie zakażonych) jak i terapeutyczną (dla osób zakażonych) [38]. Punktem wyjściowym do konstruowania szczepionek anty-*Helicobacter* było opublikowanie w 1997 oraz 1999 roku pełnej sekwencji genomu dwóch szczepów *H. pylori*- 26 695 oraz J99 [29]. Jak dotąd, pomimo intensywnych badań i wielu eksperymentów przeprowadzonych na modelach zwierzęcych oraz na ludziach, nie udało się wyprodukować skutecznej szczepionki przeciwko *H. pylori*.

Obecnie, analiza transkryptomu oraz proteomu *H. pylori* i komórek eukariotycznych budzi duże nadzieje na lepsze zrozumienie interakcji zachodzących pomiędzy *H. pylori* a komórkami nabłonkowymi oraz immunologicznymi gospodarza. Wpłynie to z pewnością na postęp w profilaktyce i zwalczaniu zakażeń *H. pylori* [39].

Do tej pory opublikowano wiele prac dotyczących badań prowadzących do powstania skutecznej szczepionki w zwalczaniu lub zapobieganiu zakażenia *H. pylori* [38]. Temat ten jednak ze względu na problematykę jak i jej zakres wykracza poza ramy niniejszej publikacji.

## 6. Podsumowanie

Narastająca w ostatnich latach oporność szczepów *H. pylori* na klarytromycynę oraz utrzymująca się na wysokim poziomie oporność na metronidazol, stanowi poważny problem terapeutyczny, który wymaga ciągłego monitorowania, w celu ograniczenia powstawania i rozprzestrzeniania się szczepów opornych. O ile oporność na metronidazol nie wpływa tak znacząco na spadek skuteczności terapii eradykacyjnej, to oporność na klarytromycynę w dużym stopniu zmniejsza



sza szansę na wyleczenie zakażenia *H. pylori*. Z tego względu zasadne jest wykonywanie oznaczenia wrażliwości wyizolowanych szczepów na ten antybiotyk przed włączeniem go do leczenia eradykacyjnego, a nie jak zaleca PTG, po nieskutecznej terapii drugiego rzutu [18, 63]. W związku z tym, największe nadzieje na przyszłość są w szybkich metodach wykrywania oporności na leki, takich jak real-time PCR. Stosując metody genetyczne, wynik uzyskuje się już po kilku godzinach od momentu pobrania próbki.

Występowanie zjawiska narastania oporności na powszechnie stosowane preparaty przeciwbakteryjne w leczeniu zakażenia *H. pylori* w Polsce oraz na świecie uzasadnia poszukiwanie i opracowywanie nowych, skuteczniejszych schematów leczenia.

Wyniki dotychczasowych badań nad rolą probiotyków w leczeniu zakażenia *H. pylori* skłaniają do dyskusji nad celowością włączenia ich do terapii eradykacyjnej.

Skonstruowanie skutecznej oraz bezpiecznej szczepionki przeciwko zakażeniom *H. pylori* jest kwestią bliżej nieokreślonej przyszłości.

## Piśmiennictwo

- Aiba Y., Suzuki N., Kabir A.M., Takagi A., Koga Y.: Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am. J. Gastroenterol.* **93**, 2097–2101 (1998)
- Ando T., Goto Y., Maeda O., Watanabe O., Ishiguro K., Goto H.: Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* **12**, 181–186 (2006)
- Antos D., E. Bayerdörffer i wsp.: 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. *Helicobacter*, **11**, 39–45 (2006)
- Baglan P.H., Bozdayi G., Ozkan M., Ahmed K., Bozdayi A.M., Ozden A.: Clarithromycin resistance prevalence and *Icea* gene status in *Helicobacter pylori* clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *J. Microbiol.* **44**, 409–416 (2006)
- Bąk-Romaniszyn L., Płaneta-Malecka I.: Przyczyny niepowodzenia eradykacji *Helicobacter pylori*. *Ped. Wsp. Gastroent. Hep. Żyw. Dziecka*, **6**, 387–391 (2004)
- Bogaerts P., Berhin C., Nizet H., Glupczynski Y.: Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter*, **11**, 441–445 (2006)
- Boyanova L., M. Popova i wsp.: The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* **8**, 388–396 (2002)
- Boyanova L., Z. Krastev i wsp.: Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Bulgarian children and adult patients over 9 years. *J. Med. Microbiol.* **55**, 65–68 (2006)
- Broutet N., Marais A., Lamouliatte H., Mascarel A., Samoyeau R., Salamon R., Megraud F.: *cagA* status and eradication treatment outcome of anti-*Helicobacter pylori* triple therapies in patients with nonulcer dyspepsia. *J. Clin. Microbiol.* **39**, 1319–1322 (2001)
- Brown L.M.: *Helicobacter pylori*: Epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol. Rev.* **22**, 283–297 (2000)
- Bytzer P., O' Morain C.: Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, **10**, 40–46 (2005)
- Chisholm S.A., Owen R.J.: Characterization of multi-resistant *Helicobacter pylori* emerging in the UK. 17<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Munich/Germany, 31 March–3 April 2007
- Cianci R., Montalto M., Pandolf F., Gasbarrini G.B., Cammarota G.: Third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol.* **12**, 2313–2319 (2006)
- Co E.M., Schiller N.L.: Resistance mechanisms in an *in vitro*-selected amoxicillin-resistant strain of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**, 4174–4176 (2006)
- Czerwonka-Szafarska M., Zielińska H., Parzęcka M.: Zakażenie *Helicobacter pylori*- co wiemy i co wiedzieć powinniśmy. *Klin. Ped.* **12**, 5020–5023 (2004)
- Dailidienė D., Bertoli M.T., Miciuleviciene J., Mukhopadhyay A.K., Dailide G., Pascasio M.A., Kupcinskas L., Berg D.E.: Emergence of tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*: multiple mutational changes in 16S ribosomal DNA and other genetic loci. *Ant. Agents Chem.* **46**, 3940–3946 (2002)
- Dzieniański J., Jarosz M.: Wytyczne postępowania leczniczego w infekcji *Helicobacter pylori*. *Med. po Dypl.* **13**, 39–43 (2006)
- Dzieniański J., M. Jarosz i Grupa Robocza PTG\*: Postępowanie w zakażeniu *Helicobacter pylori* (rok 2004). Wytyczne opracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Gastroenterol. Pol.* **11**, 41–48 (2004)
- Dzierżanowska-Fangrat K., Rozynek E., Jozwiak P., Celinska-Cedro D., Madalinski K., Dzierżanowska D.: Primary resistance to clarithromycin in clinical strains of *Helicobacter pylori* isolated from children in Poland. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **18**, 387–390 (2001)
- Dzierżanowska D.: Antybiotyki w praktyce ambulatoryjnej. Alfa-medica Press, Bielsko-Biała, 2005
- Dzierżanowska-Fangrat K., D. Dzierżanowska i wsp.: Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **26**, 230–234 (2005)
- Eisig J.N., Silva F.M., Rodriguez T.N., Hashimoto C.L., Barbuti R.C.: A furazolidone-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* retreatment in patients with peptic ulcer disease. *Clinics*, **60**, 485–488 (2005)
- European *Helicobacter Pylori* Study Group: Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut*, **41**, 8–13 (1997)
- Gerrits M.M., Godoy A.P., Kuipers E.J., Ribeiro M.L., Stoof J., Mendonca S., van Vliet A.H., Pedrazzoli J.Jr, Kusters J.G.: Multiple mutations in or adjacent to the conserved penicillin-binding protein motifs of the penicillin-binding protein 1A confer amoxicillin resistance to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, **11**, 181–187 (2006)
- Gerrits M.M., Schuijffel D., van Zwet A.A., Kuipers E.J., Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Kusters J.G.: Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2229–2233 (2002)
- Gerrits M.M., van der Wouden E.J., Bax D.A., van Zwet A.A., van Vliet A.H.M., de Jong A., Kusters J.G., Thijs J.C., Kuipers E.J.: Role of the *rdxA* and *frxA* genes in oxygen-dependent metronidazole resistance of *Helicobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* **53**, 1123–1128 (2004)

27. Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M., Andersen L.P.: European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **20**, 820–823 (2001)
28. Go M.F.: Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* **8**, 163–174 (2005)
29. Godlewska R., Jagusztyn-Krynicka E.K.: Analiza czynników wirulencji *Helicobacter pylori* w świetle genomiki. *Post. Mikrobiol.* **42**, 115–137 (2003)
30. Goldman K.J., Cockburn M.: The role of epidemiology in understanding the health effects of *Helicobacter pylori*. *Epidemiology*, **12**, 266–271 (2001)
31. Gościński G.: Przeciwciała w zakażeniach *Helicobacter pylori*. Rozprawa na stopień doktora habilitowanego. Akademia Medyczna, Wrocław, 2000
32. Gzyl A., Augustynowicz E., Dzierżanowska D., Rożynek E., Dura W., Celińska-Cedro D., Berg D.E.: Genotypes of *Helicobacter pylori* in Polish population. *Acta Microbiol. Pol.* **48**, 261–275 (1999)
33. Hauck C.R.: Preparing the shot. *Nature*, **449**, 798–799 (2007)
34. Heatley R.V.: *Helicobacter pylori*. Alfa-medica press, Bielsko-Biała, 1999
35. Howden C.W., Hunt R.H.: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol.* **93**, 2330–2338 (1998)
36. Hryniewicz W., Meszaros J. (red.): Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2001
37. Iwańczak F., E. Vogt i wsp.: Badania epidemiologiczne częstości występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci w Polsce. *Ped. Wsp. Gastroent. Hep. Żyw. Dziecka*, **6**, 345–350 (2004)
38. Jagusztyn-Krynicka E.K., Godlewska R., Łaniewski P.: *Helicobacter pylori* – patogen roku 2005. *Kosmos, Probl. Nauk Biol.* **54**, 307–319 (2005)
39. Jagusztyn-Krynicka E.K.: The current status of *Helicobacter* vaccines-influence of genomics and proteomics on identification of *Helicobacter* gene products as potential vaccine candidates. 2<sup>nd</sup> Polish-Ukrainian Weigl Conference “Microbiology in the XXI century” Warsaw, 24–26 September 2007
40. Janssen M.J., Hendrikse L., de Boer S.Y., Bosboom R., de Boer W.A., Laheij R.J., Jansen J.B.: *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time. *Neth. J. Med.* **64**, 191–195 (2006)
41. Jeong J.Y., Mukhopadhyay A.K., Akada J.K., Dailidienė D., Hoffman P.S., Berg D. E.: Role of FrxA and RdxA nitroreductases of *Helicobacter pylori* in susceptibility and resistance to metronidazole. *J. Bacteriol.* **183**, 5155–5162 (2001)
42. Kim J.M., Kim J.S., Jung H.C., Kim N., Kim Y.J., Song S.: Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 4843–4847 (2004)
43. Koivisto T.T., Rautelin H.I., Voutilainen M.E., Niemelä S.E., Heikkinen M., Sipponen P.I., Färkkilä M.A.: Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **19**, 1009–1017 (2004)
44. Konturek S.J.: Laureaci Nagrody Nobla z fizjologii i medycyny w roku 2005: Barry J. Marshall i Robin J. Warren. *Med. po Dypl.* **14**, 1–6 (2005)
45. Kwok T., S. Backert i wsp.: *Helicobacter* exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature*, **449**, 862–866 (2007)
46. Łaszewicz W.: Wyniki badań nad zakażeniem *Helicobacter pylori*. Trans Humana, Białystok, 2004
47. Malfertheiner P., Megraud F., O’ Morain C., Bazzoli F., El-Omar E., Graham D., Hunt R., Rokkas T., Vakil N., Kuipers E.J.: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, **56**, 772–781 (2007)
48. Malfertheiner P., Megraud F., O’ Morain C., Hungin A.P., Jones R., Axon A., Graham D.Y., Tytgat G.; European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- The Maastricht 2–2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **16**, 167–180 (2002)
49. Marais A., Bilardi C., Cantet F., Mendz G.L., Megraud F.: Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Res. Microbiol.* **154**, 137–144 (2003)
50. Marshall B.J., Warren J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, **1**, 1311–1314 (1984)
51. Marušić Z., Plečko V., Katicić M., [Zcaron]ele-Starčević L., Budimir A., Bedenic B., Presecki Stanko A., Bošnjak Z., Kalenic S.: Primary and secondary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole and azithromycin in the northern part of Croatia. 17<sup>th</sup> Europ. Congr. of Clin. Microbiol. and Infect. Dis. Munich/Germany, 31 March-3 April 2007
52. Megraud F., Lehn N., Lind T., Bayerdörffer E., O’ Morain C., Spiller R., Unge P., van Zanten S.V., Wrangstadh M., Burman C.F.: Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 Study. *Antimicrob. Agents Chem.* **43**, 2747–2752 (1999)
53. Megraud F.: *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*, **53**, 1374–1384 (2004)
54. Megraud F.: Update on therapeutic options for *Helicobacter pylori*-related diseases. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **7**, 115–120 (2005)
55. Michetti P., Dorta G., Brassard D., Vouillamoz D., Schwitzer W., Felley C., Blum A.L., Porta N., Rouvet W., Cortesys-Theulaz J.: *L. acidophilus* supernatant as an adjuvant in the therapy of *H. pylori* in humans. *Gastroenterology*, **108**, A166 (1995)
56. Nista E.C., Candelli M., Zocco M.A., Cremonini F., Ojetti V., Finizio R., Spada C., Cammarota G., Gasbarrini G., Gasbarrini A.: Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 1985–1990 (2006)
57. Oleastro M., Menard A., Santos A., Lamouliatte H., Monteiro L., Barthelemy P., Megraud F.: Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* **41**, 397–402 (2003)
58. Paradowski L., Błachut K., Annabhani A.: Konsensus Maastricht 2005. Co nowego? *Gastroenterol. Pol.* **13**, 335–336 (2006)
59. Perez-Perez G.I., Rothenbacher D., Brenner H.: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, **9**, 1–6 (2004)
60. Petersen A.M., Gjode P., Vinge O.D., Jensen S., Krogfelt K.A.: *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance and risk factors in Denmark 1998–2004: no need for concern? *Helicobacter*, **11**, 208–211 (2006)
61. Płaneta-Małecka I., Bąk-Romaniszyn L., Plewińska E.M., Czkwianianc E., Seraficka A.: Rola probiotyków w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori* – doniesienie wstępne. *Gastroenterol. Pol.* **11**, 219–222 (2004)

62. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M.: Farmakologia kliniczna. Czelej Sp. z.o.o., Lublin, 2001.
63. Raport Uzgodnieniowy Maastricht III: Aktualne poglądy na wykrywanie i leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*. *Med. Prakt.* **7–8**, 157–175 (2007)
64. Rozynek E., Dzierżanowska-Fangrat K., Celińska-Cedro D., Józwiak P., Madaliński K., Dzierżanowska D.: Primary resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial agents in Polish children. *Acta Microbiol. Pol.* **51**, 255–263 (2002)
65. Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y., Wu H.W., Chen J.H., Lin Y.S., Lin M.D.: Impact of supplement with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* – containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **16**, 1669–1675 (2002)
66. Tamura A., Kumai H., Nakamichi N., Sugiyama T., Deguchi R., Takagi A., Koga Y.: Suppression of *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 production *in vitro* and within the gastric mucosa by a live *Lactobacillus* strain. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **21**, 1399–1406 (2006)
67. Torres J., Camorlinga-Ponce M., Perez-Perez G., Madrazo-De la Garza A., Dehesa M., Gonzalez-Valencia G., Munoz O.: Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. *J. Clin. Microbiol.* **39**, 2677–2680 (2001)
68. Trieber C.A., Taylor D.E.: Mutations in the 16S rRNA genes of *Helicobacter pylori* mediate resistance to tetracycline. *J. Bacteriol.* **184**, 2131–2140 (2002)
69. Van Doorn L.J., Glupczynski Y., Kusters J.G., Megraud F., Midolo P., Maggi-Solca N., Queiroz D.M., Nouhan N., Stet E., Quint W.G.: Accurate prediction of macrolide resistance in *Helicobacter pylori* by a PCR line probe assay for detection of mutations in the 23S rRNA gene: multi-center validation study. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 1500–1504 (2001)
70. Van Doorn L.J., Schneeberger P.M., Nouhan N., Plaisier A.P., Quint W.G.V., de Boer W.A.: Importance of *Helicobacter pylori cagA* and *vacA* status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut*, **46**, 321–326 (2000)
71. Van Zwet A.A., Vandenbroucke-Grauls C.M., Thijs J.C., van der Wouden E.J., Gerrits M.M., Kusters J.G.: Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet*, **352**, 1595 (1998)
72. Ziemiak W.: Praktyczne aspekty leczenia infekcji żołądkowej *Helicobacter pylori*. *Med. po Dypl.* **13**, 69–74 (2006)
73. Życińska K., Wardyn K.A., Życiński Z.: Zakażenie *Helicobacter pylori* – współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Now. Klin.* **9**, 956–959 (2002)