

Witold Bartnik

Zastosowanie bizmutu w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori*

The usage of bismuth in *Helicobacter pylori* infections

Gastroenterologia Kliniczna 2017, tom 9, nr 4

Słowa kluczowe: PPI, sole bizmutu, zakażenie *H. pylori*

Każdego roku ukazuje się mnóstwo badań poświęconych zakażeniu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Duże zainteresowanie tą bakterią datuje się od 1983 roku, kiedy Barry Marshall i Robin Warren z Australii udowodnili etiologiczną rolę *H. pylori* w zapaleniach żołądka oraz chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy [1]. Za to odkrycie australijscy badacze otrzymali w 2005 roku nagrodę Nobla. *H. pylori* jest też czynnikiem do rozwoju raka żołądka — nowotworu należącego do najczęstszych przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe [2, 3].

Zakażenie *H. pylori* jest powszechne i przenosi się bezpośrednio z człowieka na człowieka. Warunki sprzyjające szerzeniu się infekcji panują przede wszystkim w krajach rozwijających się, w których duże rodziny, złożone z dorosłych i dzieci, zamieszkują często jedno pomieszczenie. Obecnie liczbę osób zakażonych *H. pylori* na wszystkich kontynentach ocenia się na 4,4 mld, co oznacza, że infekcja dotyczy ponad połowy ludzi na świecie [4]. W Polsce jest 67% zakażonych, czyli znacznie więcej niż w innych krajach europejskich, takich jak Szwecja (16%) czy Szwajcaria (20%).

Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie zakażenia i rodzaj chorób wywoływanych przez *H. pylori*, od początku lat 80. ubiegłego

wieku stosowano leczenie przeciwbakteryjne. Najczęściej używano zestawu trójlekowego, złożonego z klarytromycyny, amoksycykliny i inhibitora pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitor*). U chorych uczulonych na penicylinę, amoksycyklinę zastępowano metronizadolem. Z biegiem czasu skuteczność tego leczenia zmniejszyła się tak, że odsetek eradykacji *H. pylori* znalazł się poniżej nieakceptowalnych 80%. Przyczyną tego zjawiska była narastająca oporność szczepów bakterii na antybiotyki [5]. Największy wpływ na zmniejszenie odsetka eradykacji miała oporność bakterii na klarytromycynę. Oporność ta, początkowo niewielka (1–8%), na skutek częstego używania tego antybiotyku do leczenia banalnych zapaleń górnych dróg oddechowych i układu moczowego, zwiększyła się do 67–82%. Podobnie wzrosła oporność szczepów *H. pylori* na metronidazol, osiągając 52–77% [6]. W tej sytuacji standardowa terapia trójlekowa oparta na klarytromycynie stała się bezużyteczna i do leczenia *H. pylori* należało wprowadzić inne zestawy antybiotyków. Nastąpiło to w 1990 roku na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Sydney, gdzie do eradykacji *H. pylori* zalecono leczenie poczwórne, na które składają się:

PPI, bizmut, tetracyklina i metronidazol [7]. Źródłem bizmutu w tej kuracji mogą być zarówno jego sole organiczne (cytrynian bizmutu, salicylan bizmutu), jak i nieorganiczne (azotyn bizmutu).

Cytrynian bizmutu był stosowany z powodzeniem już wcześniej do gojenia wrzodów trawiennych [8]. Skuteczność leczenia poczwórnego z bizmutem została potwierdzona po roku 2000 w wynikach badań. Między innymi wynik badania chińskiego u pacjentów z dyspepsją wykazał, że 14-dniowe leczenie omeprazolem (20 mg 2 × d.), cytrynianem bizmutu (220 mg 2 × d.), amoksycykliną (1,0 g 2 × d.) i klarytromycyną (500 mg 2 × d.) spowodowało eradykację *H. pylori* w 93% przypadków, w porównaniu z 80% chorych otrzymujących te same leki przez 7 dni ($p = 0,01$) [9]. Inne badanie przeprowadzone w USA objęło 47 chorych na dyspepsję zakażonych szczepami *H. pylori* opornymi na metronidazol. Dwutygodniowa kuracja omeprazolem oraz kapsułkami zawierającymi bizmut, tetracyklinę i metronidazol zakończyła się wyleczeniem z infekcji 97% chorych, w tym wszystkich zakażonych szczepami opornymi na metronidazol [10].

Najważniejsze badanie kliniczne przeprowadzono w 39 ośrodkach europejskich, używając kapsułek zawierających cytrynian bizmutu, tetracyklinę i metronidazol. Wszyscy chorzy mieli objawy ze strony układu pokarmowego i dodatnie testy na obecność *H. pylori*. W grupie otrzymującej kapsułki z bizmutem ($n = 218$) odsetek eradykacji po 10-dniowym leczeniu wyniósł 80%, a w grupie leczonej standardowo (omeprazolem, amoksycykliną i klarytromycyną) przez 7 dni — 55% ($p < 0,0001$) [11]. Główne działania niepożądane w tym badaniu dotyczyły przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Były one podobne w obu grupach. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: dyspepsja (10%), biegunka (7%), bóle brzucha (8%), nudności (7%), bóle (8%) i zawroty głowy (2%) oraz senność (1%). Istotnym objawem ubocznym, na który zwracają uwagę pacjenci przyjmujący bizmut, było ciemne

zabarwienie stolców. Stężenia bizmutu we krwi w grupie leczonej bizmutem przekraczały nieznacznie górną granicę normy (4 $\mu\text{g/l}$) u 45 na 209 pacjentów (22%). We wszystkich tych przypadkach stężenia były jednak mniejsze od wartości uznanej za granicę toksyczności (50 $\mu\text{g/l}$).

Ostatnie wytyczne postępowania lekarskiego w zakażeniu *H. pylori* opracowano w latach 2016–2017 w USA, Kanadzie i Europie. Najważniejsze wytyczne Amerykańskiego Kolegium Gastroenterologii są następujące [12]:

- przy planowaniu terapii należy uwzględnić dane o wcześniejszym leczeniu infekcji *H. pylori*;
- wykorzystanie potrójnej terapii z klarytromycyną jest możliwe wyłącznie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej makrolidów i zamieszkują w regionie z małą opornością szczepów *H. pylori* na klarytromycynę ($< 15\%$);
- u większości pacjentów w 1. linii leczenia należy stosować poczwórną terapię z bizmutem lub tak zwaną terapię łączoną bez bizmutu (PPI, amoksycyklina, klarytromycyna, metronidazol);
- w 2. linii leczenia zaleca się terapię poczwórną z bizmutem (jeśli nie była wykorzystana w 1. linii) lub potrójną terapię z lewofloksacyną (PPI, amoksycyklina, lewofloksacyna).

Zasady leczenia infekcji *H. pylori* według wytycznych kanadyjskich (uzgodnienia z Toronto) [6] i europejskich (uzgodnienia z Maastricht i Florencji) [13] są bardzo podobne. We wszystkich zaleca się wydłużenie czasu leczenia z 7–10 dni do 14 dni. Jest to zgodne z wynikami przeglądu systematycznego Cochrane dla terapii trójlekowych [14]. Sugeruje się także użycie podwójnych dawek lub silniej działających preparatów PPI (esomeprazol, rabeprazol) w celu zwiększenia odsetka eradykacji, zwłaszcza przy oporności szczepów *H. pylori* na metronidazol [10, 13, 15].

Szczegółowe podsumowanie raportu uzgodnieniowego Maastricht V/Florencja zostało przedstawione w miesięczniku „Medycyna Praktyczna” [16].

Piśmiennictwo:

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1(8336): 1273–1275, indexed in Pubmed: [6134060](#).
2. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: World Health Organisation. 1994: 177–240.
3. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, et al. Gastric cancer as preventable disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(12): 1833–1843, doi: [10.1016/j.cgh.2017.05.023](#), indexed in Pubmed: [28532700](#).
4. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153(2): 420–429, doi: [10.1053/j.gastro.2017.04.022](#), indexed in Pubmed: [28456631](#).
5. Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004; 53(9): 1374–1384, doi: [10.1136/gut.2003.022111](#), indexed in Pubmed: [15306603](#).
6. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. 2016; 151(1): 51–69.e14, doi: [10.1053/j.gastro.2016.04.006](#), indexed in Pubmed: [27102658](#).
7. Axon A. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of peptic ulcer — evidence in favour. *Helicobacter pylori*, gastritis and peptic ulcer. 1990: 345–349, doi: [10.1007/978-3-642-75315-2_50](#).
8. Wilson P, Alp MH. Colloidal bismuth subcitrate tablets and placebo in chronic duodenal ulceration: a double-blind, randomised trial. *Med J Aust*. 1982; 1(5): 222–223, indexed in Pubmed: [7045603](#).
9. Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010; 15(3): 233–238, doi: [10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x](#), indexed in Pubmed: [20557366](#).
10. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, et al. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a pilot study in US Hispanics. *Helicobacter*. 2012; 17(5): 382–390, doi: [10.1111/j.1523-5378.2012.00962.x](#), indexed in Pubmed: [22967122](#).
11. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet*. 2011; 377(9769): 905–913, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)60020-2](#).
12. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG Clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(2): 212–239, doi: [10.1038/ajg.2016.563](#), indexed in Pubmed: [28071659](#).
13. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, et al. European Helicobacter and microbiota study group and consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66(1): 6–30, doi: [10.1136/gutjnl-2016-312288](#), indexed in Pubmed: [27707777](#).
14. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12): CD008337, doi: [10.1002/14651858.CD008337.pub2](#), indexed in Pubmed: [24338763](#).
15. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36(5): 414–425, doi: [10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x](#), indexed in Pubmed: [22803691](#).
16. Strzeszyński L. Postępowanie w przypadku zakażenia *Helicobacter pylori*. Podsumowanie raportu uzgodnionego Maastricht V/Florenceja. *Med Prakt*. 2017; 4: 14–23.