

REVIEWS

Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1087–1092
ISSN 1230-025X

© Copyright by Silesian Piasts
University of Medicine in Wrocław

ABDULHABIB ANNABHANI, LESZEK PARADOWSKI, ZBIGNIEW SAJEWICZ, EWA WASZCZUK

Management in Patients with *Helicobacter Pylori* Eradication Failure

Postępowanie w przypadku nieskutecznego leczenia eradykacyjnego *Helicobacter pylori*

Chair and Department of Gastroenterology and Hepatology, Silesian Piasts University of Medicine, Wrocław, Poland

Streszczenie

Korzystny wpływ leczenia eradykacyjnego zakażenia *Helicobacter pylori* na przebieg choroby wrzodowej i chłoniaka żołądka typu MALT jest udowodniony. U tych chorych leczenie infekcji należy przeprowadzić do uzyskania eradykacji. Podczas stosowania nawet najskuteczniejszych schematów leczenia u 5–20% zakażonych nie uzyskuje się wyleczenia. Znajomość więc skutecznych schematów leczenia zwiększa szansę wyleczenia zakażenia i zapobiegania wtórnej oporności na podstawowe leki przeciwbakteryjne, do której często dochodzi przy nieskuteczności leczenia I rzutu, co utrudnia uzyskanie eradykacji podczas leczenia II i III rzutu. Leczenie I i II rzutu jest postępowaniem komplementarnym i można je przeprowadzić w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Brak eradykacji po drugiej próbie leczenia jest wskazaniem do skierowania chorego do ośrodka referencyjnego w celu przeprowadzenia leczenia III rzutu (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 6, 1087–1092).

Słowa kluczowe: *Helicobacter pylori*, eradykacja, schematy leczenia.

Abstract

Benefits of *Helicobacter pylori* eradication in patients with ulcer disease and gastric MALT-lymphoma have been proven. The treatment in these cases should be continuous until the eradication of infection. There is a failure of eradication in about 5–20% of patients, even with the most effective treatment regimens. Therefore, the knowledge of effective treatment regimens increases chance to cure the infection and prevents secondary resistance to key antibacterial drugs, which frequently develop in case of first line treatment failure, making eradication difficult to obtain in second and third line treatments. The first-line and second-line treatment is a complementary strategy which can take place within basic healthcare facility. Eradication failure after the second attempt of the treatment is an indication to refer patient to reference centre for the purpose of the third-line treatment (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 6, 1087–1092).

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, treatment regimens.

Pod pojęciem leczenia eradykacyjnego rozumie się „wykorzenie” zakażenia *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gwarantujące trwałe wyleczenie zakażonych. Korzystny wpływ tego leczenia udowodniono na przebieg choroby wrzodowej, chłoniaka żołądka typu MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) oraz u chorych po leczeniu operacyjnym z powodu wczesnego raka żołądka. W przypadku tych chorób nie tylko obowiązuje przeprowadzenie leczenia eradykacyjnego, ale także sprawdzenie jego skuteczności [1–3].

Chociaż od odkrycia *H. pylori* minęło 20 lat, nie opracowano schematu leczenia eradykacyjnego

go skutecznego w 100%. Znajomość aktualnej wrażliwości na leki przeciwbakteryjne wyizolowanych od chorych szczepów *H. pylori* pozwoli na dobór aktualnych i skutecznych schematów terapeutycznych. Dobry wybór leków zwiększa szansę wyleczenia zakażenia i zapobiega wtórnej oporności na kluczowe leki przeciwbakteryjne, do której często dochodzi przy nieskutecznej próbie leczenia. Wtórna oporność na podstawowe leki przeciwbakteryjne, jakimi są metronidazol i klarytromycyna utrudnia lub wręcz uniemożliwia uzyskanie eradykacji przy kolejnych próbach leczenia. Trudności w leczeniu zakażenia *H. pylori* będą

dą narastały w miarę stosowania nieskutecznych schematów leczenia oraz powszechnego stosowania klarytromycyny w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych [4–6].

Skuteczność leczenia *H. pylori* ograniczają takie czynniki, jak: regionalna oporność na leki przeciwbakteryjne, brak współpracy chorego, płeć, palenie tytoniu oraz czynniki genetyczne. Oporność na metronidazol i klarytromycynę jest najważniejszym czynnikiem ograniczającym skuteczność leczenia eradykacyjnego. Midolo et al., badając wpływ oporności na metronidazol na skuteczność leczenia uzyskali eradykację zakażenia w 69% u osób z infekcją szczepami *H. pylori* wrażliwymi na metronidazol i tylko w 17% u osób ze szczepami *H. pylori* opornymi na ten lek [7]. Również w przypadku klarytromycyny Ducons et al. uzyskali 83% eradykację u osób ze szczepami *H. pylori* wrażliwymi na klarytromycynę i 20% u osób ze szczepami *H. pylori* opornymi na ten antybiotyk [8]. Skuteczność leczenia eradykacyjnego w dużej mierze zależy także od jakości współpracy chorego. Graham et al. uzyskali 96% eradykację u pacjentów, którzy zażywali zalecane leki i tylko u 69% pacjentów, którzy zażywali mniej niż 60% zalecanych leków [9]. Szczepy *H. pylori* odporne na metronidazol występują częściej u kobiet niż w ogólnej populacji, co należy uwzględnić przy wyborze schematu leczenia [7]. Wykazano także niekorzystny wpływ palenia papierosów na skuteczność leczenia *H. pylori* [10, 11]. Końcowy wynik eradykacji jest zależny od układu alleli genu CYP2C19, odpowiedzialnego za metabolizm inhibitorów pompy protonowej (PPI) w wątrobie. U osób z homozygotycznym układem alleli tzw. „szybko-metabolizujących” (2–5% populacji kaukaskiej) uzyskuje się mniejszą skuteczność leczenia niż u osób „wolno-metabolizujących” przy stosowaniu standardowych dawek PPI. Gen CYP2C19 nie ma wpływu na metabolizm rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej nowej generacji [9, 12]. Wykazano, że częstsze stosowanie leków przeciwbakteryjnych ze wskazań innych niż zakażenia *H. pylori* powoduje rzadsze występowanie tego zakażenia. Jednak w tej grupie chorych należy spodziewać się mniejszej skuteczności leczenia eradykacyjnego na skutek powstania wtórnej oporności na te leki [13].

Ze względu na fakt, że u większości zakażonych nie ma wskazań do eradykacji zakażenia *H. pylori* badanie w kierunku tego zakażenia należy wykonać tylko wtedy, kiedy zamierza się przeprowadzać leczenie. Potwierdzenie skuteczności leczenia jest konieczne jedynie w przypadku udowodnionego wpływu eradykacji na przebieg danej choroby. Taka sytuacja występuje w przypadku choroby wrzodowej, *MALT-lymphoma* i u chorych

po leczeniu operacyjnym z powodu wczesnego raka żołądka. Należy podkreślić, że leczenie *H. pylori* powoduje ustąpienie dolegliwości jedynie u około 10% chorych z dyspepsją czynnościową, dlatego należy ich poinformować, że leczenie infekcji *H. pylori* nie zawsze gwarantuje całkowite ustąpienie dolegliwości. Przeprowadzenie więcej niż jednej próby leczenia jest niecelowe, a sprawdzenie skuteczności leczenia nie jest konieczne [14].

Skuteczność leczenia eradykacyjnego ocenia się po 4–6 tygodniach od zakończenia leczenia. Aby wynik testu sprawdzającego skuteczność był miarodajny, należy go wykonać po: – 4 tygodniach od zakończenia leczenia antybiotykami, 2 tygodniach od zakończenia leczenia PPI, 48 godzinach od zakończenia leczenia antagonistami receptorów H₂.

Jeżeli badanie endoskopowe jest konieczne, zaleca się wykonanie gastrokopii z pobraniem wycinków na test urazowy. W pozostałych przypadkach zaleca się wykonanie: testu oddechowego – czułość i swoistość 98%, oznaczenia obecności antygenu *H. pylori* w kale – czułość 73–93%, swoistość 68–96% [14, 15].

Nawet przy stosowaniu najskuteczniejszych schematów leczenia u 5–20% zakażonych nie uzyskuje się wyleczenia. Dlatego już na początku leczenia należy mieć na uwadze dwa schematy, które stosowane po sobie powinny zapewnić blisko 100% eradykację. Leczenie I i II rzutu jest postępowaniem komplementarnym i można je przeprowadzić w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Brak eradykacji po drugiej próbie leczenia jest wskazaniem do skierowania chorego do ośrodka referencyjnego w celu przeprowadzenia leczenia III rzutu uwzględniając wynik antybiogramu. Takie postępowanie jest jednak uzasadnione, jeżeli leczenie eradykacyjne jest bezwzględnie wskazane. W innym razie należy zaniechać dalszych prób leczenia [4, 5, 15].

Według konsensusu z Maastricht z 1997 r. schemat leczenia *H. pylori* powinien być prosty, dobrze tolerowany i zapewnić eradykację w > 80% przypadków i te zalecenia nadal są aktualne [16].

Leczenie I rzutu

Leczenie I rzutu obejmuje inhibitor pompy protonowej (PPI), amoksycylinę (AMO), klarytromycynę (KLA) lub metronidazol (MET) przez 7 dni. Zamiast metronidazolu można stosować tynidazol. Nie należy łączyć na tym etapie metronidazolu z klarytromycyną ze względu na brak skutecznego schematu leczenia II rzutu w razie niepowodzenia. Wybór klarytromycyny lub metronidazolu zależy od regionalnej oporności na dany lek [4, 5, 15].

W Polsce oporność na metronidazol wynosi 27–50% a na klarytromycynę 3–27% w zależności od regionu [14]. Łęowska-Kochaniak et al., badając lekowrażliwość *H. pylori* u pacjentów z regionu warszawskiego, nie stwierdzili oporności na klarytromycynę, a oporność na metronidazol wynosiła 29,4% [17]. Gościniak et al. natomiast badając lekowrażliwość 417 szczepów *H. pylori* pochodzących od dzieci z województwa dolnośląskiego z chorobami żołądka i dwunastnicy, stwierdzili oporność na metronidazol w 30,4% a oporność na klarytromycynę w 5,7% [18]. Również Dzierżanowska-Fangrat et al. badali lekowrażliwość szczepów *H. pylori* pochodzących z 5 regionów Polski, stwierdzając ogólną oporność na klarytromycynę w 28% (0–33% w zależności od regionu). Stopień oporności na ten lek był zależny od wieku i wynosił 28% u dzieci i 15% u dorosłych. Oporność na metronidazol w tej pracy wynosiła 46%, a podwójna oporność na metronidazol i klarytromycynę 20%. Autorzy tej pracy nie podają jednak, jaka była oporność *H. pylori* na te leki w odpowiednich regionach [19].

W regionach, gdzie oporność na klarytromycynę jest < 10%, jest ona lekiem pierwszego wyboru, a w regionach, gdzie oporność na klarytromycynę przekracza 15% lekiem pierwszego wyboru jest metronidazol. W Polsce należy przyjąć, że klarytromycyna jest lekiem pierwszego rzutu póki nie są dostępne dane na temat oporności na metronidazol i klarytromycynę dla poszczególnych regionów Polski. Oporność na metronidazol można zmniejszyć przez przedłużenie okresu leczenia do dwóch tygodni. Takie postępowanie jest uzasadnione w regionach, gdzie oporność na metronidazol jest wysoka przy jednoczesnej wysokiej oporności na klarytromycynę. Inną możliwością ograniczenia oporności na metronidazol jest dołączenie do schematu leczenia preparatu bizmutu [4].

Schemat obejmujący PPI+AMO+KLA charakteryzuje się mniejszą liczbą powikłań, a wtórna oporność na klarytromycynę sięga 50–75% w razie niepowodzenia leczenia. Schemat obejmujący PPI+AMO+MET ma średnią skuteczność u osób ze szczepami *H. pylori* opornymi na metronidazol, a wtórna oporność na ten lek sięga 60–100%. Schemat obejmujący PI+KLA+MET ma małą skuteczność u osób ze szczepami *H. pylori* opornymi na jeden z zastosowanych leków przeciwbakteryjnych, a wtórna podwójna oporność na te leki sięga około 70%, dlatego należy unikać takiej kombinacji lekowej w leczeniu I rzutu [4, 15].

Podsumowując, w leczeniu I rzutu należy stosować schemat PPI+AMO+KLA przez 7 dni, chyba że w danym regionie oporność na klarytromycynę jest znana i przekracza 15%, wówczas należy stosować schemat PPI+AMO+MET z ewentualnym przedłużeniem czasu leczenia do 10–14 dni.

Leczenie II rzutu

Leczenie II rzutu należy przeprowadzać jedynie w przypadku istnienia bezwzględnych wskazań do leczenia eradykacyjnego. Leczenie to jest trudniejsze z dwóch powodów:

1. W czasie leczenia I rzutu dochodzi do eliminacji szczepów bardziej wrażliwych na działania leków przeciwbakteryjnych i kolonizacji błony śluzowej przez szczepy mniej wrażliwe na działania tych leków. Skuteczność eradykacji w tej sytuacji można powiększyć przez przedłużenie okresu leczenia do 10–14 dni.

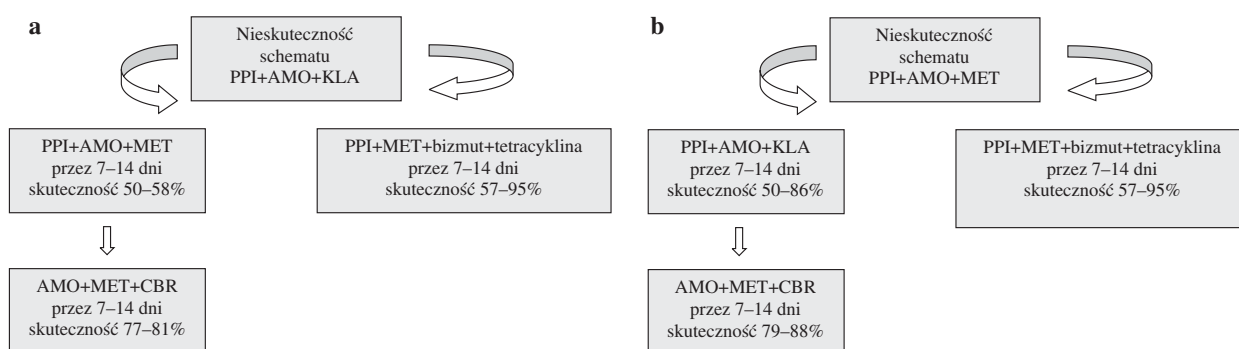
2. Na skutek niepowodzenia leczenia I rzutu często dochodzi do wtórnej oporności na jeden lub dwa kluczowe leki przeciwbakteryjne (metronidazol, klarytromycyna) [4, 15].

Jeśli w leczeniu I rzutu była stosowana klarytromycyna, należy stosować w leczeniu II rzutu metronidazol i odwrotnie [5]. Leczenie za pomocą tego samego schematu zastosowanego w leczeniu I rzutu jest możliwe z przedłużeniem okresu leczenia do dwóch tygodni. Jednak nie poleca się takiego postępowania z następujących powodów: wtórna oporność na metronidazol lub klarytromycynę występuje bardzo często po nieskutecznej próbie leczenia, kontrolowane badania kliniczne wykazały mniejszą skuteczność przy stosowaniu tego samego schematu przez 14 dni w porównaniu z 7-dniowym schematem leczenia o zmienionej kombinacji leków [15, 20].

Pomimo wysokiej skuteczności schematu czterolekowego, zawierającego oprócz PPI i metronidazolu, cytrynian bizmutawy i tetracyklinę, jego stosowanie w II rzucie leczenia jest ograniczone przez częste działania niepożądane i gorszą współpracę z chorym z powodu dużej liczby tabletek i częstszego ich zażywania [15]. Zastąpienie PPI cytrynianem bizmutawym ranitydyny (CBR) zwiększa skuteczność terapii. Na polskim rynku, mimo monitów Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, brakuje preparatów bizmutu.

Wykonanie posiewu i antybiogramu po I nieudanej próbie leczenia nie jest konieczne z kilku powodów:

- hodowla *H. pylori* nie ma 100% czułości,
- znajomość antybiogramu nie gwarantuje 100% skuteczności terapii,
- o oporności szczepów można wnioskować ze znajomości zastosowanego uprzednio schematu,
- nawet jeżeli szczepy są wrażliwe na zastosowane uprzednio leki przeciwbakteryjne, to kolejne leczenie tym samym schematem wymaga dłuższego stosowania i jest mniej skuteczne,
- badania kliniczne nie wykazały, aby leczenie na podstawie antybiogramu miało przewagę nad leczeniem empirycznym po I nieudanej próbie leczenia [5, 21].



Ryc. 1. Schematy leczenia II rzutu

Fig 1. Second-line treatment

Podsumowując, w leczeniu II rzutu stosuje się metronidazol lub klarytromycynę pod warunkiem, że dany lek nie był stosowany w leczeniu I rzutu, a czas leczenia można przedłużać do 10–14 dni.

Schematy leczenia II rzutu przedstawiono w ryc. 1a i b.

Leczenie III rzutu

Korzyści z wyleczenia zakażenia *H. pylori* u chorych z chorobą wrzodową, *MALT-lymphoma* oraz u chorych operowanych z powodu wczesnego raka żołądka przewyższają ewentualne szkody wynikające z powtarzającej się antybiotykoterapii i taka terapia powinna być prowadzona do skutku. Im więcej nieudanych prób leczenia, tym trudniej uzyskać eradykację, dlatego leczenie III rzutu powinno odbywać się w ośrodku referencyjnym i opierać na wyniku hodowli i antybiogramu [15].

Podstawowym schematem leczenia III rzutu jest terapia czterolekowa zawierająca w zależności od wyniku posiewu metronidazol lub klarytromycynę oraz PPI, sole bizmutu i amoksycylinę lub tetracyklinę przez dwa tygodnie. PPI i sole bizmutu można zastąpić CBR. W razie podwójnej oporności na metronidazol i klarytromycynę najbardziej skutecznym schematem jest terapia czterolekowa zawierająca PPI+bizmut+tetracyklinę+MET. Skuteczność tego schematu wynosi 65–75%. Zastąpienie PPI i bizmutu przez CBR powoduje większą skuteczność sięgającą na tym etapie leczenia 88%. Zastosowanie schematu trójlekowego z metronidazolem lub klarytromycyną w leczeniu III rzutu jest skuteczne tylko w 50–60% [wg 5].

Leczeniem ostatniego wyboru jest schemat składający z PPI+AMO+ryfabutyliny. Stosowanie tego schematu przez 7–14 dni u chorych po licznych nieudanych próbach leczenia jest skuteczne w 60–87%. Do chwili obecnej nie stwierdzono szczepów *H. pylori* opornych na ryfabutylinę. Ryfabutyliną jest stosowana w dawce 150 mg lub 300 mg

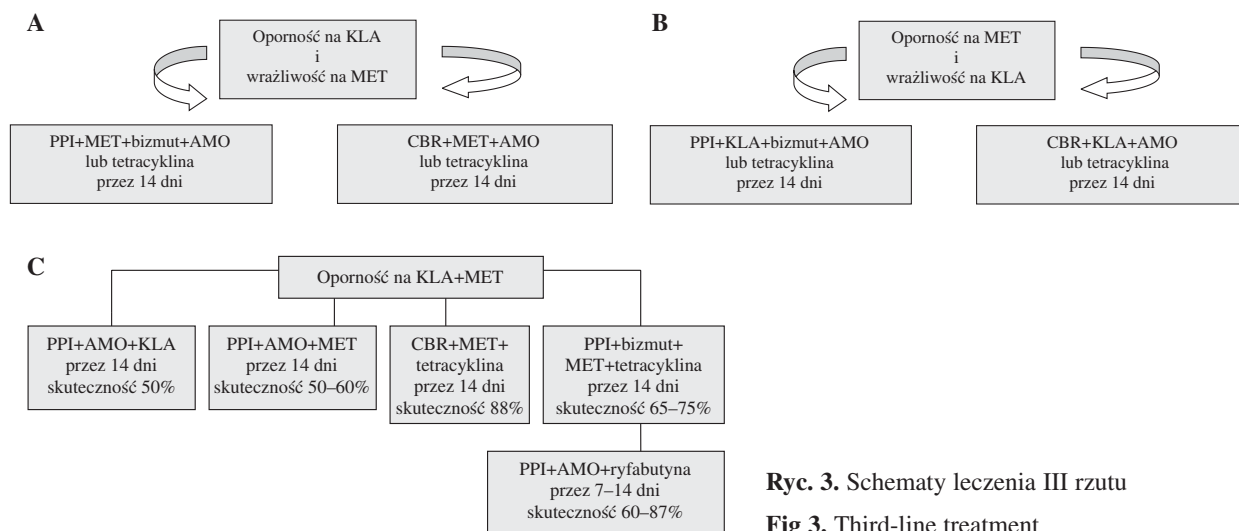
1 × dz. Stosowanie tego leku powinno być jednak ograniczone do wybranych przypadków ze względu na wysoki koszt leku i możliwość uszkodzenia szpiku kostnego. Ponadto lek jest zarezerwowany do leczenia gruźlicy opornej na standardowe leki przeciwgruźlicze i jego powszechne stosowanie może spowodować pojawienie się prątków opornych na ten lek [5, 22].

Podsumowując, schemat III rzutu powinien się odbywać w ośrodku referencyjnym. Wybór leków powinien być oparty na wyniku hodowli i antybiogramu.

Schematy leczenia III rzutu przedstawiono na rycinach 2a–c.

Skuteczność leczenia komplementarnego potwierdzają wyniki badań klinicznych. Gasbarrini et al. lecząc 2606 zakażonych Hp stosowali w I rzucie PPI+KLA+tynidazol przez 7 dni, uzyskując 79% eradykację. W II rzucie stosowali CBR+AMO+KLA przez 7 dni, uzyskując 77% eradykację. W III rzucie stosowali terapię czterolekową opartą na wyniku posiewu, uzyskując 52% eradykację. Ostatecznie po zastosowaniu trzech schematów leczenia ogólna eradykacja wynosiła 99% [23]. Beales, lecząc 469 zakażonych, stosował w I rzucie terapię trójlekową, uzyskując 73% eradykację. W II rzucie zastosował metronidazol lub klarytromycynę w zależności od tego, który z tych leków był zastosowany w I rzucie. Odsetek eradykacji po zastosowaniu kolejno tych dwóch schematów wynosił 94%. Po zastosowaniu leków III rzutu z uwzględnieniem wyniku posiewu ostateczny odsetek eradykacji wynosił 98% [24].

Z przedstawionych prac wynika, że mimo zastosowania trzech prób leczenia nie uzyskano eradykacji u 100% zakażonych. Nadal trwają poszukiwania skuteczniejszych leków i schematów leczenia. Zastosowanie nowych inhibitorów pompy protonowej jak esomeprazol i rabeprazol nieco poprawiło skuteczność leczenia eradykacyjnego [25]. Próbowano stosowania innych leków przeciwbakteryjnych jak furazolidon i lewofloksacyna ze sku-



Ryc. 3. Schematy leczenia III rzutu

Fig 3. Third-line treatment

tecznością eradyczną około 82% [26, 27]. Podjęto także próby leczenia sekwencyjnego polegającego na stosowaniu przez 5 dni PPI+AMO, a przez następne 5 dni PPI+KLA+Tynidazol, stwierdzając przewagę tej metody nad terapią trójlekową [28].

Stosowanie adjuwantów, które mają poprawić skuteczność leczenia eradycznego, takich jak:

pronaza – lek mukolityczny, N-hydroksyamid kwasu octowego – inhibitor ureazy oraz probiotyki jest ograniczone do prób klinicznych i nie znalazło jak na razie zastosowania w powszechnej praktyce. Na wynik leczenia może mieć korzystny wpływ zmiana trybu życia, m. in. zaniechanie palenia tytoniu lub nadużywania alkoholu [29, 30].

Piśmiennictwo

- [1] Maltfertheiner P, Leodolter A, Peitz U: Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication. *Baillière's Clin Gastroenterol* 2000, 14, 119–132.
- [2] Gabryelewicz A, Czajkowski A, Skrodzka D et al: Wieloośrodkowe badania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia lanzoprazolem, klarytromycyną i amoksyliny wrzodu dwunastnicy u pacjentów z infekcją *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Pol* 1999, 6, 349–353.
- [3] Gil M: Rola *Helicobacter pylori* w patogenezie chłoniaka MALT w żołądka. *Gastroenterol Pol* 1997, 4, 75–78.
- [4] Boer WA, Tytgat GNJ: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000, 320, 31–34.
- [5] Gisbert JP, Pajares JM: *Helicobacter pylori* rescue regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16, 1047–1057.
- [6] Broer WA, Borody TJ: Treatment failures and secondary resistance to antibiotics. A growing concern in *Helicobacter pylori* therapy. *Dig Liver Dis* 2000, 32, 673–675.
- [7] Midolo PD, Lambert JR, Turmidge J: Metronidazole resistance: a predictor of failure of *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1996, 11, 290–292.
- [8] Ducons JA, Santolaria S, Guirao R et al: Impact of clarithromycin resistance on effectiveness of regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999, 13, 775–780.
- [9] Graham DY, Lew GM, Malaty HM et al: Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992, 102, 493–496.
- [10] Matsuo K, Hamajima N, Ikehara Y et al: Smoking and polymorphisms of fucosyltransferase gene Le affect success of *Helicobacter pylori* infection eradication with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Epidemiol Infect* 2003, 130, 227–233.
- [11] Namiot Z, Namiot DB, Kemonia A et al: The effect of cigarette smoking and alcohol consumption on efficacy of *Helicobacter pylori* eradication. *Pol Arch Med Wewn* 2000, 104, 369–374.
- [12] Sapone A, Vaira D, Trespidi S et al: The clinical role of cytochrome p450 genotypes in *Helicobacter pylori* management. *Am J Gastroenterol* 2003, 98, 110–1015.
- [13] Annabhani A: Zakażenie *Helicobacter pylori* u osób często leczonych antybiotykami i chemioterapeutykami. Rozprawa doktorska, AM Wrocław 2002.
- [14] Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii: Postępowanie w zakażeniu *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Pol* 2004, 11, 41–48.
- [15] Parente F, Cucino C, Porro GB: Treatment options for patients with *Helicobacter* infection resistant to one or more eradication attempts. *Dig Liver Dis* 2003, 35, 523–528.
- [16] European *Helicobacter Pylori* Study Group: Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus. *Gut* 1997, 41, 276.

- [17] **Łęowska-Kochaniak A, Popowski J:** Lekooporność szczepów *Helicobacter pylori* izolowanych od pacjentów. *Gastroenterol Pol* 1999, 6, 209–213.
- [18] **Gościński B, Iwańczak B, Przondo-Mordalska A et al:** Ocena wrażliwości szczepów *Helicobacter pylori* na wybrane chemioterapeutyki. *Pediat Pol* 2001, 76, 873–877.
- [19] **Dzierżanowska-Fangrat K, Rożynek E, Celińska-Cedro D et al:** Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 2005, 26, 230–234.
- [20] **Nagahara A, Miwa H, Ohkura R et al:** Strategy for retreatment of therapeutic failure of eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2001, 16, 613–618.
- [21] **Avidan B, Mezler E, Keller N et al:** The effect of culture result for *Helicobacter pylori* on the choice of treatment following failure of initial eradication. *Isr Med Assoc J* 2001, 3, 163–165.
- [22] **Gisbert JP, Calvet X, Bujanda I et al:** Rescue therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003, 8, 90–94.
- [23] **Gasbarrini A, Ojetti V, Armuzzi A et al:** Efficacy of a multistep strategy for *Helicobacter* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14, 79–83.
- [24] **Beales IL:** Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies. A single centre observational study. *BMC Gastroenterol* 2001, 1, 7–16.
- [25] **Kawabata H, Habu Y, Tomioka H et al:** Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17, 259–264.
- [26] **Zullo A, Hassan C, De Fancesco V et al:** A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003, 35, 232–236.
- [27] **Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L et al:** Furazolidone-based triple rescue therapy vs quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter* resistant to metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16, 1277–1282.
- [28] **Zullo A, Vaira D, Vakil N et al:** High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17, 719.
- [29] **Perri F, Qasim A, Marras L et al:** Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter pylori* 2003, 8, 53–60.
- [30] **Planeta-Małecka I, Bąk-Romaniszyn L, Plewińska EM et al:** Rola probiotyków w leczeniu *Helicobacter pylori* – doniesienie wstępne. *Gastroenterol Pol* 2004, 11, 219–222.

Adres do korespondencji:

Abdulhabib Annabhani
Chair and Department of Gastroenterology and Hepatology
Silesian Piasts University of Medicine
ul. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław
Poland
tel.: +48 71 322 99 18
e-mail: annabhan@dilnet.wroc.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.04.2005 r.

Po recenzji: 3.10.2006 r.

Zaakceptowano do druku: 3.10.2006 r.

Received: 19.04.2005

Revised: 3.10.2006

Accepted: 3.10.2006