616.33-002-022.1:576.851.4

HELICOBACTER PYLORI

MUDr. Petr ONDRÁČEK
Interní oddělení Vojenské nemocnice, Olomouc
(primář: plk. MUDr. Antonín Pavelka)

Úvod

Spirálovité baktérie byly pozorovány v lidském i zvířecím žaludku již na počátku našeho století, ale jejich klinický význam nebyl tehdy rozpoznán. Znovuobjevení této infekce bylo umožněno rozvojem fibroendoskopie a kultivačních technik v mikroaerobním prostředí (4). V roce 1983 Warren a Marshall opětovně popsali tyto baktérie (6) v biopsiích žaludeční sliznice. Od této doby naše vědomosti o Helicobacteru pylori (dále HP), jak byla nakonec tato baktérie pojmenována, značně pokročily.

Infekce HP patří k nejrozšířenějším infekcím na světě. Byla zjištěna ve všech zemích, kde po ní bylo pátráno. Prevalence HP je úzce závislá na socioekonomickém standardu jednotlivých států. V rozvojových zemích vykazuje vysoký a poměrně

konstantní výskyt ve všech věkových kategoriích, zatímco v hospodářsky vyspělých zemích prevalence v jednotlivých věkových skupinách stoupá. Naše populace s četností výskytu od 20 % (u osob 2.-3. dekády) do 65 % (u osob šedesátiletých) (5) je na rozhraní mezi těmito skupinami zemí.

K přenosu infekce HP dochází výhradně z člověka na člověka, infekce je celoživotní proces. Přesto se většina provedených studií shoduje v závěru, že převážná část infikovaných získá svou infekci v dětství. Velký epidemiologický význam je přisuzován ve vyspělých zemích předškolním dětským zařízením a v rozvojových zemích nízkému hygienickému standardu v početných rodinách.

Helicobacter pylori byl prokázán ve slinách, zubním plaku i ve stolici. Za hlavní mechanismy přenosu lze tedy považovat oro-orální a fékalně-orální cesty, jiné mechanismy se uplatňují výjimečně ve specifických podmínkách (např. inhalační cesta na endoskopických pracovištích).

Diagnostické testy k průkazu infekce HP se dělí na invazívní a neinvazívní. K invazívním řadíme gastroskopii s biopsií žaludeční sliznice a průkazem přítomnosti HP mikroskopicky, kultivačně, ureázovým testem anebo PCR reakcí. Z neinvazívních metod jsou standardně využívány metody sérologické (Elisa) s průkazem IgG a IgM protilátek proti HP. Dále lze použít dechový test po perorálním podání radioizotopem C13 nebo C14 značené urey a PCR s průkazem HP ve slinách nebo ve stolici.

Počáteční fáze infekce HP je charakterizována především infiltrací žaludeční sliznice polymorfonukleáry. Chemotaktickými faktory jsou přímo bakteriální působky (endotoxin, N-formyl-methionyl-leucyl-fenyl-alanin) a jednak epiteliální působky žaludeční sliznice uvolňující se po kontaktu s baktériemi (interleukin 8, neutrofily aktivující protein 1, destičky aktivující faktor). Bakteriální produkty, cytotoxiny a metabolické degradační produkty způsobují epiteliální poškození (1).

Známky antrálního zánětu jsou dány intenzitou infiltrace sliznice lymfocyty a plazmatickými buňkami. Stupeň kolonizace sliznice HP koreluje s přítomností lymfatických folikulů. Je stimulována lokální i systémová tvorba specifických anti-HP protilátek. Infekce HP vede k chronické aktivní gastritidě postihující buď žaludeční antrum (antrum-predominantní typ), nebo celý žaludek (pangastritida). Infekce HP je spojena se zvýšenou antrální produkcí gastrinu při redukované inhibici G-buněk somatostatinem. Jsou zvýšeny sérové koncentrace pepsinogenu skupiny I.

Antrální gastritida s HP indukovanou hypergastrinémií je spojena se zvýšením produkce HCl-hyperacidita, gastrickou metaplazií duodena a aktivní chronickou zánětlivou reakcí sliznice duodena. Při dalším působení žaludeční HCl a pepsinu může vzniknout duodenální vřed.

Pangastritida je spojena s atrofií a střevní metaplazií žaludeční sliznice. Vlivem dalších faktorů patogena (ulcerogenní kmeny), hostitele (hlen, tvorba bikarbonátu, žluč, lokální růstové a regulační peptidy) a zevního prostředí (léky) může dojít ke vzniku gastrického vředu, rakoviny žaludku nebo může pangastritida zůstat klinicky němá. Chronická HP infekce vede k tvorbě lymfatických folikulů v žaludeční sliznici. Proliferace marginálních buněk spojená se změnami DNA může vést až ke vzniku MALT lymfomu (7).

Otázkou, kdy a jak léčit infekci HP, se gastroenterologická veřejnost intenzívně zabývá od počátku 90. let. Ve dnech 12.-13. září 1996 proběhlo v Maastrichtu zasedání Evropské skupiny pro studium HP. Z této konference vyšel konsensus s doporučením, kdy je nezbytně třeba přistoupit k léčení HP a jaké vhodné terapeutické postupy zvolit (3).

Účastníci zasedání konstatovali, že bylo jednoznačně prokázáno, že sedmidenní léčba trojkombinací inhibitor protonové pumpy se dvěma z následujících antibiotik - Clarithromycin, Nitroimidazol a Amoxycillin je v současné době optimální terapií, která je pacienty dobře snášena a je ekonomicky přijatelná. Podkladem pro toto konstatování byla studie MACH-1. Je to multicentrická studie dokumentující eradikaci HP (2).

Indikace k léčbě (eradikaci) HP maastrichtská konference rozdělila do 3 skupin.

V první skupině jsou indikace s důrazně doporučenou eradikací. Jde o pacienty s vředovou chorobou gastroduodena (floridní i zhojenou), MALT lymfomem, gastritidou s těžkými abnormalitami a dále o pacienty po resekci žaludku pro časné stadium rakoviny.

V druhé skupině jsou pacienti, u kterých je eradikace vhodná. Jde o nemocné s funkční žaludeční dyspepsií, rodinnou anamnézou rakoviny žaludku, gastroezofageální refluxní chorobou dlouhodobě léčenou inhibitory protonové pumpy. Dále sem patří nemocní léčení nesteroidními antiflogistiky a nemocní po operacích gastrointestinálního traktu pro vředovou chorobu gastroduodena.

V třetí skupině jsou pacienti, u kterých jsou indikace k eradikaci nejisté. Jde o HP pozitivní asymtomatické jedince nebo pacienty s chorobami bez vztahu k zažívacímu ústrojí.

Metoda

Na našem pracovišti určujeme přítomnost HP v biopsiích antrální sliznice ureázovým testem od 9. 4. 1990. Princip ureázového testu je dostatečně znám.

Eradikační režimy podle studie MACH-1 jsme začali využívat v terapii HP od 1. 1. 1996. K léčbě jsme užívali inhibitor protonové pumpy (nejčastěji omeprazol 2x20 mg denně), dále clarithromycin 2x250 až 2x500 mg denně. Třetím lékem v kombinaci byl Metronidazol 750 až 1000 mg pro die

nebo Amoxycillin v dávce 1,5 až 2 g pro die. Délka léčby byla 7 dní. Po jejím ukončení jsme v odstupu 4-6 týdnů provedli kontrolní gastroskopii se stanovením HP v biopsii antrální sliznice a dále kontrolní základní hematologické a biochemické vyšetření ke zjištění eventuálních vedlejších účinků léčby.

Výsledky

Od 1. 1. 1996 do 30. 4. 1997 jsme gastroskopicky vyšetřili celkem 1150 pacientů. Průměrný věk, složení souboru ani zastoupení jednotlivých diagnóz jsme pro potřeby této práce nepokládali za významné. Podíl HP pozitivních pacientů v souboru byl 29 %.

Do vlastní studie jsme zahrnuli 57 pacientů. Do souboru nebyli zařazeni pacienti, které jsme vyšetřili pro jiná pracoviště, protože jsme neměli záruku dodržení námi stanoveného eradikačního režimu ani přehled o možných komplikacích léčby. Dále jsme vyloučili pacienty, kteří se nedostavili na kontrolní vyšetření v uvedeném odstupu. V našem souboru jsme úspěšně eradikovali 53 pacientů, to je 93 % souboru. Sedmidenní eradikační režim byl dobře tolerován, výraznější subjektivní potíže pacienti během léčby negovali a léčbu nebylo nutno přerušit ani v jednom případě.

Také kontrolní vyšetření krevního obrazu, jaterních testů, urey a kreatininu vykazovalo normální hodnoty. Při vyšetření amyláz (zvláště sérových) se ojediněle hraniční hodnoty zjištěné před zahájením eradikace normalizovaly.

Diskuse

Průměrné zastoupení HP pozitivních pacientů ve velkých souborech gastroskopovaných osob se pohybuje kolem 40 %. Nižší zastoupení v našem souboru přičítáme jednak specifice pacientů vojenské nemocnice, kde je vyšší zastoupení pacientů v 2. deceniu (u kterých je nízká prevalence HP) a dále poměrně vysokému počtu nemocných dispenzarizovaných pro chronickou atrofickou HP negativní gastritidu s pravidelnými preventivními endoskopickými kontrolami.

Naše úspěšnost eradikace 93 % je plně srovnatelná s výsledky studie MACH-1 (90 až 95 % podle jednotlivých eradikačních schémat). Bohužel v budoucnosti lze očekávat postupný pokles úspěšnosti eradikačních režimů, protože také v naší zemi stoupá procento kmenů HP rezistentních na použitá antibiotika. Již v současné době v některých evropských státech dosahuje rezistence na metronidazol až 50 procent. Také rozšiřující se používání clarithromycinu v terénní lékařské praxi povede k vzestupu rezistence HP i na toto antibiotikum.

Závěry

Sedmidenní eradikační režim založený na inhibitoru protonové pumpy a kombinaci 2 antibiotik má vysokou účinnost a spolehlivost, pro nízké vedlejší účinky jej lze považovat za bezpečný pro pacienta. Dávkování 2krát denně se vyznačuje dobrou compliance pro pacienta a je srozumitelné i pro hůře chápající pacienty.

Souhrn

Autor předkládá základní informaci o významu, diagnostice a léčbě infekce Helicobacter pylori. Zabývá se závěry maastrichtské konference v září 1996. V druhé části sdělení seznamuje s vlastními výsledky, kdy léčba kombinací inhibitor protonové pumpy + dvojkombinace antibiotik (clarithromycin + metronidazol nebo amoxycillin) dosáhla eradikace u 93 % pacientů. Léčbu pokládá za vysoce účinnou, bezpečnou a s dobrou compliance pro pacienta.

Literatura

1. BUREŠ, J.: Imunologické a biochemické změny v průběhu infekce HP. Sympozium Vředová choroba gastroduodena - léčba a vyléčení, Praha 23. 10. 1995.
2. LIND, T., et al.: Eradication of HP using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH-1 study. Helicobacter, 1996, vol. 1, p. 138-144.
3. MALFERTHEINER, P.: The Maastricht recommendations and their impact on general practice. Symposium pH-Hp-Decisive New Evidence, Praha 28. 6. 1997.
4. MÉGRAUD, F.: Historické, epidemiologické a diagnostické aspekty infekce HP. Sympozium Vředová choroba gastroduodena - léčba a vyléčení, Praha 23. 10. 1995.
5. ONDRÁČEK, P.: Prevalence HP v populaci našeho regionu. 43. konference vojenských internistů, Plzeň 1994. 43 s.
6. WARREN, JR. – MARSHALL, BJ.: Unidentifield curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lanced, 1983, p. 1273-1275.
7. WALKER, MM., et al.: Gastric carcinoma and gastric lymphoma. The Year in HP 1996, p. 33-37.

Klíčová slova: Helicobacter pylori; Eradikace; Studie MACH-1.

Do redakce došlo 26. 3. 1998