

HELICOBACTER PYLORI – STÁLE AKTUÁLNÍ V PODMÍNKÁCH VŠEOBECNÉ PRAXE

MUDr. Jana Vojtíšková

Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha

Doba, kdy léčba peptického vředu spočívala v podávání antacid a dietním režimu, je dávno pryč. Je jen málo nemocí, které doznaly tak převratných změn jako vředová choroba gastroduodenální po objevu a objasnění role *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v posledních dekádách minulého století. S uvolněním preskripce inhibitorů protonové pumpy (1. 7. 2003 pro praktické lékaře) byly současně uvedeny v život aktualizované doporučené postupy v gastroenterologii pro praktické lékaře, vypracované skupinou praktických lékařů (PL) a gastroenterologů. Doporučení zahrnuje problematiku peptického vředu a pomáhá praktickým lékařům orientovat se aktuálně i v problematice eradikační léčby infekce *Helicobacter pylori*.

Co víme o *Helicobacter pylori*?

Je to gramnegativní bakterie, která kolonizuje žaludeční sliznici.

V naší populaci byla prevalence odhadována na 60–70 %. Recentně publikovaná studie kolektivu prof. Bureše, na které se významně podíleli praktičtí lékaři, prokázala prevalenci 41 %. Prevalence infekce vzrůstá s věkem, u starších pacientů je pravděpodobně vysvětlení horšími sociálními podmínkami v dětství. Infekci lze získat, byť vzácně, i v dospělosti. Způsob přenosu není zcela jednoznačně objasněn, pravděpodobný je přenos z osoby na osobu oro-orální, nebo feko-orální cestou.

V literatuře je tradičně uváděno, že u 90 až 95 % pacientů s duodenálním vředem a 60–80 % pacientů s vředem žaludečním nacházíme pozitivitu infekce *H. pylori*. Eradikace infekce *H. pylori* (vymýcení mikroba účinnou kausální léčbou) snižuje počet relapsů peptického vředu a riziko krvácení. V současnosti ovšem přibývá vředů *H. pylori* negativních, především v souvislosti s nárůstem vředů podmíněných užíváním nesteroïdních antilozistik (NSA).

H. pylori je klasifikován jako kancerogen 1. třídy a infekce *H. pylori* je dávana do souvislosti se vznikem rakoviny žaludku a lymfomu žaludku. Není ale prokázáno, že preventivní eradikace *H. pylori* snižuje riziko rakoviny žaludku.

Infekce *H. pylori* zvyšuje riziko atrofické gastritidy u pacientů na dlouhodobé léčbě blokující kyselou sekreci. Proto je většinou autorů doporučována eradikace u *H. pylori* pozitivních pacientů na dlouhodobé léčbě blokátory protonové pumpy (PPI) nebo H₂ blokátory.

Význam infekce *H. pylori* u pacientů s funkční dyspepsií je sporný, přesto je eradikace v praxi často používána jako jeden z postupů volby. *H. pylori* pravděpodobně nehraje roli v rozvoji gastroezofageálního refluxu.

Hodně je diskutován vztah *H. pylori* k ischemické chorobě srdeční, chorobám jater a žlučových cest, v poslední době i souvislost s tělesnou hmotností.

V ordinaci praktického lékaře

Dyspeptické obtíže mají vysokou prevalenci v populaci a mnohdy jsou řešeny samoléčbou. Pacienti často vyzkouší řadu volně prodejných preparátů, než se rozhodnou navštívit svého praktického lékaře. Je na praktickém lékaři, aby po důkladném vyhodnocení anamnestických údajů a pečlivém fyzikálním vyšetření uvážil optimální postup pro pacienta, navrhl účinnou léčbu, vhodné vyšetření, případně jej odeslal ke specialistovi.

U pacientů s aktuálně endoskopicky zjištěným vředem určuje postup specialista, který také indikuje případnou eradikační léčbu. Většinou je to praktický lékař, který kombinaci léků předepisuje, pacientům eradikační režim vysvětluje, kontroluje jejich compliance a je také vystaven stížnostem na poměrně časté nežádoucí účinky antibiotik. Kontrola úspěšnosti eradikace vyžaduje i u pacientů s duodenálním vředem endoskopii, která je jinak z klinického hlediska neodůvodněná a zbytečná.

Převážně v péči praktických lékařů jsou také pacienti s anamnézou vředové choroby, asymptotičtí i ti, kteří pro přetrvávající obtíže jsou indikováni k dlouhodobé antisekreční léčbě. Pro pacienty s peptickým vředem v anamnéze v remisi, symptomatické nebo ty, jejichž stav vyžaduje léčbu a kteří jsou *H. pylori* pozitivní, je na místě eradikační terapie.

Ke zjišťování positivity infekce *H. pylori* mají praktičtí lékaři i jejich pacienti stále limitovaný přístup. V současné době mohou praktičtí lékaři indikovat pouze sérologické vyšetření *H. pylori* metodou ELISA. Serologie *H. pylori* je využitelná pro screening i diagnostiku, je relativně levná a všeobecně dostupná. Nehodí se ovšem pro stanovení aktuálního stavu infekce, např. při časně kontrole efektu eradikace. Důvodem je pomalý pokles hladiny protilátek po eradikaci, který trvá až 6 měsíců. Zlatým standardem globální neinvazivní diagnostiky infekce *H. pylori* je dechový test s ureou značenou izotopem uhlíku C13. Tento test je pro

kontrolu eradikace vysoce spolehlivý. Provádí se nejdříve 4 týdny po ukončení eradikační léčby. Je k dispozici na superkonziliárních gastroenterologických pracovištích při fakultních nemocnicích, ale může jej indikovat pouze specialista. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP usiluje se o jeho zpřístupnění pro praxi. Dostupnost dechového testu by umožnila PL převzít odpovědnost za eradikační léčbu u pacientů, u kterých není endoskopie nutná. Dnes je v naprosté většině případů pro diagnostiku *H. pylori* i pro kontrolu po eradikaci využíváno vyšetření endoskopické s odběrem biotického materiálu. To v praxi často znamená provádění jinak klinicky neindikovaných endoskopií.

Kdy testovat?

Obecně platí, že testování *H. pylori* nedoporučujeme, pokud by v případě positivity nebyla indikována eradikační léčba.

U pacientů s dosud nevyšetřenou dyspepsií v případě první konzultace obtíží není zjišťování a léčení *H. pylori* infekce doporučeno. Praktický lékař obvykle postupuje empiricky; navrhuje léčbu symptomatickou, nejčastěji antisekreční léky, a podává rady k ovlivnění životního stylu. Toto doporučení vychází z předpokladu, že prevalence rakoviny žaludku ve věku do 45 let je velmi nízká. Přibližně u 10 % pacientů ovšem bývá v pozadí dyspeptických obtíží peptický vřed. Publikace o souborech pacientů endoskopovaných na základě dyspeptických obtíží udávají nález peptického vředu v 6–11 %. Ve studii Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP METRO, která sledovala adherenci praktických lékařů k doporučenému postupu refluxní choroby jícnu, bylo v souboru pacientů endoskopovaných pro dyspeptické potíže a reflux identifikováno 8 % pacientů s aktuálním peptickým vředem.

Nejčastější volbou praktického lékaře v případě přetrvávajících obtíží (a vždy jsou-li přítomny alarmující známky) je odeslání pacienta ke specialistovi k provedení endoskopie a event. testování infekce *H. pylori*.

Diskutabilní je testování a léčení infekce *H. pylori* u pacientů v riziku gastropatie z nesteroidních antiflogistik (NSA). Evropské doporučení z Maastrichtu doporučuje eradikovat všechny *H. pylori* pozitivní pacienty, kteří dlouhodobě užívají NSA. To je ovšem v praxi obtížně realizovatelné.

U pacientů s již dříve provedenou endoskopií bez prokázaného vředu, tedy s neulcerózní dyspepsií, není testování a léčba infekce *H. pylori* doporučena. Eradikační léčba však v praxi zůstává i pro tyto pacienty, pokud jsou *H. pylori* pozitivní, léčebnou alternativou.

Eradikační léčba je indikována u všech pacientů s dvanáctníkovým i žaludečním vředem nově i dříve diagnostikovaným, kteří jsou symptomatictí, vyžadují dlouhodobou antisekreční léčbu nebo jsou v remisi.

U pacientů s refluxními obtížemi je některými autory a např. maastrichtským dokumentem doporučována eradikace u osob dlouhodobě užívajících antisekretorika (H2 blokátory, PPI). V doporučení České gastroenterologické společnosti je indikace u refluxní choroby jícnu omezena jen na pacienty, kteří mají současně vředovou chorobu, aktuální nebo v anamnéze.

Obtíže po eradikační léčbě jsou dle klinického stavu indikací k provedení dechového testu či endoskopického vyšetření na odborném pracovišti. Návrh eradikačního schématu druhé volby patří přísluší specialistovi.

Alarmující příznaky

Přichází-li pacient starší 45 let s dyspepsií nově vzniklou nebo se změnou charakteru dyspeptických obtíží, odesílá obvykle praktický lékař pacienta k provedení včasné endoskopie bez ohledu na status *H. pylori*. Stejně tak i pacienta s alarmujícími příznaky, jako jsou např. úbytek hmotnosti, opakované zvracení, hemateméza, melena, anémie, dysfagie, hmatná rezistence, silná bolest v epigastriu. Nevyšetřený pacient vyžadující ujištění bude praktickým lékařem také nejspíše směřován na odborné pracoviště.

Jak léčit

Běžné eradikační režimy dosahují úspěšnosti kolem 90 %. Podstatou eradikační léčby je kombinace inhibitoru protonové pumpy (omeprazol(O), lansoprazol – dostupné nyní pro PL) se dvěma antimikrobiálními prostředky. Prokazatelně osvědčený pro eradikační schéma první volby je amoxicilin (A) a klaritromycin (C). Maastricht 2–2000 Consensus report doporučuje eradikaci začít kombinací OAC, metronidazol použít až v případě selhání eradikační léčby ve čtyřkombinaci (případně v trojkombinaci) druhé volby. Obvyklé je podání dvou dávek denně po dobu sedmi dnů. Paleta antibiotik používaná v eradikační léčbě je stále bohatší. Zlepšení úspěšnosti eradikace o 5–10 % přináší prodloužení eradikačního režimu na 2 týdny.

Role praktického lékaře v eradikační léčbě

Úspěch eradikační léčby závisí na více faktorech. Jedním z nejvýznamnějších je spolupráce nemocného. Nekompletní absolvování léčebného schématu totiž prokazatelně snižuje úspěšnost eradikace a přispívá ke vzniku rezistence. A zde je zřejmě role edukujícího praktického lékaře, neboť své pacienty dobře zná a má možnost ovlivnit jejich postoj k léčbě, ať už medikamentózní, nebo režimové. Mnohdy je praktický lékař schopen do léčebného procesu zapojit i další členy rodiny nebo blízké okolí pacienta.

Možné komplikace

Problémem je vzrůstající rezistence *H. pylori* na běžně užívaná antibiotika či chemoterapeutika. Vysoká rezistence je na metronidazol. V ČR dosahuje 20–30 %, pro jeho časté používání zejména v chirurgických oborech a v gynekologii. Uváděná rezistence na klaritromycin je u nás kolem 4–5 % a zvolna stoupá, zatímco rezistence na amoxicilin nebyla zjištěna.

Při alergii na penicilin nelze podávat amoxicilin! S ohledem na vznik rezistence je nevhodná kombinace metronidazolu s klaritromycinem v jednom léčebném režimu.

Pro optimální volbu eradikačních režimů je třeba sledovat rezistenci mikroba na používaná antibiotika.

Selhání eradikační léčby

Uvádí se, že k selhání eradikační léčby dochází přibližně u 10 až 20 % nemocných.

Vzhledem k tomu, že včasná kontrola efektu eradikace dechovým testem není pro praktického lékaře v České republice zatím dostupná, podává praktický lékař pouze léky první volby a v případě klinického neúspěchu léčby konzultuje specialistu – gastroenterologa.

Ten obvykle v případě potvrzeného selhání eradikační léčby (endoskopie, dechový test značenou ureou) indikuje novou léčebnou kombinaci volenou empiricky nebo na základě kultivace a citlivosti (v případě endoskopie). Doporučené schéma druhé volby je kombinace blokátoru protonové pumpy ve standardní dávce, amoxicilin a nitroimidazolový přípravek (metronidazol, ornidazol). V léčebné kombinaci je též možnost použití azitromycin + ornidazol + omeprazol.

Alternativní čtyřkombinace s bismutsubcitátem a tetracyklinem uváděná v literatuře není u nás dostupná.

U těch nemocných, kteří nemají úlevu po eradikační léčbě, volíme léčbu symptomatickou antisekreční dlouhodobou nebo podle potřeby (on demand), za opakovaného zvažování etiologie obtíží a sledování pacienta.

Nejúčinnější antisekreční léčbou jsou v současné době inhibitory protonové pumpy. V případě refluxní choroby to potvrdila studie

METRO (monitoring efektivity terapie refluxu omeprazolem) prováděná v uplynulých dvou letech cca ve 400 ordinacích praktických lékařů v České republice.

Závěr

Tajemství podivuhodné bakterie ještě není zcela rozšifrováno. Uvidíme do budoucna, zda vývoj dá za pravdu těm, kteří by eradikovali raději i preventivně, nebo těm, kteří jsou k likvidaci *H. pylori* zdrženliví.

Další výměnu poznatků a názorů na žaludeční bakterii navazující na maastrichtské dokumenty přineslo jarní setkání odborníků ve Florencii, na jehož závěry si ještě musíme počkat.

Kazuistika z praxe – aplikace aktualizovaného doporučeného postupu v GE

Dvaatřicetiletý pacient přichází do ordinace praktického lékaře po delší době s pocitem bolesti a nepohody v epigastriu, častým pálením žáhy a občasnou nauseou. Váhový úbytek neprůkazný, zvracení popírá. Má celkem dobrou chuť k jídlu, náruživý kuřák, ale v poslední době mu cigarety nechutnají. Pro obtíže musel v minulých týdnech asi dvakrát přerušit noční práci, což ho dost zneklidnilo. Pracuje totiž jako taxikář, zejména v noci. Zásadně odmítá pracovní neschopnost, není ochoten podstoupit zatím žádná navrhovaná vyšetření. Chce se zbavit nepříjemných obtíží a mít úlevu.

Jedná se o pacienta s anamnézou duodenálního vředu zjištěného v období vojenské základní služby (před 20 lety). Vřed byl tehdy diagnostikován rentgenologicky. Dle údajů pacienta léčen dietou, klidem a zřejmě antacidy. Následně cca po 10 letech exacerbace obtíží, provedena dvakrát za sebou gastroscopie s nálezem mírné deformace bulbu duodena, známkami gastritidy, bez zjištění čerstvého vředu. Záznam o Hp statusu není – pravděpodobně nebyl proveden. Pacient spontánně sděluje, že jeho otec měl také žaludeční vředy, jezdil si je léčit do lázní.

V mezidobí intermitentní obtíže s frekvencí 2–4× ročně, spíše sezónně jaro, podzim. Dominantním příznakem je bolest v epigastriu nalačno, závislost na jídle není zcela jednoznačná, noční potíže méně časté. Nechutenstvím netrpí, nezvrací, mívá pyrózu. Lékaře navštěvuje spíše výjimečně „když ho to pořádně bere“. V jeho zdravotní dokumentaci je opakovaný zápis o preskripci antisekrečních léků, o edukačním pohovoru, váha pacienta výrazněji nekolísá. Pacient má dobrý přehled o volně prodejných preparátech na zažívání, protože si sám pravidelně kupuje antacida a ranitidin. Před 6 týdny byl vyšetřen ortopedem, pro obtěžující bolesti v zádech. Zjištěný nález prý přiměřený věku. Bere asi dva měsíce celkem nepravidelně s dobrým efektem Diclofenac 50 mg (několikrát týdně, výjimečně denně).

Rozbor případu

Jedná se o pacienta s dyspeptickými obtížemi, kde rodinná zátěž, charakter obtíží, efekt léčby i výsledky předchozích vyšetření ukazují na vředovou chorobu duodena s chronickým průběhem. Z minulosti bohužel neznáme stav infekce *H. pylori*. U pacienta tedy nebyla provedena kompletní diagnostika, podle které by bylo možno indikovat kauzální léčbu – eradikaci infekce *H. pylori*. Na druhou stranu nemáme ani endoskopický průkaz duodenálního vředu a pacienta bychom mohli vnímat jako nemocného s neulcerózní dyspepsií, navíc s příznaky refluxní choroby. Dále víme, že pacient je chronický kuřák s nepravidelnou životosprávou. Konečně je třeba vzít v úvahu i možnou gastropatii z nesteroidních antiflogistik (NSA).

Jaký postup u tohoto pacienta zvolíme?

U tohoto pacienta je v prvé řadě indikovaný rozbor životosprávy, doporučení k omezení kouření. Užívání nesteroidních antiflogistik (NSA) omezit a na zmírnění uváděných bolestí v zádech navrhnout Paracetamol, případně fyzikální (RHB) léčbu. V případě nezbytnosti medikamentózní léčby bolesti (preferenční nebo selektivní COX-2 inhibitory, event. ko-preskripce omeprazolu) v souladu s výsledky vyšetření nebo v rámci další diagnosticko-terapeutické úvahy.

Pacient nemá alarmující příznaky, ani nedošlo k výraznější změně v symptomatologii obtíží. Incidence malignit v jeho věku je nízká, navíc je známo, že duodenální vřed nemalignizuje. Indikace endoskopického vyšetření je tedy sporná. Pacient ani není invazivnímu vyšetření příliš nakloněn.

Přesto, z hlediska volby ideálního postupu, by bylo vhodné pacienta k endoskopii přesvědčit.

Kromě zjištění případné organicity lze využít přímé metody stanovení přítomnosti infekce *H. pylori*. Eradikace v případě positivity by mohla přinést kompletní úzdrav.

Optimálním postupem pro pacienta by byla neinvazivní diagnostika *H. pylori*, a to dechovým testem se značenou ureou. Pro praktické lékaře je ovšem tento test nedostupný finančně i organizačně.

Stanovení protilátek *H. pylori* metodou ELISA je možné, není však doporučeným testem k základnímu rozhodnutí o léčbě. Z hlediska refluxních obtíží není endoskopie nezbytná, nález nemusí vždy korelovat s obtížemi. Možným nálezem je přítomnost refluxní ezofagitidy. Eradikace infekce *H. pylori* v případě positivity nezaručuje pacientovi úlevu od refluxu. V přístupu k refluxu lékař bere v úvahu zejména příznaky pacienta.

Uvažujeme-li o gastropatii z nesteroidních antiflogistik (NSA), může endoskopie odhalit již existující organické změny a významně ovlivnit rozhodnutí o další léčebné strategii u daného pacienta.

Postup lékaře

Fyzikální vyšetření nepřineslo patologické nálezy.

Laboratorní vyšetření:

Po pohovoru s lékařem pacient souhlasí s provedením gastrokopického vyšetření, které za týden absolvuje na spádové gastroenterologii s nálezem: chronická *H. pylori* pozitivní gastritida ... bez známek refluxní ezofagitidy.

Následně provedena eradikace dle léčebného schématu první volby (O-A-C) omeprazol, amoxycilin, klaritromycin v doporučených dávkách)

Po eradikaci, kterou pacient zvládl bez problémů, výrazně zlepšen při kontrole již za týden.

V dalším období udává občasnou pyrézu, pro kterou byl doporučen omeprazol v dávce 20 mg jedenkrát denně dle potřeby. Předepsána dvě balení. V následujících 9 měsících včetně jara a podzimu náš pacient ordinaci nenavštívil. Při náhodném kontaktu na ulici sděluje, že je bez obtíží a cítí se dobře.

Literatura

1. Bureš J a Pracovní skupina pro studium *Helicobacter pylori* při ČGS ČLS JEP: Infekce *Helicobacter pylori*. Doporučený postup České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro dospělé. Česká a slovenská Gastroenterologie a hepatol., 2004; 58, 4: 151–155.
2. Bureš J, Seifert B. Diagnostika a léčba infekce *Helicobacter pylori*. Co nového přinesly závěry konference expertů v Maastrichtu – Maastricht 2 – 2000 consensus Report, Česká a slovenská gastroenterologie, 2002.
3. Bureš J, Dítě P, Charvátová E, Jirásek V, Koudelka T, Lukáš K, Seifert B, Vojtíšková J.: Aktualizované doporučené postupy pro praktické lékaře v gastroenterologii Petronius 2003, ISBN 80-239-1677-7
4. Malfertheiner P, Mégraud F, O Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, Asaka M, Bazzoli F, Birkner B, Bureš J, Burette A, Bytzer P, Castro L, Culhane A, de Boer W, De Korwin J, De Koster E, De Wit N, Deltenre M, Dent J, Di Mario F, Dragosics B, Farkkila M, Forman D, Freston J, Gasbarrini G, Goh K, Graham D, Hameete-man W, Hawkey C, Hirschl A, Hunt R, Jaup B, Kimura K, Klotz P, Koletzko S, Kuipers E, Labenz J, Ladas S, Lam SK, Lauritsen K, Lerang F, Lionis C, Loft D, Louw J, McColl K, Mendonca-Santos J, Michetti P, Misiewicz J, Mossenr J, Niv Y, Nowak A, Parajes-Garcia J, Pilotto A, Pounder R, Quina M, Rácz I, Rauws E, Rodrigo Saez L., Rokkas T, Segal I, Seifert B, Sipponen P, Sjolundh C, Solcia E, Stockbrügger R, Sung J, Surrenti C, Tulassay Z, Unge P, Vaira D, Vakili N, Veldhuyzen van Zanten S, Wadstrom T. Current concepts in the management of *Helicobacter* infection – The Maastricht 2 – 2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167–180.
5. Rejchrt S, Kopáčová M, Koupil I, Vofříšek V, Beránek M, Seifert B, Pozler O, Živný P, Durda T, Kolesárová M, Pinter M, Palíčka V, Bureš J and the European Society for Primary Care Gastroenterology. Delta values of the 13C-urea breath test in *Helicobacter pylori* positive persons with and without dyspepsia. Folia Gastroenterol. Hepatol 2004; 2 (3): 105–110.
6. Seifert B. Refluxní choroba jícnu a projekt METRO, JAMA 2004; ročník 12, 12: 850–852.