

HURKAŁA, Kamil, ANTONIK, Dominika, DENYS, Barbara, GÓRA, Karolina, ZDZIENNICKI, Wojciech, ZIMNICKI, Patryk, LATO, Marta, IBERSZER, Konrad, LITWINIUK, Maria & ZANIUK, Marcin. Helicobacter pylori treatment - a review. Journal of Education, Health and Sport. 2023;38(1):23-32. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.38.01.002>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43905>
<https://zenodo.org/record/8008598>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 09.05.2023. Revised: 05.06.2023. Accepted: 06.06.2023. Published: 13.06.2023.

Helicobacter pylori treatment - a review

Leczenie Helicobacter pylori - praca przeglądowa

Kamil Hurkała¹, Dominika Antonik², Barbara Denys³, Karolina Góra⁴, Wojciech Zdziennicki⁵, Patryk Zimnicki⁶, Marta Lato⁷, Konrad Iberszer⁸, Maria Litwiniuk⁹, Marcin Zaniuk¹⁰

¹ Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu, ul. Aleje Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość, Poland

² 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie, ul. Wrocławska 1/3, 30-901 Kraków, Poland

³ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

⁴ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

⁵ Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu - ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Poland

⁶ Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin, Poland

⁷ Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie, ul. Skarbowa 1, 31-121 Kraków, Poland

⁸ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

⁹ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

¹⁰ Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin, Poland

Kamil Hurkała, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5961-9894>; e-mail: kamilhurkala@gmail.com

Dominika Antonik, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7575-8016>; e-mail: antonikdominika97@gmail.com

Barbara Denys, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1951-1142>; e-mail: barbaradenys11@gmail.com

Karolina Góra, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5377-3010>; e-mail: gora.karolina7@gmail.com

Wojciech Zdziennicki, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1254-9740>; e-mail: wojtekzdzienicki@gmail.com

Patryk Zimnicki, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5808-8661>; e-mail: patryk.zimnicki.97@o2.pl

Marta Lato, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4121-3400>; e-mail: coronarysulcus@gmail.com

Konrad Iberszer, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-9883>; e-mail: konrad.iberszer@gmail.com

Maria Litwiniuk, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5396-7482>; e-mail: litwiniuk.mm@gmail.com

Marcin Zaniuk, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4643-0594>; e-mail: marcin.zaniuk@gmail.com

Abstract

In this review, current methods of treating *Helicobacter pylori* bacterial infection are discussed. *H. pylori* is one of the most common pathogens causing gastrointestinal discomfort. It is considered a major cause of peptic ulcer disease, stomach and duodenal cancer, and MALT lymphoma. The authors analyzed the results of clinical studies regarding the efficacy of various treatment regimens, such as quadruple therapy, triple therapy, therapy with probiotics, therapy with the addition of phytochemical compounds, and therapy with a single drug. In addition, indications for eradication therapy were discussed. The conclusions of the review indicate the need for an individualized approach to the treatment of *H. pylori* infection, taking into account the rapidly increasing antibiotic resistance and patient risk factors for eradication.

Keywords: *Helicobacter pylori*, treatment, therapy, eradication, proton pump inhibitors, antibiotics, bismuth, terapia potrójna

Wstęp:

Helicobacter pylori (*H. pylori*) jest gram-ujemną spiralną bakterią, która kolonizuje błonę śluzową żołądka, bytuje w środowisku mikroaerofilnym pod warstwą śluzu ochronnego żołądka, i jest związana z chorobami przewodu pokarmowego. Jest bakterią odkrytą dopiero w 1983 roku[1,9]. Zakażenie *H. pylori* jest jednym z najczęstszych zakażeń bakteryjnych na świecie i może prowadzić do rozwoju chorób, takich jak wrzody żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka oraz raka żołądka czy nawet chłoniaka MALT[2]. Leczenie objawowego zakażenia *H. pylori* jest niezbędne, aby zapobiec poważnym chorobom i powikłaniom a również poprawić komfort życia pacjentów mierzących się z np. dyspepsją.

Problemem w leczeniu tego typu zakażenia są odmienności w schematach leczenia w zależności od regionu świata związane z dostępnością leków jak i opornością bakterii na środki eradykujące.[3] W tej pracy dokonujemy przeglądu najnowszej literatury w celu wypracowania najlepszego schematu leczenia.

Metoda:

W celu napisania niniejszej pracy przeglądowej na temat leczenia zakażenia *H. pylori*, została wykonana obszerna analiza literatury naukowej opublikowanej w ciągu ostatnich ośmiu lat w bazach danych PubMed, Google Scholar, Medline, Cochrane Library i Embase. Wyszukiwanie przeprowadzono w języku angielskim i polskim, z użyciem słów kluczowych takich jak "*Helicobacter pylori*", "treatment", "therapy", "eradication", "proton pump inhibitors", "antibiotics", "bismuth" i "terapia potrójna".

Etiologia i patogenez:

Zakażenie *H. pylori* jest zwykle związane z nieprawidłowościami w higienie osobistej i zarażeniem drogą pokarmową. Coraz większym problemem są zakażenia rodzinne, w których to dochodzi do zakażenia już małego dziecka przez członków najbliższej rodziny. Bakteria ta jest zdolna do przetrwania w kwaśnym środowisku żołądka dzięki produkcji enzymu zwanego ureazą, którego działanie polega na przekształcaniu mocznika w amoniak i wodę a to z kolei chroni bakterię przed działaniem kwasu żołądkowego poprzez jego neutralizację. Amoniak, w połączeniu z innymi czynnikami, takimi jak toksyny bakteryjne, kwas solny oraz pepsyna, prowadzi do uszkodzenia nabłonka żołądka i zwiększa ryzyko wystąpienia chorób żołądka.

Wskazania do leczenia zakażenia:

Klasyczne wskazania do leczenia zakażenia *H. pylori* u dorosłych:

1. Choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy obecnie lub w przeszłości
2. Chłoniak pozawęzłowy strefy brzeżnej żołądka (typu MALT)
3. Zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka
4. Stan po resekcji żołądka z powodu raka
5. Krewni 1. stopnia chorzy na raka żołądka
6. Dyspepsja czynnościowa/niezdiagnozowana
7. Leczenie IPP przez długi czas

8. Przyjmowanie NLPZ przez długi czas
9. Małopłytkowość immunologiczna
10. Niedokrwistość z niedoboru żelaza niewyjaśniona
11. Niewyjaśniony niedobór wit. B₁₂
12. Wyraźne życzenie pacjenta

W przypadku pacjentów mierzących się z niezdiagnozowaną dyspepsją, której częstość w populacji ogólnej wynosi ponad 20% wskazana jest terapia eradykująca. U pacjentów w wieku do 45 lat mierzącymi się z dyspepsją niezdiagnozowaną wykonanie testu na obecność antygenu H. pylori w kale jest o wiele korzystniejsza niż długotrwałe stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej[4,5]. Wykonanie testu na obecność antygenu H. pylori w kale jest też obligatoryjne w sytuacji zdiagnozowania dyspepsji jako czynnościowa, mimo, że terapia ta powoduje ustąpienie dolegliwości dyspeptycznych tylko u 1 na 12 pacjentów[8,9]. W badaniach wykonanych na masową skalę dowiedziono, że częstość występowania zakażenia bakterią *Helicobacter pylori* a występowaniem GERD (choroby refluksowej przełyku) pozostaje w stosunku odwrotnie proporcjonalnym, pomimo tego, że eradykacja ani nie wywołuje ani nie nasila refluksu żołądkowo-przełykowego[10,11]. Jednakże gro ekspertów utrzymuje stanowisko, że zakażenie H. pylori nie wpływa na wyniki długotrwałej terapii IPP[4,12]. Nie mniej należy tu podkreślić, że przedłużające się leczenie lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej u chorych zakażonych bakterią H. pylori stanowi punkt wyjścia dominującego zapalenia w części żołądka zwanego trzonem oraz co za tym idzie destrukcją gruczołów zlokalizowanych w błonie śluzowej żołądka w tym obszarze. Po przeprowadzeniu terapii eradykującej zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka ustępuje jednak bez redukcji rozwoju u takiego chorego raka żołądka[10,11]. Zakażenie bakterią *Helicobacter pylori* jest ściśle powiązane z rozwojem powikłanych i/lub niepowikłanych wrzodów żołądka i dwunastnicy w chwili przyjmowania przez chorego np. kardioprotekcyjnych dawek kwasu acetylosalicylowego lub leków z grupy NLPZ. H. pylori i NLPZ-y są czynnikami ryzyka, które niezależnie od siebie mogą powodować groźnie dla życia powikłania takie jak krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego[12]. Terapia mająca na celu leczenie przeciwko *Helicobacter pylori* w momencie długotrwałego przyjmowania NLPZ redukuje ryzyko powstania uszkodzeń śluzówki żołądka w postaci np. owrzodzeń, z tego względu należy ją przeprowadzić przed włączeniem do długotrwałego przyjmowania NLPZ, tym bardziej u chorych obciążanych gastrologicznie[13]. Należy podkreślić jednakże, iż eradykacja sama w sobie nie redukuje ryzyka powstania nadżerek i owrzodzeń w błonie śluzowej u chorych już z włączonym leczeniem NLPZ więc u tych chorych należy rozważyć długotrwałą terapię lekami IPP[14]. Leczenie zakażenia H. pylori należy włączyć u chorych przyjmujących również niskie dawki aspiryny np. kardioprotekcyjne z wywiadem wrzodowym, ponieważ skuteczna eradykacja bakterii ze śluzówki żołądka drastycznie zmniejsza ryzyko krwawienia z GOPP (górnego odcinka przewodu pokarmowego) pomimo stosowania dawek leków gastroprotekcyjnych[8,15]. Udowodniono znaczne powiązania infekcji H. pylori z występowaniem niewyjaśnionej niedokrwistości z niedoboru żelaza, niewyjaśnionej niedokrwistości z niedoboru wit. B₁₂ oraz samoistną małopłytkowością. O ile niedokrwistości z niedoborów wit. B₁₂ można wytłumaczyć destrukcyjnym działaniem toksyn bakteryjnych oraz samej H. pylori na komórki

okładzinowe błony trzonu oraz szyi żołądka, które to wytwarzają czynnik wewnętrzny, niezbędny do przyswajania kobalaminy, o tyle małopłytkowość immunologiczną tłumaczy się procesami autoimmunizacyjnymi. Niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza jest spowodowana alkalizacją środowiska żołądka przez ureazę, to z kolei powoduje osłabienie redukcji przyjmowanego z pokarmem żelaza do Fe^{2+} powodując zmniejszone wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego. Związek pomiędzy zakażeniem a niedokrwistością z niedoboru żelaza został potwierdzony u pacjentów pediatrycznych jak i również w populacji dorosłej[16,17]. Z tego powodu należy u takich pacjentów przeprowadzić eradykację. Nie inaczej jest z chorymi zmagającymi się z samoistną plamicą małopłytkową, gdyż przegląd prac naukowych dowiódł wzrost trombocytów w morfologii krwi obwodowej u ponad połowy pacjentów poddanych skutecznej terapii anty H. pylori zwłaszcza w krajach w których odsetek infekcji tą bakterią jest znaczny[18]. W stosunku do schorzeń neurologicznych np. udaru mózgu, choroby Parkinsona czy choroby Alzheimerera oraz choroby niedokrwiennej serca, pomimo obiecujących doniesień w chwili obecnej brak jest rekomendacji co do terapii eradykacyjnej. Nadmienić należy również, że wskazaniem do przeprowadzenia terapii eradykacyjnej H. pylori jest wyraźnie życzenie chorego bez objawów zakażenia, pod warunkiem, iż lekarz przedstawi pacjentowi oraz wyjaśni szczegółowo możliwe działania niepożądane związane ze stosowaniem środków eradykujących oraz potencjalne korzyści które owa terapia może mu przynieść[6].

Leczenie:

Leczenie zakażenia H. pylori polega na stosowaniu schematu terapeutycznego obejmującego antybiotyki, inhibitory pompy protonowej (IPP) oraz leki przeciwzapalne. Maastricht V/Florence Consensus Report [3] (Europa), Toronto Consensus [19] i American College of Gastroenterology Clinical Guideline [20,24] (Ameryka Północna) zalecają poczwórną terapię bizmutem lub jednoczesną terapię poczwórną bez bizmutu przez 10–14 dni jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów na obszarach o wysokim poziomie oporności H. pylori na klarytromycynę.[23] WHO opublikowało niedawno listę opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe "priorytetowych patogenów", katalogując 12 rodzajów bakterii, które stanowią największe zagrożenie dla zdrowia ludzkiego [22]. Lista została podzielona na 3 kategorie priorytetowe: krytyczny, wysoki i średni. Oporny na klarytromycynę H. pylori został sklasyfikowany jako gatunek o wysokim priorytecie, w tej samej klasie co oporny na wankomycynę *Enterococcus faecium* i oporny na metycylinę *Staphylococcus aureus*. Poczwórna terapia bizmutem składa się z inhibitora pompy protonowej (IPP), bizmutu i 2 rodzajów antybiotyków. Tradycyjnie włączanymi antybiotykami były metronidazol i tetracyklina. Ostatnio włączono również inne środki, takie jak amoksycylina, klarytromycyna i tynidazol. Jednoczesna poczwórna terapia składa się z IPP i 3 rodzajów antybiotyków, zazwyczaj obejmujących amoksycylinę, klarytromycynę i metronidazol. Badania obserwacyjne na dużą skalę wykazały wystarczające wyniki eradykacji (>90%) dla obu rodzajów terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej w Europie [24,25]. Wspomniane wcześniej wytyczne zalecają potrójną terapię zawierającą klarytromycynę tylko w obszarach o niskiej oporności na klarytromycynę i tylko u pacjentów, którzy nie otrzymywali antybiotyków makrolidowych we wcześniejszych schematach eradykujących. Schemat terapeutyczny może być oparty również na schemacie tzw. potrójnej terapii, czyli stosowaniu

trzech leków jednocześnie: IPP, amoksycyliny i klarytromycyny. Terapia ta składa się z leczenia przez 7-14 dni za pomocą trzech leków: inhibitora pompy protonowej (IPP), amoksycyliny i klarytromycyny. Ten schemat leczenia był standardem przez wiele lat i nadal jest skuteczny u pacjentów na terenach o niskiej oporności na klarytromycynę. Lecz wraz z rosnącą opornością na klarytromycynę rekomenduje się wycofanie z tegoż schematu leczenia[26,27,28].

Terapia potrójna z dodatkiem probiotyków: Wiele badań wykazało, że suplementacja probiotyków może poprawić skuteczność terapii eradykacyjnej[29,30,31]. W jednym badaniu porównującym leczenie potrójne z IPP, amoksycyliną i klarytromycyną z leczeniem potrójnym z dodatkiem probiotyku, wykazano, że skuteczność terapii była wyższa w grupie, która otrzymała probiotyk.

Terapia potrójna z dodatkiem związków fitochemicznych: Związki fitochemiczne, takie jak kurkumina, katechina i resweratrol czy tymol, wykazują właściwości przeciwbakteryjne i przeciwzapalne, co czyni je potencjalnie skutecznymi w leczeniu zakażenia H. pylori. W jednym badaniu pacjenci, którzy otrzymali dodatek olejku tymiankowego do tradycyjnej terapii eradykacyjnej, osiągnęli wyższą skuteczność leczenia w porównaniu z grupą kontrolną[32,33,34].

Terapia pojedynczym lekiem: Niektóre badania sugerują, że leczenie pojedynczym lekiem, takim jak lewofloksacyna, eradykacja była skuteczna u ponad 80% pacjentów[35]. Inne badanie wykazało, że terapia pojedynczym lekiem na bazie azytromycyny była skuteczna w eradykacji H. pylori u 75% pacjentów[36]. Jeszcze inne badanie wykazało, że terapia pojedynczym lekiem na bazie lewofloksacyny była równie skuteczna jak terapia wielodawkowa w eradykacji H. pylori, ale była lepiej tolerowana przez pacjentów[37]. Warto zauważyć, że terapia pojedynczym lekiem nie jest metodą z wyboru ani nie jest powszechnie stosowaną standardową metodą eradykacji H. pylori, ponieważ skuteczność terapii poczwórnej jest zazwyczaj wyższa. Jednakże, terapia pojedynczym lekiem może być stosowana u pacjentów, którzy nie tolerują standardowych terapii lub u których występują oporność na antybiotyki stosowane w terapii poczwórnej.

Dawkowanie leków u dzieci:

IPP 1-2mg/kg/d

Amoksycylina 50mg/kg/d max. 2000mg/d

Klarytromycyna 20mg/kg/d max. 1000mg/d

Metronidazol 20mg/kg/d max 1000mg/d

Bizmut (siarczan lub salicylan) 8mg/kg/d

Wyniki:

Leczenie zakażenia H. pylori polega na stosowaniu schematów terapeutycznych obejmujących jednoczesne stosowanie antybiotyków, inhibitorów pompy protonowej (IPP) i bizmutu. Jednym z najczęściej stosowanych schematów jest schemat potrójny obejmujący stosowanie PPI, amoksycyliny i klarytromycyny przez 7-14 dni. Jednakże, w ostatnich latach zwiększyła się liczba przypadków oporności bakterii na klarytromycynę, co zwiększa trudności w leczeniu. W takich przypadkach konieczne jest stosowanie alternatywnych

schematów terapeutycznych, takich jak schematy czterokrotne obejmujące stosowanie IPP, bizmutu, metronidazolu i tetracykliny.

Podsumowanie:

Leczenie zakażenia *H. pylori* jest kluczowe dla zapobiegania poważnym chorobom i powikłaniom. Stosowanie schematów terapeutycznych obejmujących jednoczesne stosowanie antybiotyków, inhibitorów pompy protonowej i bizmutu jest skutecznym sposobem leczenia zakażenia *H. pylori*. Jednakże, ze względu na zwiększoną oporność bakterii na antybiotyki, konieczne jest również rozważanie stosowanie alternatywnych schematów terapeutycznych w przypadku nieskuteczności standardowych schematów.

Bibliografia:

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, i wsp. Globalna częstość występowania zakażenia *Helicobacter pylori*: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Gastroenterologia*. 2017;153(2):420–9.
2. McColl KE. Praktyka kliniczna. Zakażenie *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1597–604.
3. Witold Bartnik, Danuta Celińska-Cedro, Jan Dzieniszewski, Wiktor Łaszewicz, Tomasz Mach, Krzysztof Przytułski, Barbara Skrzydło-Radomańska. Guidelines from the Polish Society of Gastroenterology for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection
4. Łaszewicz W.: Wyniki badań nad zakażeniem *Helicobacter pylori*. Trans -Humana, Wydawnictwo Uniwersyteckie, Białystok 2004.
5. Rowland R., Daly L., Vaughan M. i wsp.: Age -specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006; 130: 65-72.
6. DuBois S., Kearney D.J.: Iron -deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 453 -459.
7. Dzieniszewski J., Jarosz M. oraz Grupa Robocza PTGE do spraw zakażenia *Helicobacter pylori*. Ustalenia Grupy Roboczej PTG -E dotyczące postępowania w zakażeniach *Helicobacter pylori* – consensus 2008. *Gastroenterol Pol* 2008; 15: 323 -331.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. i wsp.: Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664.

9. Maconi G., Sainaghi M., Molteni M. i wsp.: Predictors of long -term outcome of functional dyspepsia and duodenal ulcer after successful *Helicobacter pylori* eradication – a 7 -year follow -up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 387 -93.
10. Lundell L., Havu N., Miettinen P. i wsp.: Changes of gastric mucosal architecture during long -term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 639 -47.
11. Moayyedi P., Wason C., Peacock R. i wsp.: Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long -standing acid suppression. *Helicobacter* 2000; 5: 206 -14.
12. Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H.: Role of *Helicobacter pylori* infection and non -steroidal anti -inflammatory drugs in peptic -ulcer disease: a meta -analysis. *Lancet* 2002; 359: 14 -22.
13. Chan F.K., To K.F., Wu J.C. i wsp.: Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcer in patients starting long -term treatment with non -steroidal anti -inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13.
14. Vergara M., Catalan M., Gisbert J.P. i wsp.: Meta -analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411 -1418.
15. Chan F.K.L., Ching J., Suen B. i wsp.: Effect of *H. pylori* eradication on the long -term incidence of recurrent ulcer bleeding in high -risk aspirin users: a 10 -years prospective cohort study. *Gastroenterology* 2011; 140 (suppl.1): S-173-174.
16. Qu X.H., Huang X., Xiong P. i wsp.: Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta -analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 886--896.
17. Muhsen K., Cohen D.: *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta -analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 323 -40.
18. George J.N.: Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009; 94: 759 -62.
19. Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H: The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. *Digestion* 2022;103:62-68. doi: 10.1159/000519413
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Postępowanie w przypadku zakażenia *Helicobacter pylori* – raport konsensusu z Maastricht V/Florence. *Jelito*. 2017;66(1):6–30.

21. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH i in. Toronto Consensus w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori* u dorosłych. *Gastroenterologia*. 2016 lipiec;151(1):51–69.e14.
22. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. Wytyczne kliniczne ACG: leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 2017
23. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO). Globalna lista priorytetów bakterii opornych na antybiotyki w celu kierowania badaniami, odkrywaniem i opracowywaniem nowych antybiotyków. 2017.
24. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Rola mikroflory jelitowej w definiowaniu zdrowia człowieka. *Ekspert Rev Anti Infect Ther*. 2010 kwiecień;8(4):435–54.
25. Anna M. Badowska- Kozakiewicz (2013). *Patofizjologia człowieka*. Warszawa: PZWL
26. Liou JM, Chen CC, Chang CM, Fang YJ, Bair MJ, Chen PY i in. Długoterminowe zmiany mikroflory jelitowej, oporności na antybiotyki i parametrów metabolicznych po eradykacji *Helicobacter pylori*: wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie. *Lancet Infect Dis*. 2019 październik;19(10):1109–20.
27. Gotoda T, Takano C, Kusano C, Suzuki S, Ikehara H, Hayakawa S, i wsp. Mikrobiom jelitowy można przywrócić bez działań niepożądanych po terapii eradykacyjnej *Helicobacter pylori* u nastolatków. *Helicobacter*. 2018 grudzień;23(6):e12541.
28. Furuta T, Yamade M, Kagami T, Suzuki T, Higuchi T, Tani S, i wsp. Wpływ klarytromycyny na działanie bakteriobójcze amoksycyliny u pacjentów zakażonych opornymi na klarytromycynę szczepami *H. pylori*. 2020;69(11):2056.
29. Momtazmanesh S, Bahmani M, Sayehmiri K, Rafieian- Kopaei M, Eradication of *Helicobacter pylori* Infection with Probiotics: An Adjunctive Therapy Approach 2017
30. Mułak M, Szczepanek D, Boniecka A, Wędrychowicz K, Ruszczyk J, Filip R, Linke K, Prystupa A, Randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie: wpływ wielogatunkowych probiotyków na eradykację *Helicobacter pylori* i mikroflorę jelitową u pacjentów z niestrawnością 2020
31. Zhang X, Peng W, Li L, Wang L, Chen X, Guo H, Wu Z, Zhang M, Effect of Probiotic Supplementation on *Helicobacter pylori* Eradication Rates and Side Effects Durig Treatment: A Meta-Analysis 2021

32. Mohajeri M, Sharififar F, Pournamdari F, Fathollahi M, Hassanzadeh-Khayyat H, The antibacterial activity of essential oils from some medicinal plants commonly grown in Iran against *Pseudomonas aeruginosa* and *H. pylori* 2016
33. Wróblewski C.D., Dias R.S., de Oliveira R.S., Rosalen R.V., Silva K.B.G., Antimicrobial activity of phenolic compounds against *Helicobacter pylori*: A review 2017
34. Sánchez E, García-Segowia D, Iglesias C.E, Martínez-López E, Santos-Sánchez F, Nerín C., In vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* activity of essential oils from *Thymus vulgaris* and *Lavandula angustifolia* 2017
35. Fattahi M.R., Safari S., Vahedi M., Kabir A., Sarvizadeh R., Mirbagheri S.M., Somi M.H., Efficacy of lewofloxacin-based therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis
36. Rahim F., Bezdi M.G., Aghamir S.M.K., Mokhtare M., Abedini A., Somi M.H., Single-dose azithromycin-based therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial
37. Pazgan-Simon A., Rydzewska G., Rydzewski M., Szajewski M., Szura M., Smok B., Musiał J., Gajda M., Prystupa A., Skuteczność i tolerancja terapii opartej na pojedynczej i wielodawkowej lewofloksacynie w eradykacji *Helicobacter pylori*: randomizowane badanie kliniczne