

УДК: 616.33-008.9+616-08:615

Эрадикационная терапия: от Maastricht III к Maastricht IV

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.А. Мошко

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, квадротерапия на основе висмута, сочетанная, последовательная, гибридная терапия, эрадикационная терапия «спасения».

С момента принятия Маастрихтского консенсуса III (2005 г.) накопленные результаты исследований инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), мониторинга эффективности эрадикационных схем показали необходимость уточнения используемых подходов диагностики и лечебной тактики. На заседаниях, посвящённых Маастрихтскому консенсусу IV, прошедших во Флоренции (The European *Helicobacter* study group, 2010 г.), в Дублине (XXIVth International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer, 2011 г.), Стокгольме (19th United European Gastroenterology Week, 2011 г.) были подняты

вопросы эффективности используемых режимов эрадикации *H. pylori*. Показана ведущая роль в неудаче терапии увеличения уровня резистентности *H. pylori*. В тоже время наряду с резистентностью *H. pylori* рассмотрены и другие факторы, влияющие на снижение эффективности стандартной тройной терапии, включающие продолжительность терапии, особенности метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП) при полиморфизме CYP2C19 с недостаточным контролем желудочного pH, комплаенс[1].

В Маастрихтском консенсусе IV к ранее утверждённым показаниям к эрадикации *H. pylori* были

Табл. 1.

Показания к эрадикации *H. pylori*[1].

Показания к эрадикации <i>H. pylori</i>	Уровень доказательности	Степень рекомендации
Язва желудка / двенадцатиперстной кишки (активная или стадия рубца, включая осложнённую язвенную болезнь)	1a	A
MALT-ома	1c	A
Атрофический гастрит	2a	B
Состояния после резекции по поводу рака желудка	3b	B
Родственники первой линии пациентов с раком желудка	3b	B
Исследованная неязвенная диспепсия	1a	A
Использование стратегии «test and treat» в случае неисследованной диспепсии (за исключением регионов с низкой распространённостью <i>H. pylori</i>)	1a	A
Длительное назначение НПВП	1b	A
Желание пациента (после консультации с врачом)	5	A
Использование стратегии «test and treat» в случае невыявленной железодефицитной анемии и дефиците витамина B ₁₂	1	A
Использование стратегии «test and treat» в случае идиопатической тромбоцитопенической пурпуры	1[3]	A

Табл. 2

Критерии сравнения, использовавшиеся при мета-анализе и их значения [13].

Параметры анализа	Количество пациентов, n	Число исследований, n	Уровень эрадикации с последовательной терапией, %	Уровень эрадикации с тройной терапией, %
Все исследования	2747	10	93.4	76.9
исследования с высокой степенью качества (шкала Jadad ≥ 3.0)	841	5	92.8	79.1
Заключение: рубцевание язвы	497	3	97.2	84.4
Пептическая язва	416	4	97.5	79.8
Неязвенная диспепсия	1083	4	91.9	73.2
Взрослые пациенты	2417	9	93.2	76.7
Курящие	169	2	93.8	75.0
кларитромицин-резистентные штаммы	186	2	82.2	40.6
Имидазол-резистентные штаммы	130	2	95.8	78.0
Длительность стандартной терапии более 5 дней	2620	9	93.2	77.4
10-ти дневная последовательная терапия в сравнении с 7-ми дневной тройной стандартной терапией	2207	7	93.7	75.5
десятидневная последовательная терапия в сравнении с десятидневной тройной стандартной терапией	772	4	92.7	79.4
Использование более одного теста для диагностики <i>H. pylori</i>	2202	8	92.8	76.0

так же отнесены идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, невыясненная железодефицитная анемия и дефицит витамина B_{12} (табл. 1.) [1, 2].

Мета-анализ Wenzhen et al., показал, что идиопатическая железодефицитная анемия гораздо чаще встречается среди *H. pylori* инфицированных пациентов. Кроме того, доказано, что проведение эрадикационной терапии на фоне стандартного лечения препаратами железа у данной группы пациентов достоверно повышает уровень гемоглобина и ферритина, хотя не исключено, что в данном случае указанные выше явления могут быть ассоциированы с атрофическим процессом в слизистой оболочке

желудка [2, 4]. Продолжается активная дискуссия в отношении возможной связи *H. pylori* с другой экстрагастральной патологией (хроническая идиопатическая крапивница).

Данные проведенных обширных клинических исследований и мета-анализов, отмечают снижение уровня эрадикации *H. pylori* до критических значений (80% и менее) при использовании стандартной тройной терапии [1,5,6,7], которая в некоторых европейских странах достигается только 25-60 % случаев [8].

Резистентность к кларитромицину рассматривается как одна из главных причин неудачи эрадикации *H. pylori* в этой ситуации [6,7,9,10]. Анализ данных 20 исследований, включивший результаты обследования 1975 пациентов, получавших стандартную тройную терапию, показал, что уровень эрадикации *H. pylori* достигал 88 % при кларитромицин-чувствительных штаммах, в то время как при кларитромицин-резистентных штаммах он не превышал 18 % [10]. В тоже время наблюдается значительное колебание уровней распространенности кларитромицин-резистентных штаммов в зависимости от региона: от 49 % (Испания) до 1 % (Нидерланды) [11]. Это позволяет и в дальнейшем использовать любую стандартную тройную терапию первой линии с достижением уровня эрадикации более 90 %, если уровень распространенности кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* не превышает 10 % (Нидерланды, Швеция, Ирландия, Германия, Малайзия, Тайвань) [1].

В тоже время стандартные тройные схемы не должны использоваться в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину превышает 15-20

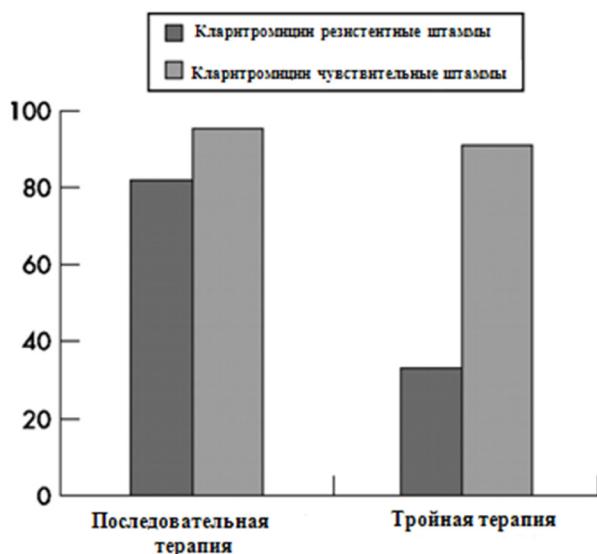


Рис. 1. Уровни эрадикации *H. pylori* при использовании последовательного или стандартного режима терапии в зависимости от резистентности к кларитромицину. (Zullo A. et al., Gut., 2007)

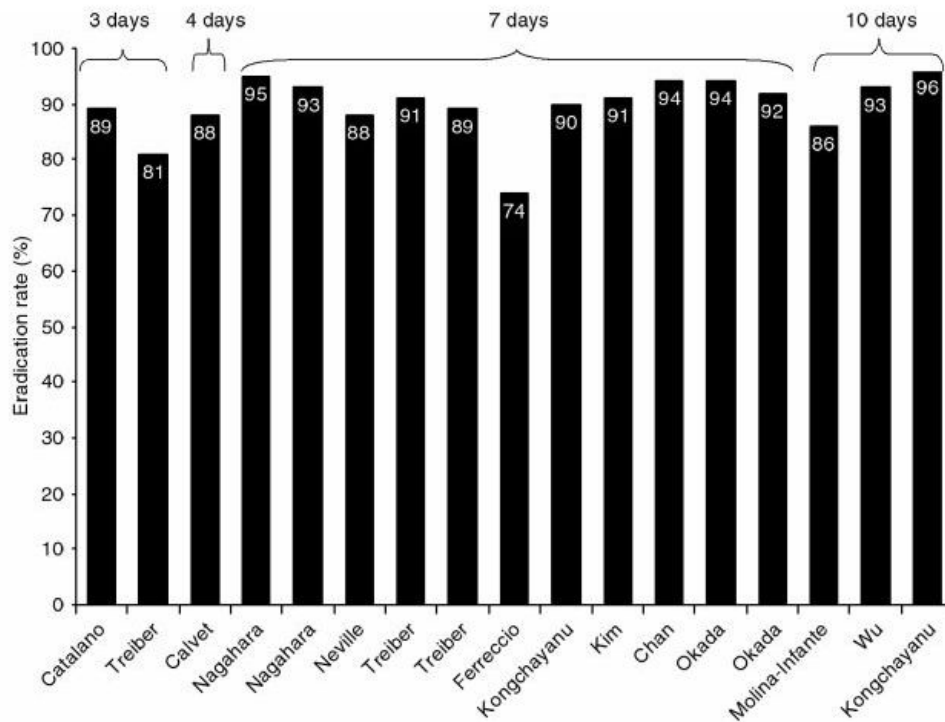


Рис. 2. Уровни эрадикации *H. pylori* при различной продолжительности сочетанного режима эрадикационной терапии [17].

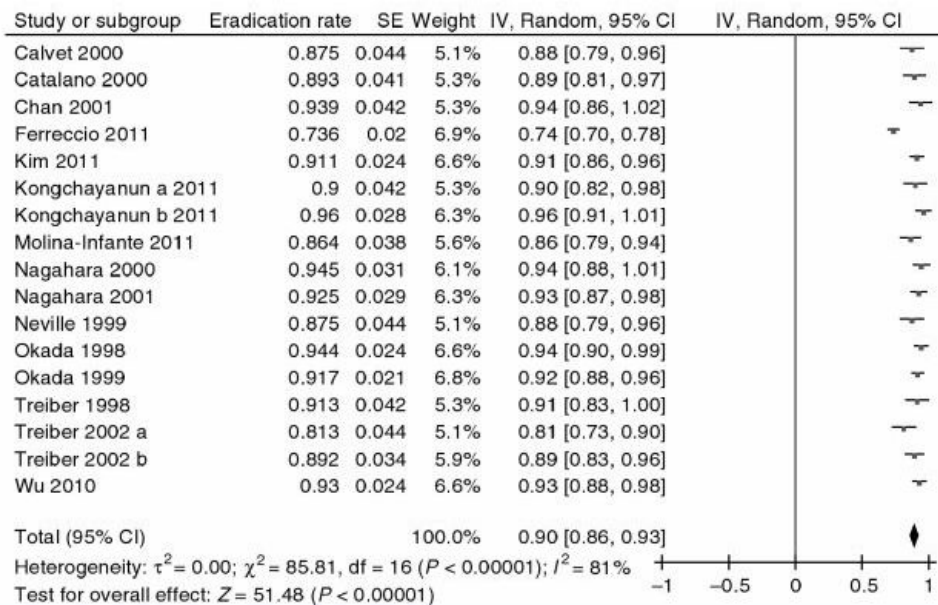


Рис. 3. Эффективность сочетанного режима эрадикационной терапии [17].

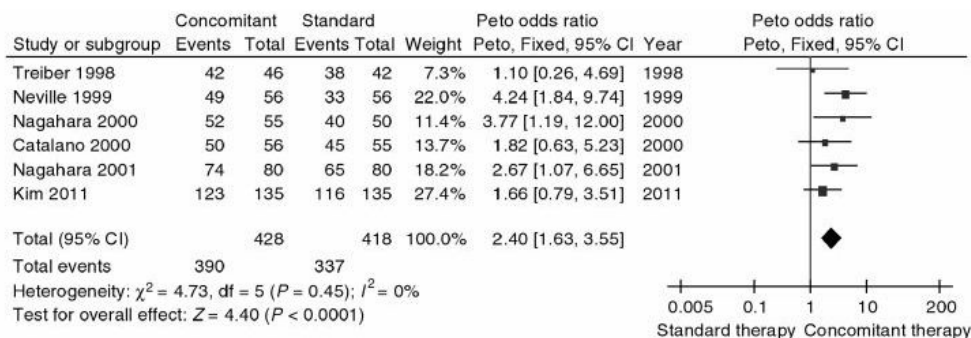


Рис. 4. Сравнение эффективности стандартной тройной и сочетанной терапии [17].

Табл. 3

Сравнение результатов сочетанной и последовательной терапии [19].

	сочетанная терапия	последовательная терапия	p
Уровень эрадикации			
Анализ intention-to-treat	107/115 (93%)	108/117 (92.3%)	0.83
Анализ per-protocol	107/115(93%)	108/116 (93.1%)	0.99
Комплаенс	113/115 (98.2%)	112/117 (95.7%)	0.26
Побочные эффекты	31/115 (26.9%)	36/117 (30.7%)	0.40
Сочетанная резистентность к двум антибиотикам (n = 167)	n = 83	n = 84	
присутствовала	75.0% (3/4)	33.3% (1/3)	<0.0001
отсутствовала	92.4% (73/79)	95.1% (77/81)	

% (Испания, Турция, центральные регионы Италии, Аляска, Китай, Япония, Камерун), так как уровни эрадикации в этом случае часто составляют менее 85 % при анализе per-protocol и менее 80 % при анализе intention-to-treat [1,2,5-10].

В связи с этим настоятельно рекомендуется определение резистентности к кларитромицину *H. pylori* уже до проведения эрадикационной терапии первой линии [1].

Получены данные подтверждающие достоверное повышение уровня эрадикации *H. pylori* при увеличении продолжительности стандартной тройной терапии с 7 до 10-14 дней [1, 2].

При высоких уровнях резистентности *H. pylori* к кларитромицину доказана эффективность 10-дневной последовательной терапии, с достижением эрадикации в 90-94 % случаев [2, 12-15]. Данный режим включает в себя назначение в первые пять дней двойной терапии с ИПП (стандартная доза, 2 раза в день) и амоксициллином (1 г, 2 раза в день) с применением в последующие 5 дней тройной терапии ИПП (стандартная доза, 2 раза в день), кларитромицином (500 мг, 2 раза в день) и метронидазолом (500 мг, 2 раза в день). В двух систематических обзорах в 2008 и 2009 годах, идентифицировавших 23 исследования, с включением в общей сложности 6018 пациентов, было установлено, что уровень эрадикации при последовательной терапии был на

более чем 12 % выше в сравнении со стандартной тройной терапией (табл. 2.) [13, 14].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании уровни эрадикации последовательной терапии и стандартной тройной терапии для кларитромицин-резистентных штаммов достоверно различались, составив при анализе per-protocol 89 % и 29 %, соответственно. Это позволило сделать вывод о способности данного режима преодолевать резистентность *H. pylori* к кларитромицину (рис. 1.) [12, 14].

Тем не менее, нужно отметить, что большинство исследований, включённых в мета-анализы, выполнены в Италии, поэтому сохраняется потребность в дальнейшей оценке эффективности данной терапии в других странах [16].

Сочетанная терапия – ещё один режим, показавший хорошие результаты эрадикации *H. pylori*, в том числе при наличии резистентности к кларитромицину (рис. 2, 3) [17].

Он представляет собой четырёхкомпонентную схему, содержащую ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день), амоксициллин (1 гр. 2 раза в день) и метронидазол (500 мг 2 раза в день), с одновременным назначением всех входящих в неё препаратов на протяжении курса терапии.

При использовании данной терапии достигаются

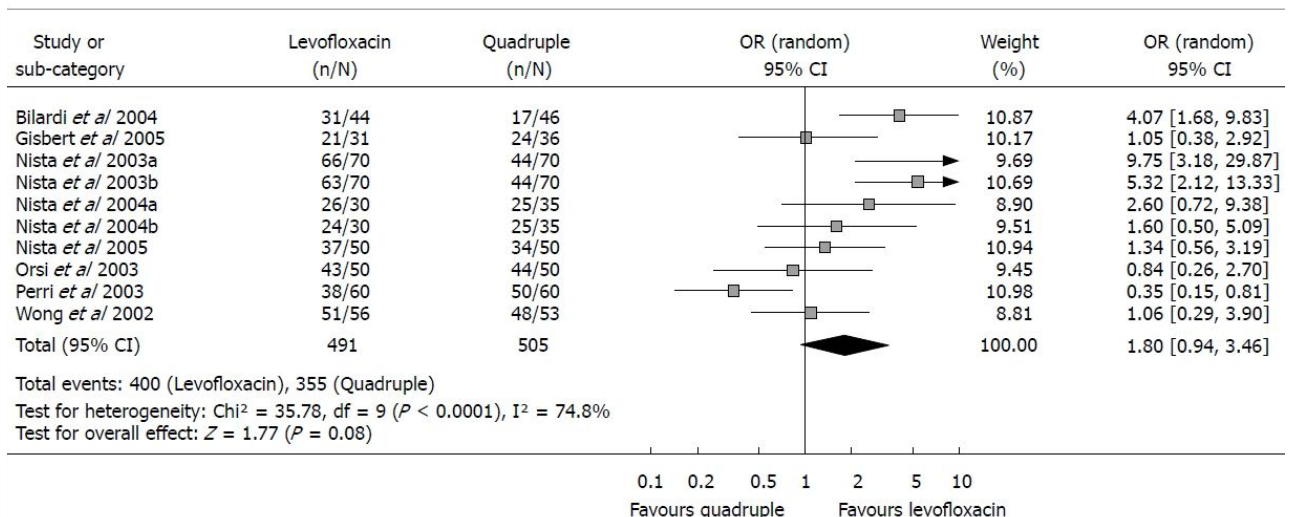


Рис. 5. Мета-анализ эффективности эрадикации *H. pylori* тройной терапией на основе левофлоксацина по сравнению с квадротерапией на основе висмута

Табл. 4

Неинвазивные методики диагностики мутаций в геноме *H. pylori* ассоциированных с резистентностью к кларитромицину [5].

Исследование	Число пациентов	Метод	Чувствительность	Специфичность
Vecsei и соавт.	143	Real-time ПЦР	83.8 %	98.4 %
Lottspeich и соавт.	100	Real-time ПЦР	63.0 %	100.0 %
Schabereiter-Gurtner и соавт.	92	Real-time ПЦР	98.0 %	98.0 %
Noguchi и соавт.	146	ПЦР	93.5 %	90.9 %

Табл. 5

Рекомендуемые режимы терапии *H. pylori*

Терапия	Режим
Терапия первой линии	
Стандартная тройная терапия	ИПП (стандартная доза 2 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день) и амоксициллин (1 гр. 2 раза в день) в течение 10-14 дней
Последовательная терапия	5 дней: двойная терапия с ИПП (стандартная доза 2 раза в день) и амоксициллином (1 гр. 2 раза в день), в последующие 5-дневной тройная терапия с ИПП (стандартная доза 2 раза в день), кларитромицином (500 мг 2 раза в день) и метронидазолом (500 мг 2 раза в день)
Сочетанная терапия	ИПП (стандартная доза 2 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день), амоксициллин (1 гр. 2 раза в день) и метронидазол (500 мг 2 раза в день) 7-10 дней
Гибридная терапия	7 дней: двойная терапия с ИПП (стандартная доза 2 раза в день) и амоксициллином (1 гр. 2 раза в день), с последующим назначением в течение 7-ми дней квадротерапии с ИПП (стандартная доза 2 раза в день), амоксициллином (1 гр. 2 раза в день), кларитромицином (500 мг 2 раза в день) и метронидазолом (500 мг 2 раза в день)
Квадротерапия на основе висмута	ИПП (стандартная доза 2 раза в день), препараты висмута (120 мг 4 раза в день) тетрациклин (500 мг 4 раза в день) и метронидазол (250 мг 4 раза в день) в течение 10-14 дней
Стандартная тройная терапия в комбинации с висмута трикалия дицитратом	ИПП (стандартная доза 2 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день), амоксициллин (1 гр. 2 раза в день) и висмут трикалия дицитрат (220 мг 2 раза в день) в течение 14 дней
Терапия второй линии	
Квадротерапия на основе висмута	ИПП (стандартная доза 2 раза в день), препараты висмута (120 мг 4 раза в день), тетрациклин (500 мг 4 раза в день) и метронидазол (500 мг 3 раза в день) в течение 10-14 дней
Тройная терапия с левофлоксацином	ИПП (стандартная доза 2 раза в день), левофлоксацин (500 мг 4 раза в день) и амоксициллин (1 гр. 2 раза в день) в течение 10 дней
Терапия третьей линии	
Терапия на основе оценки резистентности	квадротерапия с ИПП (стандартная доза 2 раза в день), препараты висмута (120 мг 4 раза в день) и двумя антибиотиками, к которым чувствительны штаммы <i>H. pylori</i> , в течение 10 дней
Квадротерапия с левофлоксацином	ИПП (стандартная доза 2 раза в день), препараты висмута (120 мг 4 раза в день), левофлоксацин (500 мг в дн.) и амоксициллин (500 мг 4 раза в день) в течение 10 дней
Тройная терапия с рифабутином	ИПП (стандартная доза 2 раза в день), рифабутин (150 мг 2 раза в день) и амоксициллин (1 гр. 2 раза в день) в течение 14 дней
Квадротерапия с фуразолидоном	ИПП (стандартная доза 2 раза в день), препараты висмута (240 мг 2 раза в день), фуразолидон (200 мг 2 раза в день) и тетрациклин (1 гр. 2 раза в день)
Терапия с высокими дозами ИПП	ИПП (омепразол 40 мг или лансопразол 30 мг) плюс амоксициллин (500 мг) по 4 раза в день с приблизительно 6-ти часовым интервалом в течение 14 дней

более высокие уровни эрадикации *H. pylori* в сравнении со стандартной тройной терапией, к тому же она имеет более простую схему приёма препаратов в сравнении с последовательной терапией (рис 4.) [17, 18].

Сравнение эффективности 10-дневной последовательной и 10-дневной сочетанной терапий при анализе per-protocol показало эквивалентность достигнутых уровней эрадикации (93.1 % и 93.0 % соответственно, $p = 0.99$) и частоты развития побочных эффектов (30.7 % и 26.9 % соответственно, $p = 0.40$) (табл. 3.) [19].

Важно отметить, что при использовании сочетанной терапии отмечена её высокая эффективность

при штаммах *H. pylori*, имеющих двойную резистентность к кларитромицину и метронидазолу, достоверно превышающая аналогичный показатель при использовании последовательной терапии [10].

Доказана эффективность гибридной (двойной сочетанной) терапии, с применением ИПП (стандартная доза, 2 раза в день) и амоксициллина (1 г, 2 раза в день) в течение 7 дней, с назначением в последующие 7 дней квадротерапии с ИПП (стандартная доза, 2 раза в день), амоксициллином (1 г, 2 раза в день), кларитромицином (500 мг, 2 раза в день) и метронидазолом (500 мг, 2 раза в день). У 117 *H. pylori* - инфицированных пациентов эта терапия обеспечила высокие уровни эрадикации, достигшие, соглас-

но анализам per-protocol и intention-to-treat, 99,1 % и 97,4 % соответственно. Возможно, одним из факторов позволяющим добиться высокого уровня эрадикации в данном режиме, является увеличение продолжительности терапии амоксициллином до 14 дней позволяющее преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу, особенно при двойной резистентности. Однако, для всесторонней оценки эффективности этой режима необходимы дальнейшие исследования в популяциях с различными уровнями резистентности к кларитромицину и метронидазолу [20].

Квадротерапия на основе висмута является альтернативной схемой терапии первой линии при эрадикации *H. pylori*, рекомендуемой Маастрихтским консенсусом IV [2], Вторым Азиатско-Тихоокеанским Консенсусом [21], рекомендациями по терапии инфекции *Helicobacter pylori* в Японии [3,22]. В двух исследованиях, с популяциями более 100 пациентов в каждом, при её использовании на протяжении 10 дней уровни эрадикации составили более 90 % [23,24]. Сравнение эффективности 10-дневной квадротерапии на основе висмута и 7-дневной стандартной тройной терапии, показало достоверно более высокий уровень эрадикации при использовании первого режима (93 % против 70 % при анализе per-protocol) [25]. Недавно проведённое в Китае рандомизированное исследование сравнившее эффективность равнозначных по продолжительности, 7-ми дневных режимов квадротерапии на основе висмута и стандартной тройной терапии так же выявило достоверно более высокие уровни эрадикации при квадротерапии (анализ intention-to-treat 82.09% против 66.67%, анализ per-protocol 88.71% против 73.02%, $p < 0.05$) [26]. Но все же в настоящее время недостаточно клинических данных для определения оптимальной продолжительности квадротерапии на основе висмута, а в клинической практике, как правило, используются 10-14 дневные курсы терапии [27].

Перспективно использование и новой модифицированной четырнадцатидневной схемы, состоящей из комбинации стандартной тройной терапии (ИПП, кларитромицин и амоксициллин) с висмута трикалия дицитратом. Использование такого режима позволяет достигнуть эрадикации в 93.7 % (анализ intention-to-treat) - 97.4 % (анализ per-protocol) случаев, а при наличии резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori* - лечение оказывается успешным у 84,6 % пациентов [2, 28].

В результате многочисленных клинических исследований доказана высокая эффективность тройной терапии первой линии на основе фторхинолонов, с уровнями эрадикации, при использовании левофлоксацина, 72 % - 96 % . Так же доказана её эффективность в популяциях с высокой распространённостью резистентности к кларитромицину, при низкой резистентности к фторхинолонам [29]. Но тройную терапию на основе фторхинолонов в настоящее время не рекомендуют использовать как

терапию первой линии из-за роста распространённости фторхинолон-резистентных штаммов после неудачи эрадикации *H. pylori* , что делает невозможным использовать в дальнейшем эти препараты во второй линии антихеликобактерной терапии. Кроме того, активное использование фторхинолонов ведёт к росту резистентности микроорганизмов вызывающих патологию дыхательного и мочеполового трактов [30].

Сохраняется рекомендация использования квадротерапии на основе висмута (ИПП в стандартной дозе два раза в день, препараты висмута 120 мг 4 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день и метронидазол 500 мг 3 раза в день), как терапии второй линии [1, 2]. При использовании этого режима неудача эрадикации *H. pylori* наблюдается у 5-63 % пациентов, а средний уровень эрадикации составляет 76 % [30-32]. Важными факторами, оказывающими влияние на эффективность этой терапии, являются распространённость метронидазол-резистентных штаммов, дозы препаратов и длительность лечения. Исследование, проведенное в Корее, показало, что двухнедельный курс квадротерапии на основе висмута был более эффективным, чем однедельный (уровень эрадикации 82,6 % против 64,3 % при анализе intention-to-treat и 93,6% против 77,2 % при анализе per-protocol, $p = 0,01$) [33].

Тройная терапия на основе фторхинолонов, включающая левофлоксацин (500 мг в день), амоксициллин (1 гр. 2 раза в день) и ИПП (стандартная доза 2 раза в день) является эффективной стратегией терапии второй линии. Мета-анализ Saad et al. показал, что 10-дневный режим тройной терапии на основе левофлоксацина превосходил 7-дневную квадротерапию на основе висмута [34]. Другой мета-анализ Gisbert et al. также продемонстрировал более высокие уровни эрадикации *H. pylori* при тройных режимах на основе левофлоксацина в сравнении с квадротерапией (уровень эрадикации 81 % против 73 %, $p < 0.01$, рис. 5) [35].

Регистрируется меньшая частота развития побочных эффектов при использовании схем на основе левофлоксацина, чем квадротерапии (19 % против 44 %). Однако имеются данные о том, что тройные схемы терапии на основе левофлоксацина могут оказаться менее эффективными в азиатской популяции. Два случай-контролируемых исследования терапии второй линии из Тайваня и Гонконга показали, что тройная терапия на основе левофлоксацина была сопоставима по эффективности с квадротерапией на основе висмута [36,37].

В настоящее время продолжает активно исследоваться эффективность различных режимов эмпирической терапии третьей линии. При их использовании рекомендуется определять антибактериальную чувствительность *H. pylori* для подбора антибиотиков, которые будут использоваться в режимах третьей линии [1, 8]. Cammarota et al. проанализировал штаммы *H. pylori* у 94 пациентов с двумя неудачами эрадикации. У 94 больных (в 100 % случаев)

штаммы *H. pylori* были резистентны к метронидазолу, у 89 (в 95 % случаев) к кларитромицину, у 29 (в 31 % случаев) к левофлоксацину и у пяти (в 5 % случаев) к тетрациклину, резистентность к амоксициллину не определялась ни у одного из пациентов. При проведении терапии третьей линии на основании полученных данных эрадикация *H. pylori* была достигнута у 90 % пациентов. [38].

Но чувствительность культурального метода может составлять менее 60 %, к тому же эффективность антибактериального препарата *in vitro* не обязательно приводит к эрадикации *in vivo* и наоборот, а проведение данного исследования сопряжено с множеством проблем ограничивающих его широкое использование в клинической практике. Поэтому требуется дальнейшая разработка и внедрения в клиническую практику методов диагностики резистентности к антибиотикам *H. pylori* имеющих как высокую чувствительность и специфичность, так и простую методику проведения исследования (табл. 4) [5, 39].

В связи со сложностью оценки резистентности *H. pylori* к антибиотикам были предложены эмпирические режимы эрадикационной терапии третьей линии или терапии «спасения» (табл. 5.).

У пациентов с несколькими неудачами эрадикации *H. pylori*, с использованием стандартной тройной терапии и квадротерапии на основе висмута, применение 10-дневной квадротерапии, включающей рабепразол (20 мг 2 раза в день), субцитрат висмута (120 мг 4 раза в день), амоксициллин (500 мг 4 раза в день) и левофлоксацин (500 мг в дн.) позволяет достигнуть эрадикации *H. pylori* в 84 % случаев [40, 41].

Для эрадикации *H. pylori* в комбинации с ИПП и амоксициллином в течение 10-14 дней так же может применяться рифабутин. Использование рифабутина (150 мг 2 раза в день), амоксициллина (1 г 2 раза в день) и омепразола (20 мг 2 раза в день) в течение 14 дней в качестве терапии третьей линии позволяет достигнуть эрадикации *H. pylori* в 79 % случаев [42-44]. Однако при проведении данной терапии возможно развитие тяжёлых побочных эффектов (миелотоксичность, поражения глаз), кроме того, частое использование рифабутина может вести к росту числа резистентных штаммов не только *H. pylori*, но и микобактерий туберкулёза [45, 46].

Терапия на основе фуразолидона – ещё один возможный вариант эрадикационной терапии третьей линии. Квадро-режим с ланзопразолом (30 мг 2 раза в день), висмутом (240 мг 2 раза в день), фуразолидоном (200 мг 2 раза в день) и тетрациклином (1 г 2 раза в день) в течение 7 дней имеет высокую эффективность с уровнем эрадикации достигающим 90 % [47, 48].

Miehlke et al. показал эффективность двойной терапии с использованием высоких доз ИПП (омепразол 40 мг 4 раза в день) в комбинации с амоксициллином (750 мг 4 раза в день), при наличии штаммов *H. pylori*, имеющих двойную резистентность к

метронидазолу и кларитромицину у пациентов с минимум одной неудачей эрадикации *H. pylori*. Терапия проводилась в течение 14 дней и её результаты были сопоставимы с результатами, полученными при проведении квадротерапии на основе висмута, у аналогичной группы пациентов (анализ per-protocol: 83.8 % и 92.1 %, соответственно, $p = 0.71$; анализ intention-to-treat: 75.6 % и 81.4 %, соответственно, $p = 0.60$) [49].

Таким образом, стандартную тройную эрадикационную терапию, включающую ИПП, кларитромицин и амоксициллин/метронидазол, актуально рассматривать как основную схему эрадикации *H. pylori*. В нашей стране данные о антибиотикорезистентности *H. pylori* к макролидам недостаточно для обоснования отказа от стандартной тройной терапии с кларитромицином. Однако следует ориентироваться на большую продолжительность курса стандартной тройной терапии (10-14 дней) и активно работать с больными по повышению их приверженности лечению.

Использование альтернативных схем эрадикационной терапии позволяет сохранять кларитромицин в качестве основного компонента эрадикационной терапии первой линии, несмотря на рост резистентности *H. pylori* к данному антибиотику.

В тоже время становится актуальным внедрение в клиническую практику методов диагностики маркеров резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам для оптимального выбора не только терапии спасения, но и эрадикационной терапии первой линии.

Требуются дополнительные исследования возможности использования новых режимов эрадикации *H. pylori* (последовательной, гибридной, сочетанной терапий) у пациентов с неудачей эрадикационной терапии первой линии в преодолении антибиотикорезистентности.

Литература

1. Michael Selgrad, Jan Bornschein, Peter Malfertheiner. Guidelines for Treatment of *Helicobacter pylori* in the East and West // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(8):581-588.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. и соавт., Что мы знаем о хроническом гастрите // *Фарматека.* 2011; 10: 10-17.
3. Seiji Shiota, Kazunari Murakami, Toshio Fujioka et al. Population-based strategies for *Helicobacter pylori*-associated disease management: a Japanese perspective // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 4(2): 149-156.
4. Yuan Wenzhen, Li Yumin, Yang Kebu et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials // *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45(6): 665-676.
5. Rimbara E., Fischbach L.A., Graham D.Y. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8:79-88.
6. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.* 2010; 59:1143-1153.
7. Gisbert J.P., Pajares R., Pajares J.M. Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a meta-analytical perspective // *Helicobacter.* 2007; 12(Suppl 2):50-58.
8. Seng-Kee C., Feng-Woei T., Ping-I H. et al., A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy // *World J Gastroenterol.* 2011 September 21; 17(35): 3971-3975.
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и соавт., *Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии* // *Фарматека.* 2011; 2:10-17.
10. Mégraud F. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and

advances in testing // *Gut*.2004; 53:1374–1384.

11. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review // *J Gastrointest Liver Dis*.2010; 19:409–414.
12. Vaira D., Zullo A., Vakil N. et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial // *Ann Intern Med*. 2007; 146:556–563.
13. Nadim S., Jafri, Carlton A., Hornung, Colin W., Howden. Meta-analysis: Sequential Therapy Appears Superior to Standard Therapy for Helicobacter pylori Infection in Patients Naive to Treatment // *Annals of Internal Medicine*. 2008; 148 (12): 923-931.
14. Gatta L., Vakil N., Leandro G. et al. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children // *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:3069–3379.
15. Hsu P.I., Wu D.C., Wu J.Y. et al. Is there a benefit to extending the duration of Helicobacter pylori sequential therapy to 14 days? // *Helicobacter*. 2011; 16:146–152.
16. Choi W.H., Park D.I., Oh S.J. et al. Effectiveness of 10 day-sequential therapy for Helicobacter pylori eradication in Korea // *Korean J Gastroenterol*. 2008; 51:280–284.
17. Gisbert J. P., Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 34 (6): 604–617.
18. Essa A.S., Kramer J.R., Graham D.Y. et al. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* // 2009; 14:109–118.
19. Wu D.C., Hsu P.I., Wu J.Y. et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H. pylori infection // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:36–41.
20. Hsu P.I., Wu D.C., Wu J.Y. et al. Modified sequential Helicobacter pylori therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days // *Helicobacter*. 2011; 16:139–145.
21. Fock K.M., Katelaris P., Sugano K. et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection // *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24:1587–1600.
22. Masabiro Asaka, Mototsugu Kato, Shinichi Takahashi et al. Guidelines for the Management of Helicobacter pylori Infection in Japan: 2009 Revised Edition // *Helicobacter*. 2010; 15(1): 1–20.
23. O'Morain C., Borody T., Farley A., De Boer W.A et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of Helicobacter pylori: an international multicentre study // *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17:415–420.
24. Laine L., Hunt R., El-Zimaity H. et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial // *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:562–567.
25. Malfertheiner P., Bazgoli F., Mégraud F. 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 // *Lancet*. 2011; 377:905–913.
26. Xu M.H., Zhang G.Y., Li C.J. Efficacy of bismuth-based quadruple therapy as first-line treatment for Helicobacter pylori infection // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011; 40(3):327–331.
27. Chung J.W., Lee J.H., Jung H.Y. Second-line Helicobacter pylori eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy // *Helicobacter*. 2011; 16(4):289–294.
28. 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.
29. Berning M., Krasz S., Mielke S. Should quinolones come first in Helicobacter pylori therapy? // *Therap Adv Gastroenterol*. 2011; 4:103–114.
30. Wu D.C., Hsu P.I., Tseng H.H. et al. Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies // *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:180–185.
31. Gisbert J.P. “Rescue” regimens after Helicobacter pylori treatment failure // *World J Gastroenterol*.2008; 14:5385–5402.
32. Anthony O'Connor, Javier P. G., Deirdre McNamara et al. Treatment of Helicobacter pylori Infection 2011 // *Helicobacter*. 2011; 16(1): 53–58.
33. Lee B.H., Kim N., Hwang T.J. et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for Helicobacter pylori infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea // *Helicobacter*.2010;15:38–45.
34. Saad R.J., Schoenfeld P., Kim H.M. et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent Helicobacter pylori infection: a meta-analysis // *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:488–496.
35. Gisbert J.P., Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure // *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:35–44.
36. Kuo C.H., Hu H.M., Kuo F.C. et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for Helicobacter pylori infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial // *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63:1017–1024.
37. Wong W.M., Gu Q., Chu K.M. et al. Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant Helicobacter pylori infection // *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23: 421–427.
38. Cammarota G., Martino A., Pirozzi G. et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for Helicobacter pylori infection // *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19: 789–795.
39. Savarino V., Zentilin P., Pivari M. et al. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against Helicobacter pylori // *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14: 893–900.
40. Hsu P.I., Wu D.C., Chen A. et al. Quadruple rescue therapy for Helicobacter pylori infection after two treatment failures // *Eur J Clin Invest*.2008;38: 404–409.
41. Toshibiro Nishizawa, Hidekazu Suzuki, and Toshifumi Hibi. Quinolone-Based Third-Line Therapy for Helicobacter pylori Eradication // *J Clin Biochem Nutr*. 2009; 44(2): 119–124.
42. Gisbert J.P., Calvet X., Bujanda L. et al. ‘Rescue’ therapy with rifabutin after multiple Helicobacter pylori treatment failures // *Helicobacter*. 2003; 8:90–94.
43. Javier P. Gisbert. How effective are rescue H. pylori eradication therapies in patients with dyspepsia? // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2005; 2:180–181.
44. Qasim A., Sebastian S., Thornton O. et al. Rifabutin- and furazolidone-based Helicobacter pylori eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(1):91–96.
45. Apseloff G. Severe neutropenia among healthy volunteers given rifabutin in clinical trials // *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 74:591–592; discussion 591–592.
46. Suzuki S., Suzuki H., Nishizawa T. et al. Past rifampicin dosing determines rifabutin resistance of Helicobacter pylori // *Digestion*. 2009; 79(1):14.
47. Treiber G., Ammon S., Malfertheiner P. et al. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori after previous treatment failures // *Helicobacter*. 2002; 7:225–231.
48. Jaime N. E., Fernando M. S., Tomás N. R., A furazolidone-based quadruple therapy for Helicobacter pylori retreatment in patients with peptic ulcer disease // *Clinics*. 2005; 60(6):485–488.
49. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta-Analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 28(7):868–877.

Ерадикаційна терапія: від Maastricht III до Maastricht IV.

І.Л. Клярницька, В.В. Кривий, Ю.О. Мошко

З зростанням поширеності резистентності H. pylori до антибактеріальних препаратів рівень ерадикації при використанні стандартної потрійної терапії знизився до критичного рівня (80% і менше) у більшості країн світу, що вимагає розробку альтернативних стратегій та оцінку їх ефективності. Запропоновані

нові схеми ерадикаційної терапії першої лінії включають послідовну, сочетану квадротерапію, гібридну терапію і квадротерапію з вісмутом.

Eradication therapy: from Maastricht III to Maastricht IV.

I.L. Klyaritskaya, V.V. Kryvy, Yu.A. Moshko

With the rising prevalence of antimicrobial resistance of *H.pylori*, the treatment success of standard triple therapy has recently declined to unacceptable levels (80% or less) in most countries. Several treatment regimens have emerged to cure *H.pylori* infection. Novel first-line eradication therapies include sequential therapy, concomitant quadruple therapy, hybrid therapy and bismuth-containing quadruple therapy.