

Всеобщие Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации

Helicobacter pylori

В развивающихся странах

Август 2010



Авторы обзора

R.H. Hunt, Председатель (Канада)

S.D. Xiao (Китай)

F. Megraud (Франция)

R. Leon-Barua (Перу)

F. Bazzoli (Италия)

S. van der Merwe (Южная Африка)

L.G. Vaz Coelho (Бразилия)

M. Fock (Сингапур)

S. Fedail (Судан)

H. Cohen (Уругвай)

P. Malfertheiner (Германия)

N. Vakil (США)

S. Hamid (Пакистан)

K.L. Goh (Малайзия)

B.C.Y. Wong (Гонконг)

J. Krabshuis (Франция)

A. Le Mair (Нидерланды)

1. Содержание

1 Вступление 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ — ГЛОБАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ Error! Bookmark not defined.

2 Диагноз хеликобактерной инфекции 5

3 Ведение пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori* 9

ВЫБОР ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ 10

СОГЛАСИЕ НА ЛЕЧЕНИЕ 10

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ Error! Bookmark not defined.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ Error! Bookmark not defined.

«СПАСАТЕЛЬНАЯ» ТЕРАПИЯ Error! Bookmark not defined.

4 Каскады 13

КАСКАД ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НР—ВАРИАНТЫ ДЛЯ РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАН 13

ДЕСЯТЬ ЗАМЕЧАНИЙ ПО ВЕДЕНИЮ НР ИНФЕКЦИИ Error! Bookmark not defined.

ЗОЛОТЫЕ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ Error! Bookmark not defined.

ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ В РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ Error! Bookmark not defined.

НИЗКОЗАТРАТНЫЕ ВАРИАНТЫ ДЛЯ СТРАН С НЕБОЛЬШИМ БЮДЖЕТОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Error! Bookmark not defined.

1.1 Список таблиц

Таблица 1 Распространенность инфицирования *Helicobacter pylori* в мире 4

Таблица 2 Тесты для выявления инфекции *Helicobacter pylori* 5

Таблица 3 Сравнение диагностических тестов выявления инфекции *Helicobacter pylori* 6

Таблица 4 Показания для лечения пациентов, инфицированных Нр 9

Таблица 5 Факторы, влияющие на выбор метода лечения 10

Таблица 6 Резистентность к антибиотикам *Helicobacter pylori* 11

Таблица 7 «Спасательная» терапия 12

Таблица 8 Ресурсы и варианты диагностики 13

Таблица 9 Золотые стандарты лечения 15

Таблица 10 Варианты терапии в развивающихся странах 16

Таблица 11 Альтернативные варианты эрадикации *Helicobacter pylori* низкой стоимости 17

2. 1 Вступление

Helicobacter pylori (Hр) выявляется у половины населения Земли. Распространенность инфекции очень вариабельна по отношению к географическому положению, этнической принадлежности, возрасту и социоэкономическим факторам — она высока в развивающихся странах и ниже в развитых. В целом, тем не менее, в последние годы во многих регионах наблюдается тенденция к снижению инфицированности Hр.

Прямое эпидемиологическое сравнение частоты развития пептической язвенной болезни (ПЯБ) между развивающимися и развитыми странами является комплексным, поскольку ПЯБ может протекать асимптоматично, а доступность и достоверность тестов также широко варьируют.

В развивающихся странах инфекция Hр является объектом внимания органов здравоохранения. Высокая распространенность инфекции означает, что может потребоваться их вмешательство. Вероятно, единственной стратегией, которая может решительно повлиять на распространенность и частоту Hр инфекции во всем мире, является терапевтическая вакцинация. Кратковременный подход, тем не менее, учитывая уровень финансовых ресурсов – это стратегия «тестировать – и - лечить» для тех пациентов, которые находятся в группе риска развития пептической язвенной болезни или рака желудка, а также для тех лиц, которые страдают проблематичной диспепсией.

Внимание!

От проф. Barry Marshall, Нобелевского лауреата, Лаборатория изучения Helicobacter, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия

К счастью, не все методы терапевтического ведения инфекции *H. pylori* дороги, и логический анализ характеристик заболевания в каждой стране может обеспечить оптимальный план лечения. В первую очередь необходимо отметить, что не все пациенты с инфекцией *H. pylori* могут получить лечение, поскольку ресурсы ограничены. Тем не менее, эрадикация вездесущего «язвенного микроба» - это первый шаг освобождения пациентов с хронической диспепсией и/или язвенной болезнью от постоянного дорогостоящего использования лекарственных препаратов. Неинвазивные стратегии «тестировать – и – лечить» должны сочетаться с клиническими факторами и оцениваться в плане возможного риска развития рака у каждого пациента.

Данная статья предлагает практичный и полезный баланс. Как только в Вашем регионе будет накоплен должный опыт, я уверен, что Вы сможете даже усовершенствовать стратегии, которые изложены в настоящих рекомендациях.

2.1 Эпидемиология – глобальные аспекты

Если рассуждать глобально, различные штаммы *H. pylori*, вероятно, связаны с различиями в вирулентности, и возникающим из-за этого взаимодействием с факторами хозяина и факторами внешней среды, приводящему к последующей разнице в течении заболевания. Возраст, этническая принадлежность, пол, географическое и социоэкономическое состояние – это факторы, влияющие на частоту и распространенность инфекции Hр.

Общая частота распространения выше в развивающихся странах и ниже в развитых, а также различается по различным регионам государств. Между более богатой городской популяцией и деревенской может также наблюдаться различие.

Принципиальной причиной этой разницы может быть социальноэкономическое различие между популяциями. Заражение *Hp* в основном происходит орально-оральным или фекально-оральным путями. Отсутствие соответствующей санитарной позиции, безопасной питьевой воды, базовых понятий о гигиене, а также ограниченная диета и большое скопление населения, могут играть роль в высокой распространенности инфекции.

- Глобальная частота *Hp* инфекции составляет более 50% населения Земли.
- Распространенность может значительно варьировать между различными странами, а также внутри этих стран.
- В целом, серопозитивность к *Hp* прогрессивно возрастает с возрастом, что отражает феномен когорты.
- В развивающихся странах инфицированность *Hp* значительно более выражена у лиц молодого возраста, чем в развитых странах.

Таблица 1 Общая распространенность инфекции *Helicobacter pylori* в мире

Страна	Возрастные группы	Частота	Страна	Возрастные группы	Частота
Африка			Бразилия	Взрослые	82%
Эфиопия	2–4	48%	Чили	3–9	36%
Эфиопия	6	80%	Чили	Взрослые	72%
Эфиопия	Взрослые	> 95%	Чили	Взрослые	70–90%
Нигерия	5–9	82%	Азия		
Нигерия	Взрослые	91%	Бангладеш	0–2	50–60%
Нигерия	Взрослые	70–90%	Бангладеш	0–4	58%
Центральная Америка			Бангладеш	8–9	82%
Гватемала	5–10	51%	Бангладеш	Взрослые	> 90%
Гватемала	Взрослые	65%	Гонконг	6–19	13.1%
Мексика	5–9	43%	Индия	0–4	22%
Мексика	Взрослые	70–90%	Индия	10–19	87%
Северная Америка			Индия	Взрослые	88%
Канада	5–18	7.1%	Индия, юг	30–79	80.0%
Канада	50–80	23.1%	Япония, 3 области	20–70+	55.4%
США и Канада	Взрослые	30%	Япония, запад	Взрослые	70.1%
Южная Америка			Сибирь	5	30%
Боливия	5	54%	Сибирь	15–20	63%
Бразилия	6–8	30%	Сибирь	Взрослые	85%
Бразилия	10–19	78%	Южная Корея	16	56.0%
			Южная Корея	≥ 16	40.6%

Страна	Возрастные группы	Частота	Страна	Возрастные группы	Частота
Шри Ланка	6–19	67%	Нидерланды	2–4	1.2%
Шри Ланка	Взрослые	72%	Сербия	7–18	36.4%
Тайвань	9–12	11.0%	Швеция	25–50	11%
Тайвань	13–15	12.3%	Швейцария	18–85	26.6%
Тайвань	≥ 25	45.1%	Швейцария	18–85	11.9%
	Взрослые	50–80%	Ближний Восток		
Океания			Египет	3	50%
Австралия	1–59	15.4%	Египет	Взрослые	90%
	Взрослые	20%	Ливия	1–9	50%
Европа			Ливия	10–19	84%
(Восточная)	Взрослые	70%	Ливия	Взрослые	94%
(Западная)	Взрослые	30–50%	Саудовская Аравия	5–9	40%
Албания	16–64	70.7%	Саудовская Аравия	Взрослые	80%
Болгария	1–17	61.7%	Турция	6–17	64%
Чехия	5–100	42.1%	Турция	Взрослые	80%
Эстония	25–50	69%			
Германия	50–74	48.8%			
Исландия	25–50	36%			

3. 2 Диагноз инфекции *Helicobacter pylori*

Диагностические тесты для определения инфекции *H. pylori* включают как эндоскопические, так и неэндоскопические методы. Используемые методики могут быть прямыми (исследование культуры, микроскопическое определение организма) или непрямые (использование уреазы, определение антигена в кале, или ответ антитела, как маркера заболевания).

Выбор теста зависит в большей степени от его доступности и стоимости, и включает различие между методами в возможности определения заболевания и использования результатов для подтверждения эрадикации. Другие важные факторы – это клиническая картина, популяционная частота инфицирования, предполагаемое заранее наличие инфекции, различия в тестовых результатах и факторы, влияющие на результат тестов, например, применение антисекреторных препаратов и антибиотиков.

Таблица 2 Тесты для выявления инфекции *Helicobacter pylori*

Эндоскопические тесты	Быстрый тест с уреазой (RUT)
	Гистология
	Культура *
	Флюоресценция гибридизации in situ (FISH)
	Молекулярный подход: полимеразная цепная реакция

(ПЦР)	
Неэндоскопические тесты	Тест на определение антигена в кале (SAT) [†] Серологический тест Полное серологическое исследование крови [‡] Дыхательный тест с мочевиной ¹³ C Дыхательный тест с мочевиной ¹⁴ C

* Культура может оказаться непрактичной в некоторых странах; выбор лечения часто основывается на знании о схемах резистентности.

[†] Несмотря на то, что тест доказал свою практическую ценность, исследование антигенов в кале может недооцениваться из-за его высокой стоимости в Пакистане и некоторых других странах и регионах.

[‡] В областях с высокой частотой инфицированности определение серологических границ нормы может стать проблематичным из-за различий между острой и хронической инфекциями.

Таблица 3 Сравнение диагностических тестов выявления инфекции *Helicobacter pylori*

Тест	Чувствительность	Специфичность	Уровень положительного прогноза	Комментарии
Быстрый уреазный тест	> 98%	99%	99%	<ul style="list-style-type: none"> Быстро и дешево Чувствительность после лечения снижается
Гистология	> 95%	> 95%		<ul style="list-style-type: none"> Определение улучшено с помощью использования специальных методов окраски— например, окраска с применением серебра по Warthin–Starry, или более дешевая окраска гематоксилин-эозином (H&E) или окраска по протоколу Giemsa

Культура				<ul style="list-style-type: none"> • Высоко специфичная; с низкой чувствительностью, при отсутствии адекватной возможности передачи данных • Требуется опыт экспертизы • Дорогая цена; часто не доступно
ПЦР				<ul style="list-style-type: none"> • Чувствительный и специфичный метод • Не стандартизирован • Считается экспериментальным
Серологическое исследование методом ELISA	85–92%	79–83%	64%	<ul style="list-style-type: none"> • Менее точен и не способен выявить активную инфекцию • Достоверная способность выявления инфекции (высокий уровень) в развивающихся странах • Не рекомендован после проведения лечения • Дешевый и легко доступный
Дыхательный тест с мочевиной ¹³ C/ ¹⁴ C	95%	96%	88%	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендован для диагностики <i>Hp</i> до лечения • Предпочтителен для подтверждения эрадикации • Не проводится в течении 2 недель после терапии ИПП или 4 недель после антибиотикотерапии

Анализ антигена в кале	95%	94%	84%	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность проведения различается • Используется редко, несмотря на специфичность и чувствительность до и после терапии • Должен применяться чаще, учитывая недорогую стоимость и неинвазивность
Серологический тест при взятии крови из пальца				<ul style="list-style-type: none"> • Очень неинформативен, и не может сравниваться с тестом ELISA

ELISA, ферментозависимый иммуноабсорбентный тест; ПЦР, полимеразная цепная реакция; ИПП, ингибиторы протонной помпы.

Серологическое тестирование менее точно по сравнению с дыхательным тестом и анализом на антигены в кале, особенно в областях с низким наличием *Hp*. Низкий позитивный предсказательный уровень данного исследования привел к тому, что в западных странах возникло подозрение в том, что, возможно, антибиотики после серологического тестирования вводились пациентам необоснованно. Тем не менее, такая традиционная точка зрения не универсальна для стран с высокой частотой *Hp*. В областях с низкой частотой выявления инфекции серология показывает не такие хорошие результаты, поэтому негативный тест имеет большее значение, чем позитивный. В областях с высокой частотой выявления инфекции позитивные результаты серологического тестирования можно рассматривать как верные.

Необходимо проведение точного процесса идентификации и исключения инфекции *Hp*.

- В развивающихся странах:
 - Использование стратегии «тестирование – и – лечение» у молодых пациентов с диареей должно уменьшаться.
 - Немедленное применение антисекреторных препаратов ингибиторы протонной помпы, ИПП) обычно считается терапией первой линии при частоте *Hp* < 20%.
 - Для пациентов 50 лет и старше необходимо проведение эндоскопического исследования для исключения злокачественных новообразований верхних отделов ЖКТ, а также для тестирования на наличие инфекции *Hp* при отсутствии признаков новообразования.
 - Тестирование на наличие *Hp* инфекции должно выполняться у молодых пациентов в странах с высоким риском развития рака желудка.

- В развивающихся странах, где имеется высокий риск развития рака желудка, рекомендуется эмпирический подход «тестирование – и – лечение», чем стартовая терапия ИПП.

Полезный совет

Необходимо удостовериться, что пациенты прошли дыхательный тест, антигенный тест в кале, или эндоскопию и не применяют терапию ИПП или антагонистами гистамин2-рецепторов (H₂RAs) и антибиотикотерапию минимум в течении 4 недель до проведения теста.

4. 3 Ведение пациентов с инфекцией of *Helicobacter pylori*

Целью эрадикации Нр является лечение пептической язвенной болезни и уменьшение риска развития рака желудка. В то время как частота рака желудка возрастает – в основном в развивающихся странах за счет увеличения продолжительности жизни – эрадикация Нр потенциально снижает риск его развития.

Стадия развития инфекции при которой исчезает риск развития рака желудка после эрадикации Нр точно не установлена. Может существовать «критическая точка», перед которой эрадикация будет успешной в предотвращении последующего развития рака желудка. Такой критической точкой могут послужить предшествующие повреждения слизистой оболочки желудка. При появлении таких повреждений слизистой эрадикация Нр уже может быть неэффективной в предотвращении развития рака. Поскольку большинство людей заражаются вскоре после рождения, такие повреждения слизистой оболочки могут произойти в самом начале жизни, поэтому необходима лучшая информированность во всем мире для оптимального своевременного вмешательства.

Таблица 4 Показания для лечения пациентов с Нр инфекцией

1	Язва 12-перстной кишки и/или желудка в настоящее время или в анамнезе, с осложнениями или без них
2	Резекция желудка в последствии по поводу рака
3	Слизисто-ассоциированная лимфоидная ткань (MALT) лимфома желудка
4	Атрофический гастрит
5	Диспепсия
6	Пациенты по прямой линии, связанные с раком желудка
7	Желания пациента

Эффективность проведения эрадикации Нр подтверждается многочисленными консенсусными группами во всем мире и в целом безопасно и хорошо переносимо. Стандартный метод лечения основан на применении нескольких препаратов.

- Вакцина в настоящий момент не существует, и поскольку точный источник Нр инфекции не выявлен, трудно создать рекомендации по способам избежать инфекции.

- В целом, тем не менее, всегда рекомендуется соблюдать правила личной гигиены, тщательно мыть руки, употреблять правильно приготовленную пищу и пить воду из безопасных и чистых источников.
- Педиатрические пациенты, которым требуется расширенная диагностика по поводу абдоминальных симптомов, должны отправляться на консультацию специалиста.
- Эрадикация *Hp* не приводит к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

4.1 Выбор метода лечения

При выборе конкретного метода лечения необходимо учитывать следующие факторы, которые могут варьировать в различных регионах, странах и континентах. Ведение пациентов с инфекцией *Hp* в зонах с высокой частотой заражения должно быть таким же, как и в областях с низкой частотой зараженности.

Таблица 5 Факторы, влияющие на выбор метода лечения

<ul style="list-style-type: none"> • Высокая частота <i>Hp</i> инфекции • Высокая частота развития рака желудка • Антибиотикорезистентность • Стоимость и доступный бюджет для лечения • Доступность висмута • Доступность эндоскопии, тестов на выявление <i>Hp</i> • Этничность • Переносимость лекарственных препаратов и аллергия на них • Ранее проведенное лечение, результат • Эффективность локальной терапии • Легкая реакция на лечение • Побочные эффекты • Рекомендованные дозы, длительность лечения
--

4.2 • Согласие на лечение

Требуется согласие пациента на прием трех или четырех различных препаратов, принимаемых в комбинации, от двух до четырех раз в день в течении 14 дней с возможностью возникновения побочных эффектов, например, слабости, тошноты или диареи.

Полезный совет

Пациент обязательно должен знать, что успешная эрадикация зависит от полного согласия с методом лечения. Необходимо проводить определенное время, объясняя пациенту о процедурах, возможных при появлении осложнений лекарственной терапии, например, прием четырех препаратов, и описания побочных эффектов, что может усилить согласие на лечение и его конечный итог.

4.3 Терапия первой линии

- *Режим тройной терапии.* ИПП + два антибиотика: амоксициллин и кларитромицин, или метронидазол и кларитромицин.
 - Принят и используется во всем мире.
 - Стандартная терапия, основанная на применении ИПП, не имеет эффекта у 30% пациентов. Уровень эрадикации упал до 70–85% за последние несколько лет, частично из-за повышения резистентности к кларитромицину.
 - Увеличение длительности терапии может повысить уровень эрадикации, но эти данные противоречивы; в проведенных исследованиях предлагается увеличение времени лечения до 14 дней, вместо 7 дней.
 - Учет стоимости и согласия на лечения все еще остается в пользу 7-дневной терапии.
 - Некоторые группы предлагают проведение лечения в течение 10 дней.
- *Режим терапии четырьмя препаратами.* ИПП + висмут + два антибиотика: амоксициллин + кларитромицин, или метронидазол + тетрациклин.
 - Может быть дешевле, чем тройная терапия.
 - Более сложный метод приема препаратов, по сравнению с тройной терапией.
 - Уровень эрадикации равен с тройной терапией, или превосходит ее.

4.4 Резистентность к антибиотикам

Резистентность к антибиотикам – это ключевой фактор при неэффективности эрадикации и рецидивировании *Нр* инфекции. Уровень резистентности к антибиотикам возрастает во всем мире. Географически она варьирует и более высока в развивающихся странах.

Таблица 6 Резистентность к антибиотикам *Helicobacter pylori*

Страна (год)	К-во. обследованных	Амоксициллин	Метронидазол	Кларитромицин	Хинолоны	Фуразолидон	Тетрациклин
Африка							
Сенегал (2009)	40	0%	90%		0%		
Нигерия (1999)	50	0%	55%	13%	13%		
Азия							
Индия (2003)	259	33%	78%	45%	3%		4%
Индия(2005)	67	0%	85%	0%		0%	7%
Юго-Восточная Азия (2006)	72	19%	100%	28%	7%		
Тайвань (2009)	227	0%	27%	11%	9%		
Китай (2007)	340	3%	76%	28%			

Страна (год)	К-во. обследованных	Амоксициллин	Метронидазол	Кларитромицин	Хинолоны	Фуразолидон	Тетрациклин
Таиланд (2009)	221	7%	39%	3%			3%
Ближний Восток							
Иран (2007)	101	21%	73%	9%	5%	9%	5%
Египет (2004)	48	2%	100%	4%	2%		
Саудовская Аравия (2002)	223	1%	80%	4%			0.5%
Кувейт (2006)	96	0%	70%	0%			0%
Южная Америка							
Аргентина (2006)	242			24%			
Бразилия (2002)	202		53%	9%			
Колумбия (2009)	106	2%	82%	4%			0%

Полезный совет

Если лечение неэффективно, необходимо продумать назначение тестирования чувствительности к антибиотикам, для того чтобы избежать назначения Нр-резистентных препаратов.

4.5 «Спасательная» терапия

Между консенсусными группами существует заметное разделение по поводу вариантов оптимальной «спасательной» терапии.

Таблица 7 «Спасательная» терапия

Варианты «спасательной» терапии при неэффективности первичного лечения	Комментарии
<ul style="list-style-type: none"> Повторное лечение с комбинацией других лекарственных препаратов 	При выборе препарата необходимо принимать во внимание местную лекарственную резистентность Нр
<ul style="list-style-type: none"> ИПП 2 раза в день + тетрациклин 500 мг 3 раза в день + висмут 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день x 10 дней 	Дешево, большая нагруженность приемом таблеток, много побочных эффектов
<ul style="list-style-type: none"> ИПП + амоксициллин 1 г 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 2 раза в день x 10 дней 	Уровень эрадикации - 87%

ИПП – ингибиторы протонной помпы

5. 4 Каскадная информация

5.1 Каскад для диагностики Нр—варианты для развивающихся стран

Таблица 8 Ресурсные уровни и варианты диагностики

Ресурсный уровень *	Варианты диагностики
1	Эндоскопия с БУТ, гистология (исследование культуры непрактично в большинстве стран)
2	¹³ С ДТУ
3	¹⁴ С ДТУ
4	Исследование кала на наличие антигена
5	Серологический анализ крови (нет отличий между инфекцией в анамнезе и в настоящее время)
6	Серологический анализ крови, взятой из пальца (наиболее дешевый вариант в районах с высокой частотой инфицирования; тесты нового поколения более точны) †
7	Отказ от дальнейших исследований и предположение, что пациент инфицирован в районах с высокой частотой инфекции и низкими ресурсами

БУТ, быстрый тест с уреазой; ДТУ, дыхательный тест с уреазой.

* Уровни ресурсов 1–7 представляют собой шкалу от полных ресурсов (уровень 1) до их отсутствия (уровень 7).

† Внимание: данные литературы указывают на то, что серологический анализ крови, взятой из пальца, слишком неточен для рекомендации к применению. Новые методы дают лучший результат.

Замечание 1. Золотой стандарт—эндоскопия с быстрым уреазным тестом—доступна не во всех регионах мира. Коэффициент «стоимость – эффективность» играет главную роль при любом наличии ресурсов. В странах с низкими ресурсами вопрос точности и чувствительности исследования решается в пользу их стоимости и доступности.

Замечание 2. В некоторых регионах, где частота Нр очень высока, коэффициент «стоимость – эффективность» отрицателен. Решение о назначении терапии предполагает наличие Нр инфекции.

Полезный совет

Лечить всех с положительным тестом—не тестировать, если не предполагается назначение терапии.

5.2 Десять каскадных замечаний по ведению Нр инфекции

Замечание 1. В областях с высокой частотой инфицирования и ограниченными ресурсами, оценка эрадикации Нр может быть применена в адекватных клинических условиях. Из-за высокой стоимости медикаментов, могут применяться альтернативные тройной терапии методы лечения, например, с

использованием дженериков, таких как фуразолидон. Дженерические формы ИПП становятся доступными во всем мире.

Замечание 2. Резистентность к антибиотикам имеет высокую частоту в развивающихся странах, также она увеличивается в развитых странах. Использование препаратов необходимо тщательно обдумывать, особенно при наличии к данному лекарству резистентности.

Замечание 3. Существует географическая вариабельность в эффективности ингибиторов протонной помпы (ИПП) при лечении пептической язвенной болезни, вызванная различием в весе тела, генетическим полиморфизмом CYP2C19 и ответом на лечение. ИПП снимают болевой синдром и способствуют заживлению пептических язв быстрее, чем антагонисты H₂-рецепторов. В то время как антагонисты H₂-рецепторов подавляют секрецию кислоты, ИПП предпочтительнее за счет лучшей эффективности и отсутствия тахифилаксии. Тем не менее, сохраняется необходимость в применении этих препаратов 2 раза в сутки.

Замечание 4. Висмут является ключевым препаратом в выборе терапии, поскольку он доступен не во всех странах. В заключении Маастрихтского Консенсусного Сообщения III говорится, что уровень эрадикации и доверительные интервалы между применением основанной на висмуте терапии 4 препаратами и стандартной тройной терапией в целом одинаковы, но лечение, основанное на применении висмута значительно дешевле других вариантов.

Существует предположение, что субсалицилат висмута и коллоидный субцитрат висмута эквивалентны.

- Плохой уровень всасываемости, < 1%.
- Механизм действия неизвестен.
- Доступная цена.
- В 1970-е, соли висмута связывались с нейротоксичностью (при высоких дозах на длительный период).
- Следовательно, лечение висмутом было запрещено в некоторых странах, например, во Франции и Японии.

Замечание 5. Фуразолидон применялся для лечения Нр в развивающихся странах при высокой частоте инфицирования и ограниченных ресурсах.

- Наиболее дешевый анти-Нр препарат.
- Эффективен против Нр-штаммов с низким уровнем резистентности.
- Механизм действия неизвестен.
- Был рекомендован, как альтернативный вариант лечения Латино-Американской (2000), Бразильской (2005), ВГО (2006), и третьей Китайской (2008) консенсусными конференциями.
- Возможно, что обладает генотоксичным и канцерогенным эффектами у животных.
- В настоящее время более недоступен в США и Европейском Союзе.

Замечание 6. Тетрациклин также является эффективным препаратом при инфекции Нр и может быть рекомендован для проведения эрадикации. Тетрациклин не только эффективен в лечении Нр-инфекции, но также обладает низкой степенью резистенции и недорогой стоимостью.

Замечание 7. Во многих странах используются дженерические препараты, и отсутствие адекватного контроля за качеством может привести к неэффективности терапии.

Замечание 8. В Бразилии пациенты с аллергией на пенициллин в анамнезе, получают ИПП + кларитромицин 500 мг и фуразолидон 200 мг дважды в день в течении 7 дней.

Замечание 9. Сообщения из Азии позволяют предположить, что недельная терапия ИПП с кларитромицином и амоксициллином продолжает быть эффективным методом лечения. Резистентность к метронидазолу в Азии близка к 80% (in vitro).

Замечание 10. Врачи, назначающие препараты, должны помнить о схемах резистентности, существующих в их регионах (в частности в отношении кларитромицину) до назначения конкретного метода лечения.

5.3 Золотые стандарты лечения

Более полная информация о золотых стандартах лечения доступны в документах, упоминаемых в Таблице 9.

Таблица 9 Золотые стандарты лечения

Издатель	Адрес в Интернете
Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация (2005)	http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(05)01818-4/fulltext
Вторая Азиатско-Тихоокеанская Консенсусная Конференция (2009)	http://www.apage.org
Маастрихт III (2009)	http://gut.bmj.com/content/56/6/772
Американский Колледж Гастроэнтерологии (2007)	http://www.acg.gi.org/physicians/guidelines/ManagementofHpylori.pdf
Третье Сообщение Китайского Национального Консенсуса (2008)	http://www3.interscience.wiley.com/journal/120835370/abstract
Национальный Институт Здоровья и Клинического Качества (NICE), UK (2004)	http://guidance.nice.org.uk/CG17
Шотландская Межколлегиальная Сеть Практических Рекомендаций (SIGN), UK (2003)	http://www.sign.ac.uk/pdf/2009dyspepsiareport.pdf

5.4 Варианты терапии в развивающихся странах

Таблица 10 Варианты терапии в развивающихся странах

	Замечания
<p>A Терапия первой линии</p> <p>ИПП + амоксициллин + кларитромицин, дважды в день 7 дней</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Принята и применяется во всем мире • Уровень эрадикации снизился до 70–85% за последние несколько лет, в частности из-за повышения уровня резистентности к кларитромицину • Коэффициент «стоимость – эффективность» и согласие пациентов на лечение могут тяготеть к 7-дневной терапии • Некоторые группы предлагают курс лечения от 10 до 14 дней • Другие недорогие макролиды, такие как азитромицине, доступны в безрецептурной форме в развивающихся странах. Перекрестная резистентность к макролидам влияет на уровень эрадикации
<p>В случае резистентности к кларитромицину более 20%: Терапия 4-мя препаратами: ИПП 2 раза в день + висмут + тетрациклин + метронидазол все 4 раза в день 7–10 дней</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Может быть дешевле, чем тройная терапия • Более сложна для приема, чем тройная терапия. Единственная капсула тройной терапии доказала легкость применения данного метода • Равные уровни эрадикации по сравнению с тройной терапией • In vitro резистентность к метронидазолу может быть преодолена длительным сроком лечения или использованием больших доз препарата
<p><i>Не существует данных о резистентности к кларитромицину, или она мало вероятна в следующих режимах:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ИПП + амоксициллин + кларитромицин, курс 7 дней • Терапия 4-мя препаратами: ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол 7–10 дней • Если висмут недоступен: сопутствующая терапия: ИПП + кларитромицин + метронидазол + амоксициллин 14 дней • Лечение с применением фуразолидона: ИПП + фуразолидон + антибиотик – чуть менее эффективно, чем стандартная тройная терапия • Фуразолидон может заменить амоксициллин в стандартной тройной терапии • Последовательный метод: 10-дневная терапия ИПП + амоксициллин в течении 5 дней после лечения ИПП + кларитромицин и нитроимидазол (тинидазол) в течении 5 дней 	
<p>В Терапия второй линии, при неэффективности лечения кларитромицином</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол 10–14 дней • ИПП + амоксициллин + левофлоксацин 10 дней 	

- ИПП + фуразолидон + тетрациклин + висмут 10 дней
- ИПП + фуразолидон + левофлоксацин 10 дней
- ИПП + амоксициллин + кларитромицин 7 дней
- ИПП + амоксициллин + левофлоксацин 10 дней
- ИПП + фуразолидон + левофлоксацин 10 дней

С Терапия третьей линии, при неэффективности кларитромицина и терапии 4-мя препаратами

- ИПП + амоксициллин + левофлоксацин 10 дней
- ИПП + амоксициллин + рифабутин 10 дней
- ИПП + фуразолидон + левофлоксацин 7–10 дней

5.5 Экономичные варианты лечения в условиях ограниченных ресурсов

Таблица 11 Экономичные альтернативные варианты эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*

Альтернативные методы	Рекомендовано:
<ul style="list-style-type: none"> • 7- или 10-дневный курс вместо стандартной 14-дневной тройной терапии 	Маастрихт III
<ul style="list-style-type: none"> • Терапия 4-мя препаратами вместо тройной терапии (если доступен висмут) 	Маастрихт III
<ul style="list-style-type: none"> • ИПП + фуразолидон + тетрациклин (экономичный вариант) 	Бразильский и Латино-Американский Консенсус
<ul style="list-style-type: none"> • Рабепразол + левофлоксацин + фуразолидон 	Coelho et al., Aliment Pharmacol Ther 2005;21:783–7
<ul style="list-style-type: none"> • Фуразолидон + амоксициллин + омепразол + цитрат висмута 	Darian (Иран)
<ul style="list-style-type: none"> • Фуразолидон + амоксициллин + омепразол 	Massart (Иран)
<ul style="list-style-type: none"> • Фуразолидон + лансопразол + кларитромицин 	Coelho et al., Aliment Pharmacol Ther 2003;17:131–6
<ul style="list-style-type: none"> • ИПП + рифабутин + амоксициллин 	Xia et al., Expert Opin Pharmacother 2002;3:1301–11
	Вторые Азиатско-Тихоокеанские Консенсусные Практические Рекомендации для лечения инфекции <i>Helicobacter pylori</i>