

УДК: 616-085:615

Антигеликобактерная терапия после Маастрихт-3, 2005 г.

И.Л. Клярская

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: антигеликобактерная терапия, резистентность, комплаенс, режимы спасения, последовательная терапия, высокодозовая терапия

Сегодня инфекция *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим фактором не только ЯБ, но и хронического гастрита, ассоциированного с последним в 75-92% случаев, гастродуоденита (гастродуоденита), MALT-лимфомы и рака желудка (*H. pylori* отнесен в 1994 г. экспертами ВОЗ к канцерогенам I группы риска в отношении развития рака желудка) [1-5].

В настоящее время антигеликобактерная терапия считается основным стандартом лечения *H. pylori*-ассоциированных кислотозависимых заболеваний, что отражено в международных (Маастрихтские соглашения-1-3, соответственно 1996, 2000 и 2005 гг.) и Российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных [6; 13-20]. Подходы к диагностике широко известны и включают применение одного из доступных методов (за исключением цитологического ввиду его низкой чувствительности), предпочтительно неинвазивных (урезный дыхательный тест, определение антигена в кале и иммуноферментный метод).

"Революция", совершенная открытием *H. pylori*, в традиционном понимании этиопатогенеза ЯБ и других *H. pylori*-ассоциированных кислотозависимых заболеваний ЖКТ коренным образом изменила традиционные подходы к лечению заболевания, выведя на первый план антибиотикотерапию. При этом арсенал антисекреторных средств сохранен как существенная, базисная, составляющая комплексной эрадикационной терапии, так как ИПП, в значительной мере снижая кислотность желудка, существенно уменьшают количество *H. pylori*, находящихся в стационарной фазе, и увеличивают пропорцию делящихся микроорганизмов, делая их уязвимыми перед анти-

биотиками [7-12].

Учитывая существенную необходимость упреждающего реагирования на рост резистентности пилорического геликобактера к рекомендованным Маастрихтским консенсусом-2 стандартам терапии *H. pylori*-ассоциированной патологии ЖКТ, в 2005 г. во Флоренции были разработаны дальнейшие рекомендации по ее лечению, получившие название "Маастрихт-3". Суть указанных рекомендаций в следующем:

- Увеличение длительности эрадикационной терапии до 14 дней (14-дневная терапия на 12% эффективнее, чем 7-дневная).

- 7-дневные схемы могут быть применены, если качественными "локальными исследованиями" продемонстрированы ее эффективность и рентабельность.

- Показания к эрадикационной терапии соответствуют прежнему соглашению, за исключением расширения показаний на пациентов, длительно принимающих аспирин или другие НПВП (но следует помнить, что только эрадикационная терапия недостаточна для предотвращения симптоматических язв.

- Атрофический гастрит - эрадикация *H. pylori* останавливает распространение атрофического гастрита и может приводить к регрессии атрофии, но эффект в отношении кишечной метаплазии не установлен.

- *H. pylori* и ГЭРБ - эрадикация *H. pylori* не вызывает ГЭРБ; эрадикация *H.*

Табл. 1

Резистентность к Кл. и М. (Vakil и Megraud, Gastroenterology 2007)

Страна	Год	Кл.	М.
США	1999-2002	12.9	25.1
Европа			
Болгария	1996-2004	12.6	25.6
Финляндия	2000-2002	2	38
Италия	2004-2005	21.3	-
Нидерланды	2004-2005	21.3	-
Швеция	1998-2001	1.5	16.2
Великобритания	2000-2003	7	24
Средний Восток			
Иран	2001-2002	16.7	57.5
Кувейт	2003-2005	0	67
Азия			
Гонконг	2003-2004	7.8	39.2
Бангладеш	1999-2001	10	77.5
Африка			
Кения	2003-2004	6.4	100

pylori не влияет на результаты терапии ГЭРБ ИПП у европеоидов; у больных ГЭРБ с предполагаемым длительным приемом ИПП необходимо проводить диагностику *H. pylori* и эрадикационную терапию.

- Эрадикационная терапия в возрастном аспекте - не существует отдельных показаний для проведения эрадикации *H. pylori* у детей и подростков (лечение проводится, как у взрослых, с расчетомточных доз препаратов, исходя из массы тела). У пожилых могут быть несколько

Табл. 2

Препарат	Ферментативные системы
Омепразол	CYP2C19, CYP3A4 +++
Лансопразол	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 +++
Пантопразол	CYP2C19, CYP3A4 и сульфотрансферазой +
Рабепразол	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 и неферментным путем +/-
Эзомепразол	73% - CYP2C19, 27% - CYP3A4 +/-

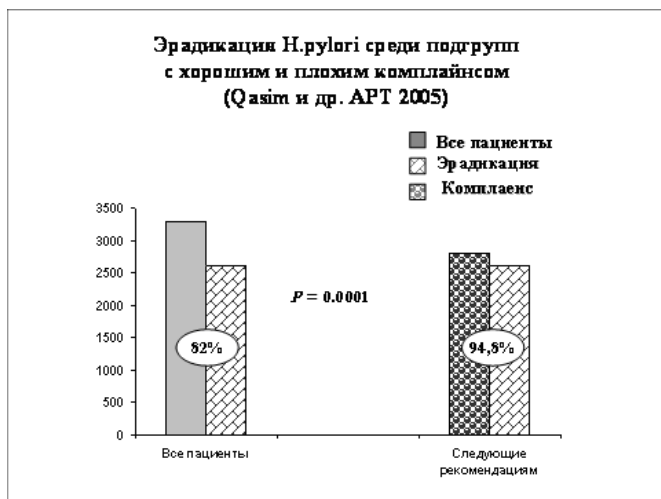


Рис. 1

уменьшены дозы антибактериальных препаратов с учетом возраста. Подходы к диагностике соответствуют прежнему соглашению, за исключением положения: быстрый уреазный тест дает возможность диагностировать H. pylori и назначать эрадикационную терапию.

• Терапия первой линии: ИПП 2 раза в день + кларитромицин + амоксициллин (или метронидазол) в прежних дозах может быть назначена, если резистентность наиболее распространенных штаммов H. pylori в данном регионе к кларитромицину не превышает 10%, к метронидазолу - 40%.

• Квадротерапия в качестве схемы первой линии (ИПП 2 раза в день + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат в прежних дозах, метронидазол - 1500 мг/сут) может быть назначена, если резистентность наиболее распространенных штаммов H. pylori в данном регионе к кларитромицину превышает оговоренный порог и имеется гиперчувствительность к амоксициллину или кларитроми-

разолidon 400 мг/сут.

Причины неудач антигеликобактерной терапии (АГТ)

- ✓ Резистентность
- ✓ Плохой комплаенс
- ✓ Метаболизм ИПП (CYP2C19)
- ✓ Недостаточная кислотосупрессия во время лечения

Резистентность к антибиотикам (Табл. 1)

Глобальная резистентность к антибиотикам:

- ✓ кларитромицин (5 - 25%)
- ✓ метронидазол (50 - 80% в развивающихся странах)
- ✓ тетрациклин (0 - 5%)
- ✓ амоксициллин (0 - 1%)

Исследования показали, что средний уровень резистентности HP к кларитромицину в Европе находится на уровне

цину.

• Терапия второй линии (ИПП 2 раза в день + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат в прежних дозах, метронидазол 1500 мг/сут) + амоксициллин 2000 мг/сут + тетрациклин 2000 мг/сут или ИПП 2 раза в день + амоксициллин 2000 мг/сут + фу-

9,8% (на юге Европы — 18,8%, на севере — около 4%, в центре ее — около 9%). Уровни эрадикации равен 87,8%, а у кларитромицин-чувствительных больных ритромицин-резистентных не превышает 30%. Эти данные позволили сделать вывод, что кларитромицин не должен применяться, если резистентность к нему превышает 15—20%. Поэтому в странах с высокой кларитромицин-резистентностью предпочтительнее сразу в качестве первой линии лечения назначать квадротерапию. Уровень эрадикации зависит и от соблюдения комплаенса пациентами, в группе пациентов, строго соблюдающих комплаенс, уровень эрадикации был выше на 12,8% в сравнении с общей группой, достигших эрадикацию. (Рис. 1)

Рис.1

Эффективность эрадикации зависит и от метаболизма ингибиторов протонной помпы. Метаболизм всех ИПП осуществляется изоферментами системы цитохрома P450 - CYP2C19 и CYP3A4 (Табл. 2).

Метаболизм ингибиторов протонной помпы

Период полувыведения, клиренс, область под кривой концентрации/времени (AUC) ИПП зависят от полиморфизма гена, кодирующего CYP2C19

По скорости метаболизма различают

- ✓ быстрые инактиваторы:
- ✓ гомозиготные
- ✓ гетерозиготные (промежуточные инактиваторы)
- ✓ медленные инактиваторы
- ✓ генотипы (m1/m1, m2/m2, m1/m2)

Активность CYP2C19 определяется этнической принадлежностью. Среди Азиатского населения медленные инактиваторы составляют 13-23%; среди европейцев и афроамериканцев медленные инактиваторы - 1-6%. Период полувыведения ИПП в группе с интенсивным метаболизмом - около 1 часа, в группе с низким метаболизмом - 2 - 10 часов.

Наивысший уровень эрадикации установлен у пациентов с медленным метаболизмом ИПП, самый низкий – при быстром метаболизме [22]. (Рис.2).

В исследованиях при изучении показателей кислотосупрессии, резистентности к кларитромицину, метронидазолу и метаболизма ИПП и эффективности эрадикации получены следующие результаты:

- ✓ Уровни интрагастрального pH связа-



Рис. 2: Метаболизм CYP2C19: Эрадикация Helicobacter pylori: медленные - эрадикация 100%; промежуточные - 60%; быстрые - 28,6%.

Некоторые препараты с низкой биодоступностью при приеме per os и взаимодействие ЛС

Препарат	Метаболизирующий фермент	% биодоступности
Amiodarone	CYP3A	46±22
Amitriptyline	CYP2D5, CYP3A	48±11
Aspirin	Esterases	58±3
Captopril	S-methyltransferase	-75
Cyclosporine	CYP2C19, CYP3A	28±18
Diclofenac	CYP2C9	54±2
Diltiazem	CYP3A	38±11
Erythromycin	CYP3A	35±25
Felodipine	CYP3A	15±8
Imipramine	CYP1A2, CYP2D5, CYP3A	42±3
Labetalol	Glucuronosyltransferase	18±5
Losartan	CYP2C9, CYP3A	36±15
Lovastatin	CYP3A	<5
6-Mercaptopurine	TPMT	12±7
Metoprolol	CYP2D6	38±14
Midazolam	CYP3A	44±17
Morphine	Glucuronosyltransferase	24±12
Naloxone	Glucuronosyltransferase	-2
Nicardipine	CYP3A	18±11
Omeprazole	CYP2C19, CYP3A	53±29
Propafenone	CYP2D6	5-10
Propranolol	CYP2D5, CYP1A2	26±10
Spirolactone	Thioesterase	25±9
Tacrolimus	CYP3A	25±10
Terbutaline	Sulfotransferase	14±2
Verapamil	CYP3A	22±8

ны с уровнями излечения стандартным тройным режимом (ИПП + А + Кл.).

✓Уровень интрагастрального рН - предиктор терапевтического результата стандартного тройного режима.

✓24-часовое интрагастральное значение рН (выше чем 6.0) и процент времени рН <4.0 в течение всего последозового 24-часового периода (менее 10 %) являются прогностическим предиктором для успешного излечения тройной терапией с ИПП, А, и Кл.

✓Повышение интрагастральной рН с 3.5 до 5.5 увеличивает эффективность in vitro амоксициллина, более чем 10-кратно.

✓Адекватная кислотосупрессия позволяет Н. pylori достигать фазы роста и становиться более чувствительным к антибиотикам.

✓Кислотосупрессия в течение эрадикационной терапии отличалась среди групп генотипа CYP2C19, средняя рН у пациентов РМ (медленным метаболизмом) была значительно выше, чем у гетерозиготных ЕМ (быстрым метаболизмом) или гомозиготных ЕМ пациентов.

✓Средняя 24-часовая рН (6.4, диапазон: 5.0-7.6), у пациентов с успешной эрадикацией была значительно выше, чем с неудачей эрадикации при тройной терапии.

✓При проценте времени рН <4.0 менее 10 % и средней 24-часовой рН выше 6.0, эрадикация достигается, даже при Кл.-резистентных штаммах Н. pylori.

✓При 24-часовой рН в период тройной терапии с ИПП + А +Кл. ниже 4.4 или проценте времени рН <4.0 длиннее 40 %, эрадикация не достижима.

✓Уровень эрадикации для инфекции Н. pylori при стандартной тройной терапии в течение 1 недели при гомозиготном ЕМs CYP2C19 был значительно ниже по сравнению с достигнутым при гетерозиготном ЕМs и РМs: а именно, 72.7 % при гомозиготном ЕМs, 92.1 % при гетерозиготном ЕМs, и 97.8 % при РМs

✓Связанное с генотипом CYP2C19 различие в метаболизме ИПП влияет на уровень эрадикации при тройной терапии на основе ИПП.

✓Интрагастральная рН при тройной эрадикационной терапии коррелировала со статусом генотипа CYP2C19.

✓Пациенты с гомозиготным генотипом ЕМ CYP2C19 требуют усиленного лечения (с более частым дозированием ИПП (например ИПП 4 р/сут.) для достаточной кислотосупрессии в течение 24-часового последозового периода.

При назначении стандартных доз ИПП не удается достигнуть клинического эффекта у всех пациентов. Подавление желудочной секреции стандартными дозами ИПП варьирует в широких пределах (50-100%).

В исследовании [30-32] сравнивалась эффективность эрадикации Н. pylori при тройном режиме: эзомепразол 20 мг, рифабутин 150 мг, амоксициллин 1000 мг два раза в день в течение 7 дней (ЕРА) и высокодозовая двойная терапия: омепразол 40 мг, амоксициллин 1000 мг три раза в день в течение 14 дней (ОА в высоких дозах) как спасательной терапии Н. pylori, резистентного к М и Кл., у пациентов с, по крайней мере, одной неудачной попыткой эрадикации Н. pylori, и определялось влияние полиморфизма CYP2C19 на успех лечения [33-35]. Результаты этих исследований:

✓Двойная терапия с О в высоких дозах и А - эффективны у пациентов с рефрактерной инфекцией Н. pylori, сопоставима с тройной терапией на основе рифабути-

Табл. 4

Общие лекарственные субстраты, ингибиторы и индукторы CYP3A, согласно классам

◆CYP3A субстраты	◆Ингибиторы CYP3A	◆Индукторы CYP3A
<ul style="list-style-type: none"> ◆Блокаторы кальциевых каналов ◆Иммунодепрессанты ◆Бензодиазепины ◆Статины ◆Макролиды ◆Антиретровирусные препараты ◆Другие: <ul style="list-style-type: none"> ◆Лозартан ◆Силденафил 	<ul style="list-style-type: none"> ◆Блокаторы кальциевых каналов ◆Азольные противогрибковые препараты ◆Макролиды ◆Антиретровирусные препараты 	<ul style="list-style-type: none"> ◆Рифампицин ◆Противосудорожные средства ◆Антиретровирусные препараты

Когда терапия первой линии терпит неудачу? Какова альтернатива сегодня?

Vakil и Megraud. Gastroenterology 2007



Рис. 3: Алгоритм действия при неэффективности терапии первого ряда.

на

✓О/А в высоких дозах в настоящее время рекомендуется как один из нескольких вариантов эмпирической спасательной терапии инфекции *H. pylori* в отсутствие обследования на антибактери-

✓Двойная терапия с высокими дозировками О (40 мг три раза ежедневно) и А (750 мг три раза ежедневно) достигла даже при том, что большинство пациентов имело генотипы экстенсивного метаболизма.

Табл. 5

Уровень супрессии кислотной продукции и клинические эффекты

Уровень кислотосупрессии	Клинические эффекты
50%	Рубцевание язвы
75%	Заживление ГЭРБ
85%	Излечение Нр
95%	Лучшие условия для излечения Нр

альную чувствительность

✓Тройная терапия на основе рифабутина и высокодозовая двойная терапия - лучшая альтернатива квадротерапии и может быть рекомендована как терапия третьей или четвертой линии.

✓1-недельная тройная терапия с ERA и О/А в высоких дозах эффективна и безопасна для спасательной терапии инфекции *H. pylori*, резистентной к М и Кл.

Исходы терапии при различии генотипов CYP2C19

Двойная терапия с О (20 - 40 mg/d) и А (2000 mg/d) не достигала адекватных уровней излечения *H. pylori* - ассоциированной ПЯ у белых людей.

✓Поэтому доза 120 мг омепразола в двойной терапии может достигать достаточно высокого уровня излечения инфекции *H. pylori* у людей с генотипами экстенсивного метаболизма.

Если терапия первого ряда неэффективна, какие стратегии сегодня приемлемы и, как действовать интернисту и гастроэнтерологу? Какие положительные и отрицательные стороны каждой из существующей стратегии?

Стратегия на основе чувствительности, кроме того, что это высокоспециализированное лечение, имеет ряд ограничительных сторон: высокую стоимость, широко не доступна, большинство клиник и лабораторий не проводят исследование анти-

Табл. 6

Эрадикация *H. pylori*, сравнительные исследования последовательного и стандартного режимов терапии с учетом резистентности к Кл. и М. [45-47].

Условия	Последовательная терапия, %	Стандартная терапия, %	P
Clarithromycin Resistant Susceptible	88.9 94.7	28.6 94.5	0.0034 0.8065
Metronidazole Resistant Susceptible	97.1 94.3	90.9 80	0.5526 0.009
Clarithromycin and metronidazole Resistant	0	28.6	0

бактериальной чувствительности, трудность в соблюдении комплайенса [Claxton Clin Therap 2001].

Тройные режимы с резервными антибиотиками также имеют «За» и «Против»:

Левифлоксацин

✓Требует дальнейшей ратификации

✓Появляется резистентность
Фуразолидон

✓Не широко доступен

✓Высокая дозировка ведет к высокой частоте побочных эффектов
Рифабутин

✓Обратимая миелотоксичность

✓Может вызывать образование штаммов *Mycobacterium tuberculosis* резистентных к Р

✓Предпочтительно ограничить его использование

Результаты исследований, посвященных эффективности последовательной терапии [36-43]:

✓Сравнение head-to-head между последовательным режимом и стандартной 7-дневной тройной терапией было выполнено в 8 рандомизированных испытаниях (93.7 % против 75.9 %; p <0.001).

✓Сравнение head-to-head между последовательным режимом и стандартными 10 - дневными тройными режимами было выполнено в четырех рандомизированных испытаниях (93.4 % против 79.6 %; p <0.001).

✓Последовательный режим более эффективен, чем 7 - и 10- дневная тройная терапия.

✓Последовательный режим не затронут факторами риска неудачи тройной терапии.

Последовательная терапия и фармакоэкономика [44 - 46]

✓Последовательная терапия по стоимости выше, чем 7- дневная тройная терапия, но ниже, чем 10 - дневный тройной режим.

✓Последовательный режим на 15-20 % более эффективный, чем стандартные 7-10 дней тройные терапии.

Табл. 7

Результаты исследований, посвященных эффективности последовательной терапии

Автор	Год	n	Излечение ИТТ (%)
Zullo	2000	52	98
De Francesco	2001	63	94
Focareta	2002	94	96
Zullo	2003	522	92
Hassan	2003	152	93
Focareta	2003	174	95
De Francesco	2004	162	93
De Francesco	2004	45	96
De Francesco	2004	116	95
Francavilla	2005	38	95
Zullo	2005	89	95
Zullo	2005	40	95
Scaccianone	2005	72	95
Francavilla	2006	40	95
Vaira	2007	146	91
Общее количество		1805	93,5

Аргументы «За» последовательную терапию

✓ Короткая, начальная двойная терапия с А, понижает бактериальную нагрузку в желудке, чтобы улучшить эффективность немедленно последующего короткого курса тройной терапии

✓ Режимы, содержащие А предотвращают селекцию вторичной резистентности к Кл.

Необходимость увеличения доз ИПП доказана в исследовании [47]:

✓ ИПП один раз в день менее эффективны, чем ИПП два раза в день при тройной терапии;

✓ 10 %-20 % пациентов с ГЭРБ показывают недостаточную кислотосупрессию при приеме ИПП два раза в день;

✓ В Европе > 80% населения с быстрым метаболизмом (ЕМ) ИПП;

✓ Тройная терапия при ЕМ имеет низкий уровень эрадикации в сравнении с медленным метаболизмом (РМ) (р < 0.0001).

В ранних исследованиях с амоксицилином и вариациями дозирования ИПП доказано повышение эффективности эрадикации в зависимости от доз ИПП [48]:

Амоксицилин 1000 мг два раза в день

♦+ О 20 мг два раза в день – излечение в 50%

♦+ О 40 мг два раза в день – излечение в 60%

♦+ О 80 мг два раза в день – излечение в 80%

♦+ О 40 мг три раза в день – излечение в 80%

Таким образом,

✓ Тройная терапия приемлема, если имеются хорошие результаты в регионе (рекомендуемый курс - 10-14 дней)

✓ Удлинение приема и увеличение дозы ИПП повышают уровни излечения.

✓ Альтернативные режимы показаны при низком уровне местных результатов:

♦ последовательный

♦ тройной на основе левофлоксацина

Будущее антигеликобактерной терапии:

✓ Ратификация альтернативных режимов

✓ Комбинированные таблетированные препараты для повышения комплаенса

✓ Новые направления в терапии

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шенгулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс; 2001.
2. Лапина Т.Л. Современные подходы к лечению кислотозависимых и H. pylori-ассоциированных заболеваний. Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2001; 1: 21-6.
3. Ивашкин В.Т., Мезро Ф., Лапина Т.Л. Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. М.: Тридад-Х, 1999.
4. Арун А.П. Из 100 инфицированных H. pylori рак желудка возникает у двоих. Кто они? Эксп. клин. гастроэнтерол. 2004; 1: 12-8.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht 2-2000 consensus report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-80.
6. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of H. pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002; 359: 14-22.
7. Elizalde J, Mendez A, Gomez J et al. Gastric mucosal blood flow changes in Helicobacter pylori infection and NSAID-induced gastric injury. Helicobacter 2003; 8: 124-31.
8. Matsukawa Y, Aoki M, Nishinara S et al. Prevalence of H. pylori in NSAID users with gastric ulcer. Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 947-50.
9. Lai K, Lau C, Ip W et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 799-805.
10. de Leest H, Steen K, Lems W et al. Eradication of Helicobacter pylori has no beneficial effect for prevention of peptic ulcers in patients with long-term NSAID treatment: a randomized, double blind placebo controlled trial. Gastroenterol 2004; 126: 611.
11. Ledolter A, Wolle K, Peitz U et al. Helicobacter

pylori genotypes and expression of gastritis in erosive gastro-oesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 498-502.

12. Hamlet A, Olbe L. The influence of Helicobacter pylori infection on postprandial duodenal acid load and duodenal bulb pH in humans. Gastroenterol 1996; 111: 391-400.

13. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 1997; 41: 8-13.

14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht 2 - 2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (2): 167-80.

15. Рекомендации по диагностике Helicobacter pylori у больных язвенной болезнью и методам их лечения. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 1998; 1: 105-7.

16. Григорьев П.Я. Рекомендации врачу по лечению больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. ГИЦ МЗ РФ РГМУ МЗ РФ. 2002; 4 с. 22.

17. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR et al. Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication Campylobacter pylori. Lancet 1998; 36: 1437-42. 18. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антигеликобактерной терапии. Клинический перспект. 2002; 6: 7-12. 19. Hudson N, Brydon WG, Eastwood MA et al. Successful H. pylori eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 47-50.

20. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с H. pylori (материалы консенсуса Мaastricht-3). Consilium medicum, Гастроэнтерология №1. - 2006.

21. Grant R, Wilkinson, Ph.D., D.Sc. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. The New England Journal of Medicine. - 2005. - N 21, V. 352:2211-2221.

22. Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. Clin Pharmacol Ther 1999; 65: 552-561.

23. Grant R, Wilkinson, Ph.D., D.Sc. N Engl J Med 2005, Volume 352:2211-2221.

24. Furuta T, Shirai N, et al. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C19. Clin Pharmacol Ther 2001; 70: 484-92.

25. Furuta T, Shirai N, et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for Helicobacter pylori infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 158-68.

26. Sugimoto M, Furuta T, et al. Influences of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of Helicobacter pylori by triple therapy. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 41-50.

27. Furuta T, Shirai N, et al. Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of Helicobacter pylori by triple therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 22-30.

28. Furuta T, Shirai N, et al. High-dose rabeprazole/amoxicillin therapy as the second-line regimen after failure to eradicate H. pylori by triple therapy with the usual doses of a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin. Hepatogastroenterology 2003; 50: 2274-8.

28. Sugimoto M, Furuta T, et al. Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. Clin Pharmacol Ther 2004; 76: 290-301.

29. Furuta T, Shirai N, et al. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C19. Clin Pharmacol Ther 2001; 70: 484-92.

30. Miehle S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose omeprazole/amoxicillin therapy for treatment of Helicobacter pylori resistant to both metronidazole and clarithromycin. Helicobacter 2003; 8: 310-9.

31. Gisbert JP, Pajares JM. Helicobacter pylori 'rescue' therapy after failure of two eradication treatments. Helicobacter 2005; 10: 363-72.

32. Miehle S., Hansky K., et al., Aliment Pharmacol Ther 24, 395-403. - 2006.

33. al-Assi MT, Cole RA, Karttunen TJ, el-Zimaity H, Genta RM, Graham DY. Treatment of Helicobacter

- pylori* infection with omeprazole-amosicillin combination therapy versus ranitidine/sodium bicarbonate-amosicillin. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90:1411-4.
34. Unge P. Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31(Suppl 215):74-81.
35. Bayerdorffer E, Miehlke S, Mannes GA, Sommer A, Hocher W, Weingart J, et al. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology.* 1995; 108:1412-7.
36. Focareta R, Forte G, Ciarleglio A, et al. *Helicobacter pylori* eradication: one week triple therapy vs. 10-day sequential regimen. *Dig Liver Dis.* 2002;34(Suppl 1):A17.
37. Zullo A, Vaira D, Vakil N, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:719-6.
38. Focareta R, Forte G, Forte F, et al. Could the 10-days sequential therapy be considered a first choice treatment for the eradication of *Helicobacter pylori* infection? *Dig Liver Dis.* 2003;35(Suppl 4):S33.
39. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study. *Dig Liver Dis* 2004;36:322-6.
40. Francavilla R, Lionetti E, Castellana S P, et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006;129:1414-9.
41. Zullo A, Gatta L, De Francesco V, et al. High *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1419-24.
42. Zullo A, Hassan C, Campo S M A. Efficacia della terapia sequenziale nel trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori*. *Ospedale e Territorio - Gastroenterologia* 2004;5:87-90.
43. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006;20:113-7.
44. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* infection does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:407-14.
45. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007;146:556-63.
46. Hassan C, De Francesco V, Zullo A, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:641-6.
47. De Francesco V, Della Valle N, Stoppino V, et al. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:993-8.
48. Miehlke S; Mannes GA; Lehn N; Hele C; Stolte M; Bayerdorffer E. - T1 - An increasing dose of omeprazole combined with amoxicillin cures *Helicobacter pylori* infection more effectively. -SO - *Aliment Pharmacol Ther* 1997 Apr;11(2):323-9.

Антигелікобактерна терапія після Маастріхт-3, 2005 р.

І.Л. Клярітська

Розглянуті причини невдач антигелікобактерної терапії сьогодні і дороги оптимізації цього напрямку, а також перспективи лікування *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань, заснованих на рекомендаціях Маастріхтських консенсусів, а також результатах багатоцентрових подвійних плацебо- контрольованих дослідженнях.

Ключові слова: антигелікобактерна терапія, резистентність, комплайенс, режими порятунку, послідовна терапія, високодозова терапія.

Helicobacter pylori eradication after Maastricht-3, 2005

І.Л. Klyaritskaya

Reasons of failures of *Helicobacter pylori* eradication are considered today and ways of optimization of this direction, and also prospects of treatment of *Helicobacter* of the *pylori*-associated diseases, based on recommendations of Maastricht of consensuses, and also results multicenter double placebo- the controlled researches.

Keywords: *Helicobacter pylori* eradication, resistance, compliance, modes of rescue, successive therapy, high-dose therapy.