

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Харченко Наталія Вячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Дорофєєв Андрій Едуардович	завідувач кафедри терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Абатуров Олександр Євгенович	завідувач кафедри педіатрії №1 та медичної генетики, Дніпровського державного медичного університету;
Коруля Ірина Анатоліївна	доцент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Крючко Тетяна Олександрівна	завідувач кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету;
Нікішаєв Володимир Іванович	завідувач відділення ендоскопічної діагностики та малоінвазивної хірургії комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» (за згодою);
Поліщук Сергій Петрович	асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Ткач Сергій Михайлович	головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Харченко Вячеслав Вікторович	професор кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Ткаченко Вікторія Іванівна	професор кафедри сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика;
Шадрін Олег Геннадійович	проф. завідувач відділенням проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку, ДУ «ПАГ ім. акад.О.М.Лук'янової НАМН України» (за згодою);
Методологічний супровід та інформаційне забезпечення	
Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;

Шилкіна Олена
Олександрівна

заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги
державного підприємства «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України»

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)**



Рецензенти

Соловійова Галина
Анатоліївна

завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного
факультету Національного медичного університету імені О.О.
Богомольця, д.мед.н., професор;

Леженко Геннадій
Олександрович

завідувач кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного
медико фармацевтичного університету, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

ЗМІСТ

Список скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови

Пептичні виразки, асоційовані з інфекцією *Helicobacter pylori* (***Маастріхт VI/Флорентійський консенсус, 2022 рік***):

I Показання для терапії інфекції *Helicobacter pylori*

II Діагностика інфекції *Helicobacter pylori*

III Терапія *H. pylori* – інфекції

Пептичні виразки, не асоційовані з інфекцією *Helicobacter pylori* (***Клінічна директива DGVS – Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungsund Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Juli 2022***)

IV Пептичні виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки, які не викликані інфекцією *Helicobacter pylori*

Список літератури, використаної в процесі адаптації клінічної настанови

Список скорочень

ABK	–	антагоністи вітаміну К
АІГ	–	аутоімунний гастрит
АСК	–	ацетілсаліцилова кислота
ВР	–	відносний ризик
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГРДС	–	гострий респіраторний дистрес-синдром
ДІ	–	довірчий інтервал
ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗДА	–	залізодефіцитна анемія
ІПП	–	інгібітор протонної помпи
НПЗЗ	–	нестероїдні протизапальні засоби
ППАК	–	пероральні прямі антикоагулянти
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
РКД	–	рандомізоване контрольоване дослідження
СІЗЗС	–	селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну
ФАТ	–	фекальний антиген калу
ФД	–	функціональна диспепсія
ЦОГ-1	–	циклооксигеназа – 1
ЦОГ-2	–	циклооксигеназа – 2
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
ШУТ	–	швидкий уреазний тест
APSA	–	антипаріетальні аутоантитіла
DGVS	–	Німецьке Товариство захворювань шлунково-кишкового тракту і обміну речовин
CagA	–	цитотоксин-асоційований антиген
EMR	–	ендоскопічної резекції слизової оболонки
ESD	–	ендоскопічної підслизової дисекції
ІМ	–	кишкова метаплазія (intestinal metaplasia)
<i>H. pylori</i>	–	<i>Helicobacter pylori</i>
MALT	–	екстранодальна мукозасоційована лімфома (mucose-associated lymphoid tissue)
P-CAB	–	калій-конкурентні блокатори протонної помпи
VacA	–	вакуолізований цитотоксин

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Численні епідеміологічні дослідження довели, що пептична виразка дванадцятипалої кишки, яка відноситься до кислотозалежних захворювань, виявляється у 8–10% дорослого населення працездатного віку. За даними МОЗ України, захворюваність виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки в Україні в 2010 році склала 127,3 на 1000 населення, поширеність - 2299,4. У країнах СНД за останні 15 років реєструється збільшення абсолютного і відносного числа хворих з ускладненим перебігом пептичної виразки дванадцятипалої кишки більше, ніж у 2,5 рази. Пептична виразка залишається провідною причиною зниження якості життя, працездатності та розвитку ряду ускладнень, в тому числі ургентних, наприклад гострих шлунково-кишкових кровотеч. Зростає смертність від ускладнень пептичних виразок. Тому розробка Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги для пацієнтів з пептичною виразкою є надзвичайно актуальним завданням, яке виконано в рамках мультидисциплінарної програми надання медичної допомоги та здійснено на основі доказів ефективності втручання, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Дана клінічна настанова є синтезом адаптованих для системи охорони здоров'я України документів **Маастрихтського Консенсусу VI (2022 р.) - *Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report (2022)*** - в частині діагностики/лікування пацієнтів з Н. рулогі–позитивними пептичними виразками шлунка/12-палої кишки та 3-ї версії клінічної директиви **DGVS – *Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungsund Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Juli 2022*** - в частині діагностики/лікування пацієнтів з Н. рулогі–негативними пептичними виразками шлунка/12-палої кишки.

Підтвердженою виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки вважається виразка слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки (відповідно), яка виявлена в ході проведення ендоскопічного обстеження. Виразка представляє собою ураження стінки, що сягає рівня м'язової пластинки слизової оболонки або глибше.

Дану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методу діагностичної та лікувальної тактики при пептичній виразці. Вона не призначена для інтерпретування або застосування в якості стандарту лікування. Стандарти лікування визначаються на основі всіх клінічних даних, доступних для кожного окремого випадку, і можуть піддаватися змінам у міру вдосконалення наукових знань і технологій, а також розробки моделей лікування. Виконання рекомендацій настанови не є гарантом успішного результату захворювання в кожному разі, їх також не варто інтерпретувати як такі, що включають усі відповідні методи лікування або виключають інші можливі методи лікування для досягнення результатів. Остаточне рішення щодо вибору певних клінічних процедур та плану лікування повинне бути ухвалене відповідним(-и) працівником(-ами) охорони здоров'я з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретного пацієнта, результатів діагностики і прийнятних методів лікування.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ *H. PYLORI* ТА *H. PYLORI*-АСОЦІЙОВАНИХ ПЕПТИЧНИХ ВИРАЗОК

Однією з основних терапевтичних проблем протягом багатьох десятиліть було лікування виразкової хвороби та хронічного гастриту, а також профілактика раку шлунка. На сьогоднішній день встановлено, що ці захворювання в більшості випадків обумовлені інфекцією *Helicobacter pylori*. Основні принципи діагностики та лікування гелікобактерної інфекції з позицій доказової медицини сформульовані в серії Маастрихтських консенсусів, які є основою відповідних національних рекомендацій [1]. Черговий Маастрихт VI/Флорентійський консенсус проходив 27-28 вересня 2021 р. у Флоренції за участю 41 експерта із 29 країн. Проведено обговорення найбільш важливих питань, що стосуються менеджмента інфекції *H. pylori*. Відповідно до Дельфійської системи експерти заздалегідь розробляли положення консенсусу, та його підсумкові матеріали опубліковані у вересневому номері журналу «Gut» у 2022 р. з пріоритетною датою надходження статті 29 квітня 2022 [2].

Як і при розробці попереднього Маастрихт V/Флорентійського консенсусу, застосовувався Дельфійський (Delphi) метод погоджувального документа, що використовується в доказовій медицині. Рівень достовірності доказовості і сила (ступінь) рекомендацій визначалися лише після окремих зустрічей робочої групи. Характеристика типів досліджень, рівнів достовірності доказів і ступеню переконливості рекомендацій наведено у попередніх консенсусах [4]. У шостій версії Маастрихт/Флорентійського консенсуса кожне обговорюване становище отримувало такі характеристики, як «Згода», тобто вказувалося відносно кількість голосів експертів, які висловили згоду з цим твердженням, у відсотках, а також рівень достовірності доказів та переконливості рекомендацій. Останні позначені як «якість (рівень) доказів» (Quality of evidence) з градаціями А, В, С та D (табл. 1) та сила рекомендацій (Strength of recommendation). Сила рекомендацій описана двома градаціями (1 та 2). Градація 1 рекомендацій відповідає суворій рекомендації. Це означає, що існує рекомендація для використання сформульованого положення або проти застосування. Градація 2 рекомендацій має слабку силу. У такому разі недостатньо доказів для того, щоб рекомендувати до застосування сформоване становище або відмовитися від нього.

Таблиця 1. Рівні доказовості в консенсусі Маастрихт VI-2022

Рівень доказовості	Характеристика
А. Висока якість	Подальші дослідження навряд чи змінять впевненість у оцінці ефекту
В. Помірна якість	Подальші дослідження навряд чи суттєво вплинуть на впевненість у оцінці ефекту і можуть її змінити
С. Низька якість	Подальші дослідження, швидше за все, суттєво вплинуть на нашу впевненість в оцінці ефекту та, ймовірно, змінять її

Робоча група 1: Асоціація інфекції *H. pylori* з патологією та показання для ерадикації

Твердження 1: Інфекція *H. pylori* завжди викликає гастрит, незалежно від симптомів або ускладнень. Згода 100%. Рівень доказів A1.

H. pylori інфіковано більше половини населення світу і вона завжди викликає хронічний гастрит, який може прогресувати до таких важких ускладнень, як виразкова хвороба, аденокарцинома шлунка та MALT-лімфома шлунка. У більшості пацієнтів, незважаючи на структурні та функціональні аномалії внаслідок хронічного перебігу активне запалення слизової оболонки шлунка не супроводжується клінічними симптомами [1,2]. Кіотський консенсус відносно інфекції *H. pylori* у 2015 р., виходячи з цих об'єктивних патологічних критеріїв, визначив *H. pylori*-індукований гастрит як інфекційне захворювання незалежно від клінічних симптомів та ускладнень [5]. Кіотський консенсус запропонував етіологічну класифікацію гастриту, і тепер *H. pylori* гастрит включено в МКХ 11 як особливу окрему хворобу. Ерадикація *H. pylori* є першою лінією лікування *H. pylori*-інфікованих хворих з раніше визначеними диспепсичними явищами, такими як функціональна диспепсія (ФД), оскільки це може зменшити симптоми у значній кількості з них, мінімізують ризик серйозних ускладнень інфекції та зменшують ризик раку шлунка [1,2,6,7].

Твердження 2: *H. pylori* є шлунковим патогеном. *H. pylori* гастрит є інфекційним захворюванням. Згода 94%. Рівень доказів A1.

При відсутності *H. pylori* слизова оболонка шлунка не демонструє ознаки хронічного активного запалення, нейтрофіли відсутні, а інфільтрація мононуклеарними клітинами незначна [8–10]. Отже, агент, що викликає такі зміни в слизовій оболонці шлунка, не можна вважати частиною нормальної мікробіоти і той факт, що *H. pylori* співмешкала з людством протягом тисячоліть, не виключають його патогенність сьогодні [11]. Постулат Коха щодо патогенності було задокументовано з перших днів відкриття *H. pylori* [12]. Ерадикаційна терапія відновлює нормальну слизову оболонку шлунка або зупиняє прогресування уражень слизової оболонки і може зменшити симптоми, мінімізувати ускладнення інфекції та зменшити ризик раку шлунку [13]. Ерадикація *H. pylori* рекомендована навіть за відсутності симптомів [1,2,6]. Існує *H. pylori*-негативний гастрит з характеристиками, подібними до *H. pylori* гастриту, але його патологічна релевантність залишається неясною [14].

Твердження 3: Стратегія «тестувати та лікувати» є відповідною для необстеженої диспепсії. Згода 94%. Рівень доказів A1.

«Тестувати та лікувати» є чітко визначеною стратегією і відноситься до неінвазивної стратегії при дослідженні на *H. pylori* у пацієнтів з диспепсичними явищами і для знищення інфекції кожного разу, коли її виявлено. Вона є відмінною від стратегія проведення ендоскопії верхніх відділів ШКТ з подальшим лікуванням, що є обов'язковим у деяких визначених клінічних випадках, що описані нижче. Стратегія «Тестувати та лікувати» виліковує більшість випадків виразкової хвороби шлунка і профілактує важкі гастродуоденальні наслідки захворювання, пов'язані з гелікобактерним гастритом. Ерадикаційна терапія також приносить користь підгрупі пацієнтів з інфекцією *H. pylori* та супутньою диспепсією за відсутності грубих уражень слизової оболонки (тобто, при ФД) [15,16]. Кілька проспективних досліджень і аналізу рішень підтримують використання стратегії «тестувати та лікувати» [17,18]. Ця

стратегія рекомендована лише «молодим» пацієнтам без симптомів «тривоги». Для початкового лікування диспепсії стратегія «тестувати та лікувати» і стратегія емпіричної терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП) ефективна однаково добре з точки зору короткострокового усунення симптомів. Однак, люди з інфекцією *H. pylori* можуть отримати більш тривалий ефект лікування після успішної ерадикації [18–20]. З попередніх мета-аналізів, невідкладна ендоскопія дає невелику користь з точки зору лікування диспепсії. Ендоскопія зазвичай пов'язана з тестом на *H. pylori*, і якщо він позитивний, його лікування приносить користь. Однак вартість ендоскопії як першої лінії для лікування диспепсії у пацієнтів без тривожних симптомів виступає проти цього в повсякденній практиці [21]. Це широко прийнято, що ендоскопію слід зарезервувати для пацієнтів із початком симптомів після 50 (45–55) років, при тривожних симптомах та у всіх пацієнтів, у яких емпірична антисекреторна терапія або стратегія «тестувати та лікувати» були неефективними [1, 17–20].

Коментар робочої групи: Робоча група вважає не втрачену актуальність рекомендацій експертів з вивчення інфекції *H. pylori* у дітей та підлітків Європейської педіатричної асоціації гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів та Північноамериканської педіатричної асоціації гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN/NASPGHAN), які зазначають, що основною метою клінічних досліджень шлунково-кишкових симптомів у дітей має бути визначення причини симптомів з установами нозологічного діагнозу, а не лише наявність інфекції *H. pylori*. Тому стратегія «обстежуй і лікуй» є неприйнятною в педіатрії. Наголошено на необхідності завжди проводити тестування на наявність *H. pylori* у дітей з виразками/ерозіями шлунка чи ДПК. У таких пацієнтів при виявленні інфекції *H. pylori*, слід рекомендувати лікування і підтвердити його ефективність. (1)

Твердження 4: Ендоскопія не є необхідною для початкового дослідження диспепсія в регіонах з низькою поширеністю *H. pylori*. Згода 92% Рівень доказів А1.

Поширеність серйозних уражень верхніх відділів ШКТ при диспепсії в вікових групах до 50 років (45–55), залежно від географічного регіону, дуже низька. У глобальному мета-аналізі поширеність раку шлунка становила лише 0,4% і була навіть нижче у молодших 45 років. Отже, очікується, що при низькій поширеності *H. pylori*, рівень злоякісності буде ще нижчим. Однак, при виборі діагностичні стратегії рекомендується бути обережним щодо географічного регіону та межі з урахуванням віку, особливо у регіонах з високим рівнем захворюваності на рак шлунка та регіонах з високою поширеністю *H. pylori*. Тривожні симптоми раку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту можуть бути відсутніми [21–25].

Твердження 5: *H. pylori* гастрит пов'язаний із збільшенням, зниженням або відсутністю загальних змін секреції кислоти в шлунку. Згода 100%. Рівень доказів А1.

Секреція шлунка підвищується, якщо інфекція переважає та обмежена антральним відділом шлунка з відносним збереженням тіла. Якщо інфекція значно вражає тіло шлунка або є пан гастрит, а також атрофія слизової шлунка, секреція кислоти знижена [26]. Зросла кількість пацієнтів із *H. pylori*-позитивною виразкою дванадцятипалої кишки та високою секрецією кислоти (що зумовлено низьким вмістом соматостатину, високим вмістом гастрину), що падає після ерадикації [27–29]. Пацієнти з важким гастритом тіла мають низькі показники секреції кислоти, які збільшуються після ерадикації *H. pylori*. Пацієнти без дуоденальної виразки та тяжкого гастриту тіла (більшість пацієнтів) немає змін або має

помірне збільшення секреції кислоти після ерадикації *H. pylori* [28–30]. Пацієнти з виразкою шлунка, у яких секреція кислоти, як правило, нижча, показують більшу секрецію кислоти після ерадикації [31].

Твердження 6: Загалом, ерадикація *H. pylori* при полегшенні диспепсії перевершує плацебо або кислотосупресивну терапію протягом тривалого часу, але величина користі невелика. Згода 100% Рівень доказів A1.

У Кокрановському мета-аналізі кількість хворих, необхідних для лікування (NNT), щобвилікувати диспепсію, спочатку оцінювалась як 15 [32,33]. У подальших мета-аналізах значне покращення симптомів при ерадикації *H. pylori* у цій групі була підтверджена [16,34]. Останній мета-аналіз, включаючи 29 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і 6781 *H. pylori*-позитивних хворих на ФД підтвердив, що ерадикаційна терапія була кращою за будь-який інший варіант при лікуванні симптомів (відносний ризик (ВР) симптомів, які невилікувались = 0,91; 95% ДІ від 0,88 до 0,94, NNT = 14; 95% ДІ 11-21) та для покращення (ВР симптомів, які не покращувались = 0,84; 95% ДІ 0,78 до 0,91, NNT=9; 95% ДІ від 7 до 17) [35]. Мережевий мета-аналіз (NWM) стратегій лікування недосліджуваної диспепсії повідомив про значний ефект ерадикаційної терапії при епігастральному болю і печінні (епігастральний больовий синдром), але не при ранньому насиченні або повноті після їжі (постпрандіальний дистрес-синдром) [36]. Крім того, на основі порівняння стратегій лікування недосліджуваної диспепсії при NWM, було показано що стратегія «тестувати та лікувати» займає перше місце у порівнянні з кислотосупресивною терапією стратегії невідкладної ендоскопії для всіх або лише *H. pylori*-позитивних пацієнтів. Довгостроковий популяційний скринінг не виявив різниці у зменшенні симптомів диспепсії у тих, хто проходив скринінг (та лікувався) на *H. pylori* порівняно з контрольною групою протягом 13 років, що контрастує з єдиним іншим дослідженням з більшою кількістю спостереження протягом 12 місяців [37,38].

Твердження 7: *H. pylori* гастрит необхідно виключити перед встановленням надійного діагнозу функціональної диспепсії (ФД). Згода 100%. Рівень доказів B1.

У *H. pylori*-інфікованих хворих на диспепсію, коли інша патологія була виключена ендоскопічно, симптоми можуть бути приписані *H. pylori* гастриту, якщо ерадикаційна терапія успішна з подальшою стійкою ремісією симптомів. Вважається, що пацієнти з персистуючими диспепсичними симптомами, незважаючи на успішну ерадикаційну терапію, мають ФД. Таким чином, *H. pylori* гастрит має бути виключено до встановлення надійного діагнозу ФД [33,39–42].

Коментар робочої групи: Дітям з функціональним абдомінальним болем та функціональною диспепсією не рекомендується діагностичне тестування на наявність *H. pylori* у зв'язку з відсутністю достатньої доказової бази та низькою ефективністю ерадикації (1)

Твердження 8: Застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) підвищує ризик виразкової хвороби та її ускладнень при *H. pylori*-інфікуванні. Згода 100%. Рівень доказів A1.

НПЗЗ, аспірин та інфекція *H. pylori* є незалежними ризик-факторами виникнення виразкової хвороби (шлунка і дванадцятипалої кишки) та її ускладнень [43,44]. Більшість, але не всі дослідження (спостережні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження та мета-

аналізи), також показують, що *H. pylori*-інфіковані пацієнти мають підвищений ризик розвитку виразкової хвороби та її ускладнень в порівнянні з *H. pylori*-неінфікованими пацієнтами при застосуванні НПЗЗ, інгібіторами циклооксигенази-2 або аспірином. Деякі дослідження показують синергічний або принаймні додатковий ризик, коли діють обидва фактори (інфекція *H. pylori* та НПЗЗ або аспірин), наявні порівняно з будь-яким фактором окремо [45–49].

Твердження 9. Тестування та лікування *H. pylori* рекомендовані для пацієнтів з високим ризиком, які вже перебувають на тривалому лікуванні аспірином. Тестування на *H. pylori* та лікування доцільно для наївних пацієнтів, що тільки починають довгострокову терапію НПЗЗ. Тим пацієнтам, хто в групі високого ризику, може знадобитися додаткова терапія ІПП. Згода 100%. Рівень доказів А1.

Вплив ерадикації на виникнення виразкової хвороби або виразкових кровотеч був вивчений в клінічних дослідженнях більше частіше з НПЗЗ, ніж з аспірином. Загалом, ерадикація *H. pylori* знижує ризик пептичної виразки у пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗЗ. Ця перевага добре задокументована у наївних пацієнтів, починаючи з НПЗЗ, але не застосовується у пацієнтів, які вже приймають НПЗЗ тривалий час. Високий ризик пацієнтів, таких як ті з попередніми пептична виразка також потребуватиме продовження терапії ІПП для зменшення подальшого ризику рецидиву виразки під час терапії НПЗЗ. *H. pylori* підвищує ризик пептичної виразки та виразкової кровотечі у пацієнтів, які приймають низькі дози аспірину, а ерадикація зменшує ризик рецидиву виразкової хвороби. Однак потенціал вигідних ефектів систематичної ерадикації *H. pylori* у всіх користувачів аспірину викликає сумнів через величезну кількість людей, які приймають низькі дози аспірин у всьому світі, а NNT знаходиться десь між 100 і більше 1000 пацієнтів для профілактики однієї виразкової кровотечі. Здається розумним поради тестування на *H. pylori* і лікування лише у групі високого ризику пацієнтів на низьких дозах аспірину і розглянути додаткове лікування ІПП, особливо у тих, хто має виразкову хворобу в анамнезі [45–49].

Твердження 10: Немає доказів того, що антикоагулянти (кумарини, прямі пероральні та антагоністи вітаміну К) підвищують ризик кровотеч у пацієнтів з інфекцією *H. pylori*. Згода 91% Рівень доказів А1.

Потенційний вплив інфекції *H. pylori* на ризик розвитку ШКТ кровотеч у пацієнтів, які приймають антикоагулянти, мало вивчений. Обмежені докази випадок-контроль і когортні дослідження показали відсутність підвищеного ризику кровотечі через інфекцію *H. pylori* у пацієнтів, які приймають антикоагулянти [50]. Необхідні додаткові дослідження оскільки величина ризику кровотечі при застосуванні антикоагулянтів може маскувати вплив інфекції *H. pylori*.

Твердження 11: Довгострокове лікування ІПП змінює топографію *H. pylori* гастриту. Згода 94%. Рівень доказів А1.

Застосування ІПП пригнічує секрецію шлункової кислоти внаслідок стійкої гіпергастринемія у всіх пацієнтів. Рівень гастрину вище (приблизно в 1,5 рази) у пацієнтів, колонізованих *H. pylori*, порівняно з неінфікованими хворими. *H. pylori*-позитивні пацієнти показують більше гіперплазії ентерохромафіноподібних (ECL) клітин у тілі шлунку, ніж у неінфікованих користувачів ІПП (відношення шансів (ВШ) для поширеності ~2,5, *H. pylori*-

позитивні проти *H. pylori*-негативних) [51]. Довгострокове лікування ІПП пов'язане з поширенням гастриту з антрального відділу в тіло шлунка, а також зі збільшенням атрофічного гастриту (ВШ 11,5 для ВР атрофії (95% ДІ від 6,3 до 21,0) при порівнянні *H. pylori*-позитивних проти *H. pylori*-негативних випадків), і приблизно 2–3 кратним збільшенням середньої оцінки атрофії тіла при порівнянні *H. pylori*-позитивних проти *H. pylori*-негативних випадків [51]. Оскільки атрофія є ранньою стадією на шляху до раку шлунка, занепокоєння щодо тривалого використання ІПП зростає. Ризик раку шлунка у *H. pylori*-позитивних пацієнтів був підвищений у ранніх дослідженнях. Це багато обговорювалося в останні роки, стимулювалося кількома останніми ретроспективними когортами та дослідженнями випадок-контроль, що виявляють можливий зв'язок використання ІПП із шлунком розвитку раку [52–53]. Однак у літературі важко інтерпретувати ці дані через плутанину показань до використання ІПП та невідомий статус *H. pylori* у більшості випадків. Додаючи ще більше складності, гіпохлоргідрія через ІПП або втрата маси парієтальних клітин внаслідок інших причин (включаючи *H. pylori*-асоційовану атрофію) також мають бути пов'язані зі змінами в не-*H. pylori* мікробіомі шлунка [54]. Точні зв'язки між змінами в мікробіомі шлунка, зміненою топографією гастриту та подальшою атрофією слизової оболонки шлунка і розвитком передпухлин (всі з яких корелюють із стійкою інфекцією *H. pylori*) на сьогодні повністю з'ясовано.

Твердження 12: Ерадикація *H. pylori* покращує перебіг гастриту у тих, хто тривалий час використовує ІПП. Згода 97%. Рівень доказів А1.

Довгострокове застосування ІПП зміщує гастрит з переважно антрального відділу до корпус-переважаючого гастриту і підвищує рівень гастрину. Ерадикація *H. pylori* покращує гастрит у довгостроковій перспективі у ІПП-користувачів [51–53, 55–58].

Твердження 13: Ерадикація *H. pylori* рекомендована пацієнтам із залізодефіцитною анемією (ЗДА) незрозумілого походження, ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП) і дефіцитом вітаміну В₁₂. Згода 97%. Рівень доказів А1.

Є останні мета-аналізи, що представляють користь ерадикації інфекції *H. pylori* на покращення ЗДА та ІТП, хоча результати були неоднорідними. Щодо ЗДА, мета-аналізи показали, що ерадикація покращує анемію і підвищує рівень гемоглобіну в тих, хто має помірну важку анемію. Останні рекомендації щодо лікування ЗДА рекомендують ерадикацію *H. pylori*, якщо вона є, у пацієнтів з рецидивуючою ЗДА при нормальних результатах гастрскопії та колоноскопії. Основні переваги ЗДА досягаються у дітей на відміну від дорослих [59–61]. Навпаки, основні переваги для ІТП досягаються у дорослих. Пацієнти з ІТП з атрофічним гастритом частіше реагують на ерадикаційну терапію *H. pylori*. Нарешті, деякі дослідження показали зв'язок між хронічною інфекцією *H. pylori* та порушенням всмоктування вітамінів, включаючи недоліки в засвоєнні вітамінів В₁₂, що призводить до накопичення сироваткового гомоцистеїну. Проте дані щодо ерадикації *H. pylori* щодо дефіциту В₁₂, менш міцні [62–64].

Твердження 14: Ерадикація *H. pylori* є першочерговою лінією лікування при локалізованій MALT-лімфомі шлунка низького ступеня злоякісності. Також ерадикаційна терапія *H. pylori* може принести користь навіть при більш запущеній стадії захворювання у випадках без ознак інфекції *H. pylori*. Згода 100%. Рівень доказів А1.

Успіх ерадикації *H. pylori* як початкової терапії для MALT-лімфоми призводить до 70%–80% довгострокової ремісії і протягом багатьох років добре зарекомендувало себе як стандарт лікування [65–67]. Ретельне ендоскопічне спостереження (3–6 місяців) для оцінки регресії та спостереження за іншими передраковими ураженнями є доцільним, враховуючи також підвищений ризик аденокарциноми шлунка у цих пацієнтів. В недавніх рекомендаціях Європейського Товариства медичної онкології (ESMO) наголошується, що *H. pylori* слід ретельно шукати у випадках лімфоми шлунка (якщо негативний результат у тканині, слід провести дослідження серологічні дослідження, аналізи калу та дихальний тест). До лікування тестування для забезпечення ерадикації обов'язкове; другу лінію лікування слід використовувати, якщо інфекція зберігається. Ендоскопічна ремісія може зайняти рік або більше [67]. *H. pylori*-негативні випадки заслуговують на особливу увагу. Мета-аналіз повідомляє про 30% повну відповідь на ерадикаційне лікування навіть в *H. pylori*-негативних випадках [68,69]. Підтримка рекомендацій ESMO потребує очікування 3–6 місяців після ерадикації для оцінки регресу лімфоми у *H. pylori*-негативних пацієнтів перед початком іншого лікування — як правило опромінення при локалізованих захворюваннях, або хіміотерапія при більш запущених випадках. Таким чином, рекомендації ESMO тепер розширили цю рекомендацію для ерадикації *H. pylori* для всіх випадків В-клітинної лімфоми шлунка (переважний термін ВООЗ), незалежно стадії [65-67, 70–73].

Твердження 15: *H. pylori* позитивно і негативно асоціюється з деякими позагастроуденальними розладами, однак причинно-наслідковий зв'язок між цими асоціаціями остаточно не доведений. Згода 90%. Рівень доказів D2.

За винятком кількох чітко визначених пов'язаних клінічних умов з інфекцією *H. pylori*, про які повідомляється у твердженні 13, залишається невизначеність і часті суперечливі висновки про роль *H. pylori* як потенційного тригера деяких хвороб поза ШКТ [74–76]. *H. pylori* інфекція була позитивно пов'язана з серцево-судинними захворюваннями (гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт), метаболічними розладами (метаболічний синдром, інсулінорезистентність, цукровий діабет), нейродегенеративними захворюваннями (хвороба Альцгеймера, Хвороба Паркінсона, розсіяний склероз), мігрень, хронічна кропив'янка і розацеа. Тим не менш, цих асоціацій недостатньо для демонстрації причинно-наслідкового зв'язку, який виправдовує ерадикацію *H. pylori*. Зворотні (негативні) асоціації також були описано між інфекцією *H. pylori* та рядом екстра-гастроуденальних розладів. Наприклад, зниження показників *H. pylori* в деяких країнах пов'язують із зростанням поширеності астми та інших atopічних захворювань, ожиріння та ЗЗК [75, 77–79].

Твердження 16: Пандемія COVID-19 негативно вплинула на лікування *H. pylori*. Згода 86%. Рівень доказів A1.

COVID 19 негативно вплинула на профілактику та лікування багатьох станів, у тому числі пов'язаних з *H. pylori* хвороб. Багато заходів з профілактики раку та скринінгу, в тому числі колоректального раку, були змінені або навіть тимчасово припинилися, а потім тестування інтенсивніше наздоганялось в періоди поліпшення епідеміологічної ситуації. Кількість планових амбулаторних консультацій зменшилася під час пандемії, в тому числі кількість гастроентерологічних консультацій [80]. Дихальний тест було припинено у багатьох підрозділах по всій Європі, очікуючи, що це призведе до зниження якості діагностики *H. pylori*, якщо замість нього використовувались менш точні тести. Є негативний вплив COVID-

19 на рівень виявлення раку [81]. Слід зазначити, що при дотриманні належним чином техніки гігієни та стерилізації, ризик передачі COVID-19 при виконанні ендоскопії був низьким [82].

Робоча група 2. Діагностика інфекції *H. pylori*

Твердження 1: У молодих пацієнтів з диспепсією (віком до 50 років) без специфічних ризиків і відсутністю тривожних симптомів, рекомендовано неінвазивне тестування на інфекцію *H. pylori*. Згода 97%. Рівень доказів А1.

Існує кілька неінвазивних тестів, які можуть виявити *H. pylori* з високою чутливістю та специфічністю [83]. Ці настанови включають дихальний тест на ¹³С-сечовину (¹³С-СДТ), на фекальний антиген калу (ФАТ) та серологічні тести на анти-*H. pylori* антитіла IgG. Останні не розрізняють активну та попередньо перенесену інфекцію та тому не підходять для оцінки успіху лікування. Усі тести мають певні обмеження в певних групах пацієнтів. У регіонах/популяціях із низькою поширеністю *H. pylori* внаслідок ймовірності хибнопозитивного результату рекомендується провести підтверджуючий тест. Віковий поріг у 50 років може коливатися від 45 до 55 років залежно від різних країн і регіонів по відношенню до віковий ризик раку шлунка.

Твердження 2: У пацієнтів з диспепсією старше 50 років необхідно провести ендоскопію верхніх відділів ШКТ. Функціональна серологія може розглядатися як додатковий діагностичний інструмент. Згода 94%. Рівень доказів В1.

Ризик раку шлунка зростає з віком [84,85]. При диспепсії пацієнти старше 50 (45–55) років, особливо з супутніми факторами ризику, рекомендується ендоскопія верхніх відділів ШКТ. Функціональна серологія шлунка (тобто пепсиноген I–II та гастрин 17) може забезпечити додаткову діагностичну інформацію, потенційно корисну для спостереження за пацієнтами. При неінвазивній оцінці атрофії к тілі шлунка, функціональна серологія показала високий рівень точності (96%) і дуже високу негативну прогностичну цінність (98%) [86].

Твердження 3. Якщо показана ендоскопія, слід: (1) застосовувати найкраще доступні технології; (2) включають взяття біопсії. Біоптати, отримані відповідно до валідованих протоколів, повинні разом призвести до етіологічної діагностики та визначення стадії гастриту. При будь-яких вогнищевих ураженнях повинні бути взяті додаткові біопсії. Згода 100%. Рівень доказів А2.

Ендоскопічне обстеження шлунка поєднується з взяттям біопсії, що є найбільш надійною, чутливою і специфічною діагностичною процедурою при оцінці пацієнтів із тривожними гастроезофагеальними симптомами. 87–89 Незалежно від клінічних показань [87–91] ендоскопія верхніх відділів ШКТ повинна проводитися з виконанням конкретних вимог до якості [92]: (1) відмивання слизової (проводиться незалежно від місцевих обмежень); (2) адекватний час огляду; (3) ендоскопічна оцінка всіх відділів слизової оболонки шлунка (тіло, дно або антральний); (4) фотографічний запис. Після належного навчання ендоскопія високої роздільної здатності (реалізована за допомогою віртуальної хромоендоскопії) покращує діагностичну ефективність і забезпечує надійну оцінку як запальних уражень, атрофії слизової оболонки, так і вогнищевих аномалій. Ендоскопія дозволяє отримати зразки біопсії для визначення фенотипу гастриту/стадії та мікроскопічного профілювання будь-якого вогнищевого ураження [90–95]. Принаймні дві біопсії повинні бути отримані з обох функціональних відділів, антрального відділу та тіла шлунка, і зразки повинні бути

представлені в різних контейнерах [89–91]. Гістологічна діагностика гастриту проводиться за критеріями OLGA та OLGIM [95,96]. Необхідно також взяти додаткові зразки тканини для оцінки статусу *H. pylori* [93]. Вогнищеві ураження, що потенційно містять дисплазію, повинні бути окремо ідентифіковані та подані на мікроскопічне фенотипування і можливу послідовну ендоскопічну підслизову дисекцію (ESD) [97].

Коментар робочої групи: Виконання поліпозиційної біопсії абсолютно усім пацієнтам при ЕГДС є невиправдане, не стандартизоване, не відповідне жодним рекомендаціям закордонних фахівців (асоціацій), та ще й несе невиправдано кошторисне навантаження на патоморфологічну службу України. В Британії пропонується, щоб базова ендоскопія з біопсією була розглянута у людей у віці ≥ 50 років, з лабораторними доказами перніціозної анемії, обумовленою дефіцитом вітаміну В12 чи з позитивними антитілами до парієтальних клітин шлунка, або до внутрішнього фактору [4]. Іншої думки азійські дослідники. У Азійському консенсусі [5] відзначається, що «Ендоскопічна характеристика за допомогою покращеного зображення дозволяє уникнути непотрібних біопсій при поверхневих ураженнях верхніх відділів шлунково-кишкового тракту».

У 1969 р. Кімура та Такемото запропонували систему класифікації АГ, засновану на протяжності атрофії. У цій системі атрофія шлунка класифікується як закритий (С) або відкритий (О) тип, кожен з яких має ступінь, заснований на ступені атрофічної межі. Численні дослідження демонструють, що тяжка або велика атрофія (типи О2–О3) має значно більший кумулятивний ризик раку шлунка порівняно з легкою атрофією (типи С1–С2). [6, 7, 8]. Ці результати узгоджуються з даними, отриманими на основі систем OLGA/OLGIM. У японських рекомендаціях [9] відзначається – що атрофія слизової оболонки шлунка (класифікація Кімура-Такемото), що ендоскопічно спостерігається, дозволяють стратифікувати ризик раку шлунка на низький або високий. Е взаємозв'язок між ризиком раку шлунка та поширенням ендоскопічної атрофії слизової оболонки шлунка, що оцінюється за класифікацією Кімура-Такемото. Ризик раку шлунка збільшується з прогресуванням атрофії; ризик становив 1,7 (95% ДІ 0,8–3,7) для випадків помірної атрофії та 4,9 (95% ДІ 2,8–19,2) для випадків тяжкої атрофії [9]. Наведені данні, що поширеність раку шлунка склала 0% (0/4506) для СІ (по Кімура-Такемото), 0,25% (9/3660) для СІІ, 0,71% (21/2960) для СІІІ, 1,32% (75/5684) для ОІ, 3,70% (140/3780) для ОІІ та 5,33% (160/3004) для ОІІІ. Таким чином частота раку шлунка значно збільшувалася з прогресуванням ендоскопічної атрофії слизової оболонки шлунка.

Враховуючи ці та інші данні, питання виконання поліпозиційної біопсії обговорювалося на VIII з'їзді громадської організації “ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ЕНДОСКОПІСТІВ УКРАЇНИ”, 23-24 вересня 2021 р.

Враховуючи вимоги НСЗУ Виконання поліпозиційної біопсії для оцінки за системами «OLGA»/«OLGIM» (оперативні системи оцінки гастриту) (в антральному відділі по малій і великій кривизні, куті шлунку, у тілі шлунку по великій і малій кривизні) для діагностики передракових змін слизової оболонки шлунку, за наявності показань. Було прийнято рішення з'їзду:

Поліпозиційну біопсію для оцінки за системами «OLGA»/«OLGIM» (оперативні системи оцінки гастриту) (в антральному відділі по малій і великій кривизні, куті шлунку, у тілі шлунку по великій і малій кривизні) для діагностики передракових змін слизової оболонки шлунка виконувати:

- у пацієнтів з ендоскопічними ознаками атрофії слизової оболонки шлунка за Кімура-Такемото О3;
- у пацієнтів з обтяженим анамнезом що до раку шлунка у родичів першої лінії (мати, батько) та ендоскопічними ознаками за Кімура-Такемото О2 та О3.

Всесвітня ендоскопічна організація виділила мінімальні елементи для скринінгу та діагностики раку шлунка (РШ) на основі міжнародного консенсусу Delphi з метою підтримки країн, які не мають національних посібників зі скринінгу та діагностики РШ [9]. Цей документ був заснований на існуючих національних та міжнародних керівництвах, а рекомендації були класифіковані відповідно до якості доказів і остаточно доопрацьовані за допомогою модифікованого методу Дельфі. Цей документ може бути основою клінічної настанови «Скринінг та діагностики раку шлунка» До речі в обговоренні наведені і Сіднейська система і застосування в азії класифікації Kimura-Takemoto з прицільною біопсією.

Враховуючи все вищевикладене питання проведення стадіювання атрофії слизової за критеріями OLGA необхідно доповнити положеннями:

Поліпозиційну біопсію для оцінки за системами «OLGA»/«OLGIM» (оперативні системи оцінки гастриту) (в антральному відділі по малій і великій кривизні, куті шлунку, у тілі шлунку по великій і малій кривизні) для діагностики передракових змін слизової оболонки шлунка виконувати:

- у пацієнтів з ендоскопічними ознаками атрофії слизової оболонки шлунка за Kimura-Takemoto O3;
- у пацієнтів з обтяженим анамнезом що до раку шлунка у родичів першої лінії (мати, батько) та ендоскопічними ознаками за Kimura-Takemoto O2 та O3.

Твердження 4: ^{13}C -СДТ залишається важливим інструментом діагностики *H. pylori* як до, так і після ерадикаційної терапії. Лимонна кислота (ЛК) є незамінним компонентом протоколу. Згода 87%. Рівень доказів A1.

^{13}C -СДТ широко використовується для діагностики *H. pylori*, а також для перевірки успішної ерадикації після лікування. Щоб подолати деякі проблеми, пов'язані з тестом, і підвищити точність і чутливість, ЛК запропонована як більш сприятлива, ніж інші тестові страви, такі як стандартна напіврідка їжа, напівжирна їжа та апельсиновий або яблучний сік [16–18, 98, 99]. ЛК допомагає уповільнити спорожнення шлунка, посилює шлунковий розподіл субстрату і збільшує його час контакту з уреазою *H. pylori* [99, 100]. Тестовий прийом їжі також може пригнічувати моторику антрального відділу і розслаблювати дно шлунка. В додаток, ЛК дешевше, ніж інші пробні страви, і щоб вони були більш смачні додаються підсолоджувачі [98,100]. Один звіт виявив збільшення гідролізу уреазу за допомогою ЛК, який не був пов'язаний із затримкою спорожнення шлунка [101]. Дослідження, проведені в азійських популяціях повідомили про обмежену різницю в продуктивності ^{13}C -СДТ з або без ЛК [102]. Однак інші дослідження, зокрема в умовах атрофії, виявили, що використання ЛК покращує чутливість ^{13}C -СДТ [103,104].

Твердження 5: Моноклональний ФАТ, якщо його належним чином проведено, є відповідним тестом до та після лікування *H. pylori*. Згода 96%. Рівень доказів A1.

Активна інфекція *H. pylori* шлунка призводить до виділення бактеріальних антигенів в кал пацієнта. Кілька тестів можуть виявити *H. pylori*-специфічні антигени (наприклад, каталази) у калі, забезпечуючи зручну неінвазивну діагностику, що підходить для пацієнтів до і після ерадикації [102-104]. Новіші тести використовують моноклональні антитіла [102]. Доступні ФАТ для *H. pylori* включають обидва набори - для імуноферментного аналізу (EIA), що використовується в лабораторіях, а також швидкі імунохроматографічні тести для тестування пацієнта гастроентерологом або лікарем загальної практики в офісі [102,105]. У більшості порівняльних досліджень лабораторні тести EIA працюють краще, ніж швидкі тести [103,106,107] але найкращі швидкі тести мають прийнятну ефективність для клінічного

діагностичного використання [108,109]. Результати різних доступних експрес-тестів суттєво відрізняються. Для більшості тестів чутливість була більш проблематичною, ніж специфічність, і користувачі повинні знати про обмеження при використанні конкретного тесту [105,106].

Твердження 6: Функціональна серологія шлунка (пепсиногени I–II і рівень гастрину 17), анти-*H. pylori* антитіла, антитіла до внутрішнього фактору і аутоантитіла до паріетальних клітин шлунка (APCA) можуть надати клінічно цінну інформацію про ймовірність атрофії слизової оболонки шлунка, в тому числі її етіології. Згода 98%. Рівень доказів A1.

Атрофія слизової оболонки шлунка внаслідок тривалого, несамообмежувального запалення слизової оболонки розпізнає дві основні етіології: *H. pylori* та аутоімунітет [5]. Ці два стани відрізняються топографією запальних/атрофічних уражень. Запалення/атрофія внаслідок інфекції *H. pylori* спочатку включає дистальний відділ шлунка (антрум), а пізніше поширюється на слизову оболонку проксимального (фундального) відділу, тоді як за визначенням, аутоімунний гастрит (АІГ) «обмежений» слизовою оболонкою дна/тіла шлунка.

Функціональна серологія шлунка (пепсиногени I–II та їх співвідношення), гастрин 17 (перш за все підвищується при аутоімунній атрофії) і APCA може надійно розрізнити ці дві етіологічні форми [110]. Серологічне дослідження пепсиногену та APCA також корисні для подальшого спостереження, може диференціювати аутоімунне ураження від гелікобактерного гастриту, також надаючи корисну інформацію про клінічне профілювання найбільш прогресуючих атрофічних стадій [111,112]. Сироваткові пепсиногени корисні для виявлення АІГ у пацієнтів, уражених на аутоімунний тиреоїдит [113]. Клінічне значення антитіл проти внутрішнього фактору обмежене через можливу появу пізньої стадії сероконверсії [114]. Рівні позитивності APCA не корелюють з тяжкістю атрофії, тоді як вони підходять для пепсиногену [110,111,115].

Твердження 7: Молекулярні методи (зокрема, ПЛР у реальному часі, секвенування повного геному та цифрова ПЛР) дозволяють виявити мутації *H. pylori*, пов'язані з резистентністю до кларитроміцину, левофлораксацину, тетрацикліну та рифампіцину. Згода 100%. Рівень доказів A1.

Поширеність резистентності до антибіотиків у *H. pylori* має стійкий характер збільшився за останні чотири десятиліття [116]. Золотим стандартом тестування на чутливість до антибіотиків є фенотипові методи, тобто тестування розведення агару, яке вимагає культури організмів, трудомістке і займає багато часу. Існує суттєва потреба в культурально-незалежних методах прогнозування стійкості до антибіотиків. Механізми резистентності *H. pylori* до антибіотиків зараз в основному вивчені та відомі [117]. Тепер можна виявити резистентність до кількох антибіотиків, що досягається шляхом виявлення різних мутацій або інших генетичних особливостей, яка змінюється таким чином, що кореляція між генотипами і фенотипи можуть бути або відносно простими (наприклад, для кларитроміцину та фторхінолонів), або дуже складними (наприклад, для метронідазолу). Як наслідок, точність методів молекулярного виявлення для прогнозування резистентності до антибіотиків сильно відрізняється між різними антибіотиками [118].

Резистентність до кларитроміцину відбувається, за дуже небагатьма винятками, через мутації в гені 23S рРНК. Відносно небагато мутацій (найголовніше, A2143G, A2142G і A2142C) відповідальні за майже всю клінічну резистентність [117]. Подібним чином резистентність до левофлораксацину здебільшого зумовлена точковими мутаціями в гені *gyrA*, тому ПЛР або тести на основі секвенування також можуть передбачити стійкість до хінолонів з хорошою точністю [118,119]. Стійкість до тетрацикліну здебільшого зумовлена мутаціями в 16S генах рРНК, а також до рифампіцину через мутації в РНК гену полімерази *rpoB* [117]. Для цих двох антибіотиків доступно менше даних, але молекулярні методи також можуть прогнозувати резистентність проти них у більшості випадків. Важливо, що резистентність до метронідазолу є дуже комплексною. Хоча деякі мутації (зокрема в гені *rdxA*) мають високу ступінь прогнозування резистентності до метронідазолу, багато інших генів також можуть впливати на сприйнятливість до метронідазолу, так що чутливість аналізів для специфічних генетичних змін є низькою щодо фенотипу резистентності до метронідазолу. Ситуація порівнянна для рідкісних випадків стійкості до амоксициліну. Повногеномні або цілеспрямовані секвенування наступного покоління обіцяють дозволити більш точне передбачення фенотипів резистентності до антибіотиків, включно з багатьма сприяючими мутаціями, такими як стійкість до метронідазолу або амоксициліну. Перші результати досліджень були багатообіцяючими [120–124].

Твердження 8: Шлункові біопсії, вилучені з експрес-тестів на уреазу (ШУТ), можна використовувати для молекулярного тестування за допомогою ПЛР. Згода 100%. Рівень доказів B2

Швидкий уреазний тест широко використовується для діагностики інфекції *H. pylori*. Найчастіше пробірки після зчитування результатів викидають, а для проведення молекулярних тестів використовують подальші біопсії. Методи на основі ПЛР широко використовуються для підтвердження діагнозу *H. pylori* і так, замість проведення додаткової біопсії для ПЛР або інших тестів, взяті біоптати для ШУТ можна повторно використовувати для виявлення *H. pylori* та *H. pylori* мутацій, пов'язаних зі стійкістю до кларитроміцину [125–128]. Кореляція між повторним використанням біопсії шлунка для ШУТ і для молекулярних тестів після зберігання при кімнатній температурі протягом 30 днів становила 93% [125]. У пацієнтів з негативними зразками ШУТ повторне використання біопсії шлунка для ПЛР-тестування буде особливо корисним для підтвердження інфекції *H. pylori*. Крім того, це зменшує витрати та навантаження як для лікаря, так і для пацієнта.

Повторне використання біопсії шлунка для ПЛР-тестування також особливо корисне в районах, де поширена інфекція *H. pylori*, і в установах для культурального дослідження та дослідження чутливості [125].

Твердження 9: Тест на чутливість до кларитроміцину, якщо він доступний через проведення молекулярних методів або культури, рекомендується перед призначенням будь-якої терапії, що містить кларитроміцин. Згода 91%. Рівень доказів A1.

ВООЗ і Рада Європейського Союзу виступають за розумне використання антибіотиків, щоб уникнути розвитку бактеріальної резистентності, що є однією з найбільших загроз глобальному здоров'ю [129]. Кларитроміцин в даний час є ключовим антибіотиком для ерадикації *H. pylori*, але за наявності резистентності ймовірність успіху лікування дуже низька, тобто цей антибіотик стає марним, але продовжує викликати стійкість в інших бактерій [130].

Один варіант полягає у тому, щоб уникати цього антибіотика, але це призводить до необхідності четвертої терапії, які є ефективними методами лікування [131]. Це також створює несприятливий вплив, особливо на кишкову мікробіоту та резистентність інших бактерій, оскільки четверта терапія включає три протимікробні препарати, наслідки яких не враховані в огляд, згаданий вище [131,132]. Щоб уникнути цієї дилеми, простий метод полягає в тестуванні на чутливість до кларитроміцину. Дійсно, тестування на антимікробну чутливість проводиться для будь-якого інфекційного захворювання, коли існує ризик резистентності. Крім стандартного методу, включаючи культуру та антибіограму, ми тепер маємо доступ до молекулярних тестів, особливо наборів ПЛР у реальному часі, які є комерційно доступними та забезпечують чудову чутливість і специфічність для виявлення як *H. pylori*, так і його чутливості до кларитроміцину [133]. Такі тести також виконуються швидко (у кілька годин) і не вимагають особливих умов транспортування, на відміну від культури. Попереднє заперечення щодо відсутності більше не відповідає дійсності, оскільки після пандемії COVID-19 мільйони ПЛР у реальному часі були виконані у лабораторіях віртуально. Недавній систематичний огляд і мета-аналіз зазначив, що зведений ВР ерадикації у пацієнтів з чутливістю проти резистентних штамів до кларитроміцину становив 0,682 (95% ДІ від 0,636 до 0,731) [134], а в іншому дослідженні ВШ для невдачі схем, що містять кларитроміцин, становив 6,97 (95% ДІ 5,23 до 9,28) [135]. Порогове значення резистентності до кларитроміцину в 15% було запропоновані в минулому але зараз цей поріг перевищено у більшості регіонів ВООЗ, що є підставою для систематичного тестування [135]. А обмеженням може бути необхідність виконання ендоскопії, яка вважається непотрібною для молодих пацієнтів, із віковими обмеженнями залежно від на регіонального ризику раку шлунка. Прогрес досягнуто в можливому виділенні ДНК і, відповідно, ПЛР фекальних зразків. Недавній мета-аналіз виявив чутливість 91% і специфічність 97% [136]. Застосування систематичного виявлення резистентності до кларитроміцину дозволить використовувати оптимізовану потрійну терапію для 60–90% пацієнтів, а отже, обмежити наслідки четвертої терапії.

Твердження 10: Під час короткострокового постерадикаційного (4–6 тижнів) спостереження, не слід використовувати антибіотики або вісмут для забезпечення оптимального тестування на *H. pylori*. Прийом ППП слід припинити за 14 днів до тестування. Згода 96%. Рівень доказів А1.

Лікування *H. pylori* у багатьох випадках пригнічує інфекцію навіть якщо викорінення не вдається через різні фактори, переважно пов'язані між собою до антибіотикорезистентності. З цієї причини відсутність бактерій у кінець лікування було названо «очищенням», а відсутність після період у 4–6 тижнів після лікування визначається як «ерадикація» [137]. Такий період без прийому препарату необхідний, щоб виключити повторне розмноження бактерій, яке може виникнути з такою затримкою та потенційно призвести до хибнонегативних результатів тесту. Отже, будь-які препарати, що негативно впливають на ріст *H. pylori*, наприклад, антибіотики, вісмут (принаймні 4 тижні) та ППП (14 днів) слід уникати протягом визначеного періоду часу. Якщо необхідне знеболення, слід застосовувати препарати, які не впливають на *H. pylori*, наприклад, антагоністи H₂-рецепторів [138], засоби для захисту слизової оболонки шлунка або антацидні препарати. Серологія не може бути використана для перевірки успішності ліквідації.

Твердження 11: Тести на сироваткові антитіла IgG проти *H. pylori* можуть слугувати як скринінговий тест у конкретних клінічних ситуаціях. Згода 91%. Рівень доказів A1.

Клінічні умови, при яких серологічні тести можуть мати особливе значення, включають кровоточиву пептичну виразку, шлункову MALT-лімфому, рак шлунка, атрофія, нещодавнє застосування антибіотиків або ІППІ [83,139–141]. Важливо, що серологічний аналіз не вказує на активну інфекцію, оскільки антитіла зменшуються повільно після ерадикації бактерій і позитивний тест все ще можна спостерігати через кілька місяців. Таким чином, серологія не підходить для постерадикаційного підтвердження. Інші обмеження полягають у різноманітності штамів *H. pylori*, і тому необхідно використовувати перевірені на місцевому рівні тести. Дійсно, було показано що тести з використанням антигенів із західних країн можуть призвести до поганих результатів у країнах Азії. Також важливо мати добре перевірений рівень відсікання для позитивності. Незважаючи на це, неоднозначними все ще можуть бути отримані результати, що вимагають подальшого спостереження. Для пошуку було використано кілька комбінацій антигенів – маркерів схильності до раку шлунка, але жоден не може бути рекомендований для поточного використання.

Твердження 12: Атрофія слизової оболонки шлунка визначається як «втрата нативних залоз». Атрофія є основним фактором ризику неспадкового раку шлунка, оцінюється за допомогою ендоскопії та гістології, а також може бути додатково оцінена за допомогою функціонального серологічного дослідження шлунка. Згода 100%. Рівень доказів A1.

Тривалий гелікобактерний гастрит і АГ можуть призвести до втрати власних шлункових залоз, тобто атрофії слизової оболонки. Атрофія є передраковим станом для неспадкового/несиндромального раку шлунка, такого як аденокарцинома. Втрата залози включає два основних гістологічних варіанти: (1) зникнення (тобто зменшення) залозистих одиниць, заміщення фіброзом lamina propria, (2) метапластичне заміщення нативних залоз (2a) кишкова метаплазія (ІМ) [142]; (2b) псевдопілорична метаплазія (спазмолітична експресія поліпептиду метаплазії (SPEM)) [142–144]. Гістологічна відтворюваність оцінки атрофії між спостерігачами, підтверджена морфометричним навчанням, спонукає визначити пріоритетність відповідної підготовки [143,144].

Гістологічна оцінка атрофії включає всі мікроскопічні підтипи атрофії, які слід оцінювати як загальний відсоток, що зустрічається в доступних зразках біопсії (розрізнення оксинтичного проти слизового секреторного оточення, які повинні бути зібрані в окремих контейнерах) [145–147]. Оцінка(и) атрофії встановлюють гістологічну стадію гастриту (OLGA або OLGIM). Гістологічне визначення стадії гастриту незмінно визнається надійним предиктором ризику раку шлунка [148,149]. Пепсиногени в сироватці крові мають сильну кореляцію з гастритом OLGA/OLGIM III/IV стадії та надають достовірну інформацію щодо наявності важкої атрофії. Їх використання при скринінгу важкої атрофії або для підвищення точності гістологічної оцінки змін при атрофії мають нерівний розподіл, що варто враховувати [150–152].

Твердження 13: Результатом гістологічної оцінки атрофії є остаточне визначення стадії гастриту (OLGA/OLGIM), яке постійно ранжується як індивідуальний ризик раку

для кожного пацієнта. Гістологічна стадія робить субтип ІМ клінічно зайвим. Згода 97%. Рівень доказів А1.

Визначення стадії гастриту базується на значенні середнього балу атрофії, окремо отриманого зі слизової оболонки шлунка антрума (дистальний відділ шлунка, що виділяє слиз, включаючи кут шлунка) і тіла шлунка (проксимальний шлунок). Стадіювання OLGA включає гістологічну оцінку всіх підтипів атрофії (тобто метапластичні та неметапластичні), тоді як OLGIM розглядає лише ІМ [149,153]. Обидві системи постановки не вимагають підтипів ІМ [154]. Мета-аналіз проспективного дослідження випадок-контроль постійно демонструють значний зв'язок між стадіями OLGA/OLGIM III/IV (тобто стадіями високого ризику) і ризиком раку шлунка [155]. OLGIM розглядається як більше відтворювана класифікація, ніж OLGA; OLGIM-шкала, однак, не включає оцінку псевдопілоричної атрофії (синонім: SPEM), який, як стверджували, є передраковим ураженням [156].

У двох когортних дослідженнях (218 пацієнтів) ВР неоплазії шлунку, асоційованої з OLGA III–IV, становила 27,70 (95% ДІ 3,75 до 204,87); в іншому когортному дослідженні (125 пацієнтів) ВР дисплазії високого ступеня, пов'язаної зі стадією високого ризику OLGIM становив 16,67 (95% ДІ від 0,80 до 327,53) [155].

Твердження 14: При *H. pylori*-негативному гастриті (первинному або після ерадикації), клінічно підозрюваному АІГ необхідно дослідження на гастрин, співвідношення пепсиногенів та аутоантитіла до внутрішнього фактора і парієтальних клітин. Клінічні фактори і функціональна серологія може дати обґрунтування будь-якої подальшої необхідності ендоскопії/гістологічного дослідження. Згода 91%. Рівень доказів В2.

Поширеність аутоімунного гастриту (АІГ) коливається між 0,5% і 4,5% зі значними коливаннями відповідно до географічних регіонів. АІГ здебільшого асоціюється з аутоімунними супутніми захворюваннями, переважає у жінок і зростає з віком [157]. За визначенням, «первинний» АІГ є топографічно обмеженим до оксинтної слизової оболонки, де він має або неатрофічний, або атрофічний фенотип. Може бути «вторинний» імуноопосередкований гастрит, спровокований інфекцією *H. pylori* [158]. Клінічна підозра на АІГ потребує дослідження на анемію та серології (пепсиногени, гастрин 17, аутоантитіла проти внутрішнього фактора та парієтальних клітин) [159].

При первинному АІГ ризик виникнення аденокарциноми суперечливий, але незмінно вважається, що він нижчий, ніж при мультифокальній атрофії (за участю слизової оболонки антрального відділу та тіла), яка є наслідком довготривалої інфекції *H. pylori* [160]. Переконливі докази АІГ здебільшого підвищують ризик нейроендокринних пухлин тип І, так звані «карциноїди» [159]. Початкова оцінка шлунка на аутоімунність заснована на симптомах, які можуть включати анемію та супутні захворювання [157]. Ендоскопія включає взяття біопсії як з антрального, так і тіла шлунка, які суворо вимагають подання у двох окремих контейнерах [8,161]. Гістологічний діагноз ґрунтується на ознаках оксинтально-обмеженого гастриту, з або без супутньої атрофії, і має включати імуногістохімічну оцінку клітин ECL. Графік ендоскопічного спостереження первинного (обмежений корпус) АІГ зазвичай рекомендується кожні 2–4 роки. Можливе серологічне спостереження (гастрин 17, пепсиногени I/II) корисне для моніторингу атрофії шлунка, обмеженої його тілом. Графік спостереження за «вторинним» аутоімунним атрофічним гастритом (за участю як антральної, так і оксинтальної

слизової оболонки у хворих, які були ерадіковані від *H. pylori*), вірогідно відповідає тому, що рекомендований для атрофічного гастриту, переважно спричиненого *H. pylori* [94,115,162].

Твердження 15: Наразі жодні широкомасштабні випробування не надали доказів того, що молекулярні біомаркери можуть надійно передбачити ризик неспадкового (тобто несиндромного) раку шлунка. Згода 97%. Рівень доказів B2.

Хоча деякі спостережні дослідження, а також систематичні огляди показали підвищений ризик раку шлунка, пов'язаний з деякими молекулярними поліморфізмами/порушеннями регуляції, немає послідовних доказів, які б припускали, що генетичне тестування прогнозує індивідуальний ризик раку шлунка [163–170]. Молекулярне тестування для спадкового раку шлунка є помітним винятком.

Твердження 16: У пацієнтів із ерадикацією *H. pylori* при гастриті низького ступеню, належним чином оціненого за допомогою ендоскопії/гістології, вимагає лише клінічного спостереження. Згода 100%. Рівень доказів B1.

За відсутності факторів ризику для спостереження (високі показники ендоскопічної оцінки IM/атрофії, AIG або сімейного анамнезу раку) пацієнти з гастритом низького ступеню (OLGA 0-I) за оцінкою при належному обстеженні (тобто при високоякісній ендоскопічній/гістологічній оцінці) мають дуже низький ризик розвитку раку шлунка, і їм не слід проводити заплановану ендоскопію спостереження [89, 163,171,172]. Гастрит II стадії у хворих на диспепсію та/або неналежне базове дослідження вимагає повторного діагностичного обстеження. Функціональну серологію шлунка (пепсиноген I–II, гастрин) ніколи не слід застосовувати як скринінговий тест на рак, його можна розглядати як підтримку клінічного обстеження [173].

Твердження 17: Після успішної ерадикації *H. pylori* пацієнти з високою стадією (OLGA/OLGIM III-IV) гастриту та/або великою ендоскопічною атрофією все ще знаходяться в групі ризику раку шлунка. Терміни проведення ендоскопічного/гістологічного дослідження та нагляду базується на стадії гастриту, оціненій під час останнього огляду. Згода 100%. Рівень доказів B1.

Інфекція *H. pylori* незмінно визнана найбільш важливим фактором ризику спорадичного раку шлунка [1,2]. Проте, навіть після успішної ерадикації у пацієнтів, у яких виявлено OLGA/OLGIM стадії III/IV та/або показує виражену атрофію при ендоскопічному дослідженні, залишаються в групі підвищеного ризику прогресування раку [174–180]. OLGA або OLGIM – відповідна гістологічна стадія системи для оцінки ступеня тяжкості атрофії. Хоча IM є компонентом атрофії і також міститься всередині OLGA, при системі проміжної обробки в OLGIM вона є єдиним параметром. Таким чином, OLGA є вичерпним визначенням атрофії (включає SPEM та IM) і може діагностувати передракові зміни раніше. Обидві системи дозволяють виявляти пацієнтів з підвищеним ризиком раку шлунка і тому потребують спостереження. Терміни подальшого спостереження залежить від конкретних особистих умов (наприклад, наявність сімейного ризику раку шлунка) і в середньому становить 3 роки, як зазначено в Європейських Рекомендаціях MAPS II [89,179,180].

Твердження 18: Внутрішньоепітеліальна неоплазія низького та високого ступеня потребує: (1) підтверджуючої гістологічної оцінки, (2) картування шлунка за допомогою ендоскопії високої роздільної здатності та (3) прицільної ендоскопічної резекції слизової

оболонки (EMR) або ендоскопічної підслизової дисекції (ESD), особливо для високого ступеня, в спеціалізованих центрах ендоскопії. Абляція не скасовує ризик метакронного раку. Ерадикація *H. pylori* і спостереження після абляції є обов'язковими. Згода 100%. Рівень доказів A1.

Навіть після успішної ерадикації *H. pylori* внутрішньоепітеліальна неоплазія (синонім: дисплазія), становить значний ризик для прогресування до інвазивного раку. Ерадикація *H. pylori* завжди має бути підтвердженою, також рекомендовано підтверджуючу ендоскопічну/гістологічну оцінку. При дисплазії високого ступеня ризик розвитку раку (синхронний та/або метакронний) дуже високий, і слід запланувати ендоскопічне/гістологічне спостереження відповідно [181–183]. Ендоскопічне картування є обов'язковим (ендоскопія з великим збільшенням у спеціалізованих ендоскопічних центрах), і кожен зразок біопсії повинен бути топографічно ідентифікований.

Дисплазія (наявність і градація) потребує підтвердження другою думкою. EMR або підслизова дисекція є першим терапевтичним варіантом (залежно від ендоскопічних характеристик ураження). Більшість диспластичних уражень виникає на тлі гастриту високої стадії (OLGA/OLGIM III/IV стадії). Після успішної абляції ризик метакронного раку вимагає ендоскопічного спостереження [183–186]. Час ендоскопічного спостереження залежить від стадії гастриту (ендоскопія та/або гістологія).

Робоча група 3: Лікування інфекції *H. pylori*

Преамбула

Метою будь-якої антимікробної терапії є надійне лікування інфекції *H. pylori* у більшості (наприклад, $\geq 90\%$) пацієнтів. Це вимагає застосування протимікробних засобів, до яких чутливі місцеві інфекції. Лікар отримує знання про резистентність населення до антимікробних препаратів кількома методами. Антимікробна чутливість тестування можна проводити на штамах *H. pylori* від інфікованих пацієнтів шляхом молекулярного тестування, найбільш актуальним для кларитроміцину, або посівом з подальшою антибіограмою, яка стосується всіх антибіотиків. Існує ряд комерційних наборів, які дозволяють тестування на чутливість до кларитроміцину (і, можливо, хінолонів) за допомогою ПЛР. Зараз ПЛР доступна практично у всіх лікарнях і є досить простою процедурою.

Інша можливість, набагато менш точна, полягає в дослідженні поширеності резистентності до кларитроміцину (і хінолонів) в інших організмів у спільноті, таких як респіраторні патогени. По-третє, що є загальнодоступним для всіх, це перегляд результатів ерадикаційної терапії, яка регулярно проводиться у всіх пацієнтів, і обмін даними. Невдача лікування з іншою оптимізацією терапії є переконливим свідченням наявності резистентності та того, що таку терапію більше не слід рекомендувати та використовувати, якщо місцева сприйнятливості не підтверджена культуральним або молекулярним тестуванням [187].

Твердження 1: Розумно рекомендувати, щоби тести на чутливість (молекулярні або післякультуральні) проводились регулярно та рутинно, навіть до призначення лікування першої лінії. Однак, узагальнене використання такої стратегії з урахуванням сприйнятливості в рутинній клінічній практиці ще належить встановити. Згода 91%. Рівень доказів D2.

Стійкість *H. pylori* до антибіотиків досягла тривожного рівня в усьому світі.¹³⁵ Потрібні локальні мережі спостереження та вибір відповідних схем ерадикації для кожного регіону. Індивідуальне лікування *H. pylori*-інфекції на основі систематичного тесту на чутливість до антимікробних препаратів корисний для обмеження збільшення глобальної стійкості до антибіотиків, уникаючи використання непотрібних антибіотиків. Однак чи слід пацієнтам систематично перед проведенням ерадикації *H. pylori* проходити верхню ендоскопію для отримання бактеріальної культури (або молекулярні методи, такі як ПЛР) в клінічній практиці залишається спірним питанням [188]. З одного боку, моделі місцевої резистентності і показники ефективності в контексті конкретного середовища необхідні для встановлення правильного лікування інфекції у реальних умовах. Було запропоновано тестування на сприйнятливості, особливо для кларитроміцину, за допомогою молекулярного тестування, що забезпечує результат одночасно з виявленням *H. pylori*. Стійкість до кларитроміцину має вирішальне значення, тому що, якщо кларитроміцин-резистентність присутня, кларитроміцин не гратиме жодної ролі при ерадикації. З іншого боку, на жаль, сприйнятливості до кларитроміцину *in vitro* не обов'язково призводить до ерадикації *in vivo* через кілька інших причин неефективності ерадикації. Крім того, ендоскопія має кілька недоліків: вона дорога і незручна, а також нерідко часто включає тривалий час очікування. Крім того, оскільки більшість результатів ендоскопії є нормальними, вони не сприяють діагностиці. Підсумовуючи, незважаючи на те, що виконання ендоскопічної оцінки верхнього відділу ШКТ у всіх пацієнтів з диспепсією є теоретичним варіантом, це не є таким завжди на практиці.

Для вибору запропоновано декілька діагностичних стратегій у пацієнтів з диспепсичними симптомами, які, як очікується, принесуть користь від ендоскопії. Стратегія «тестувати та лікувати» заснована на пошуку *H. pylori* та її подальшій ерадикації при виявленні. Кілька проспективних досліджень підтримали використання цієї стратегії, і вона рекомендована всіма міжнародними консенсусами [21]. Враховуючи, що диспепсія є основним показанням до ерадикації *H. pylori*, існує протиріччя між рекомендацією стратегії на основі сприйнятливості та стратегією тестування та лікування, тому що посів (або ПЛР) та тест на чутливість вимагає ендоскопічне дослідження для отримання біопсії. Проте нещодавно були розроблені неінвазивні методи оцінки чутливості до антибіотиків, такі як зразки калу [188].

Кілька мета-аналізів порівнювали показники лікування на основі визначення чутливості проти емпіричної терапії *H. pylori* першої лінії, але всі мають значні обмеження. Перший мета-аналіз, зосереджений саме на лікуванні першої лінії, включив лише п'ять РКД, і автори зробили висновок, що культуральна потрійна терапія була більш ефективною, ніж стандартна потрійна терапія при лікуванні першої лінії [189]. Другий мета-аналіз вибрав РКД, щоманалізували окремо першу та другу лінії лікування. У лікуванні першої лінії (дев'ять досліджень) чутливість-керована терапія була більш ефективною, ніж емпірична 7–10 денна потрійна терапія (таку схему призначали в більшості досліджень). Третій мета-аналіз включав як РКД, так і не РКД (загалом дев'ять досліджень) [8]. Індивідуальна терапія першої лінії показала вищі показники ерадикації, ніж емпіричні схеми. Нарешті, інший мета-аналіз оцінював лише лікування першої лінії та показав кращу загальну ефективність, що спостерігали при стратегії з оцінкою чутливості (хоча результати були на межі статистично значущого) [190]. Однак, при призначенні лише емпіричного лікування першого ряду четвертним режимом (як з вісмутом, так і без нього, за винятком субоптимальної потрійної

терапії), без урахування поліморфізму гену CYP2C19, відмінностей в ефективності у порівнянні з групою на основі чутливості виявлено не було; ця відсутність різниці була підтверджена, коли були включені лише РКД.

Таким чином, ці автори дійшли висновку, що лікування на основі визначення чутливості не було кращим, ніж емпіричне лікування Н. pylori в першій лінії, якщо застосовувались найновіші емпірично обрані чотирьохкомпонентні схеми [190].

Практичні, економічні і логістичні проблеми потрібно буде оцінити та вирішити відповідно до цільових популяцій та клінічних ситуацій, щоб дозволити призначення найефективніших препаратів першого ряду для ерадикації *H. pylori* тобто тих режимів, які забезпечують показники одужання $\geq 90\%$ при застосуванні локальних алгоритмів лікування (рисунок 1). Це також вимагає моніторингу показників ерадикації *H. pylori* в нашій клінічній практиці, яку слід постійно перевіряти, щоб підтвердити, щоби ми завжди підтримувати високий рівень успіху

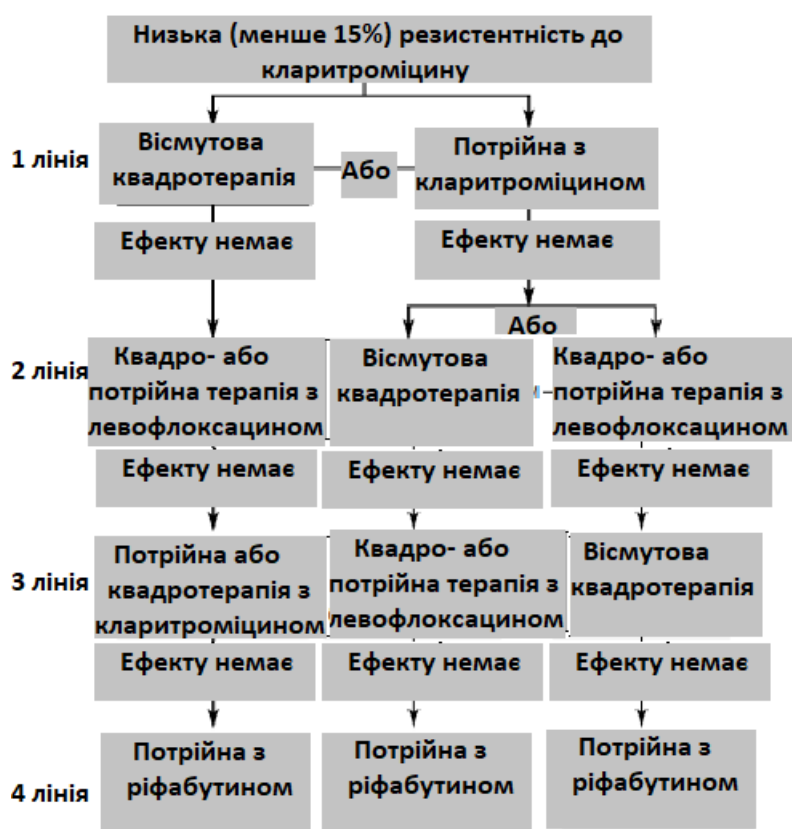


Рис. 1. Алгоритм ерадикаційної терапії *H. pylori* у разі відсутності індивідуальних результатів на чутливість мікроорганізму до антибіотиків при низькій популяційній резистентності до кларитроміцину

Коментар робочої групи: Робоча група підтримує положення рекомендацій експертів JSPGHAN про те, що ерадикаційна терапія першої лінії може бути проведена дітям, інфікованим *H. pylori* із встановленим діагнозом та/або за наявності клінічних ознак, які є показанням для проведення лікування, після досягнення ними п'ятирічного віку (Рівень доказів D) (11). Дози лікарських засобів, які рекомендуються використовувати при проведенні терапії першої лінії у дітей, наведені в таблиці нижче(12;13).

Лікарські засоби, які рекомендуються при проведенні першої лінії терапії у дітей

Препарат	Добова доза	Максимальна добова доза (мг)
ППП		
Лансопразол	1,5 мг/кг	60
Омепразол	1.0 мг/кг	40
Рабепразол	0,5 мг/кг	20
Езомепразол	Дітям із масою тіла < 30 кг - 20 мг Дітям із масою тіла ≥ 30 кг - 40 мг	40
Антибіотики		
Амоксицилін	50 мг/кг	1500
Кларитроміцин	15–20 мг/кг	800
Метронідазол	10–20 мг/кг	500

Перевага надається потрійним схемам, які включають ППП та два антибіотики (Згода 100%. Рівень доказів А). При ідентифікації штамів *H. pylori*, чутливих до кларитроміцину, або при не встановленій чутливості до кларитроміцину, рекомендується призначення поєднання ППП з амоксициліном та кларитроміцином (Згода 100%. Рівень доказів В), а при ідентифікації штамів *H. pylori*, нечутливих до кларитроміцину, рекомендується призначення поєднання ППП з амоксициліном та метронідазолом (Згода 100%. Рівень доказів В) (11). Ефективність ерадикаційної терапії поєднанням ППП/амоксицилін/кларитроміцин та поєднанням ППП/амоксицилін/метронідазол у дітей становить 91,7% та 93,4%, відповідно (14). Дані схеми ерадикаційної терапії характеризуються хорошим профілем безпеки та переносимості (15).

Твердження 2: Якщо тест на індивідуальну чутливість недоступний, рекомендованим лікуванням першої лінії в зонах високої (> 15%) або невідомої кларитроміцин-резистентності є квадротерапія на основі препаратів вісмута. Якщо це недоступно, можна розглянути супутню чотирикомпонентну терапію без вісмуту. Згода 92%. Рівень доказів В1.

Якщо тест на чутливість ще не доступний, лікар повинен спиратися на поширеність стійкості до антибіотиків серед населення, і поточні показники місцевого лікування за певними схемами. Якщо це невідомо, слід припустити високу поширеність резистентності до кларитроміцину. Висока поширеність кларитроміцин-резистентності призведе до високого рівня невдачі ерадикації, якщо застосовувати схеми, що містять кларитроміцин. Це, звичайно, буде у випадку потрійної або послідовної терапії, що містять кларитроміцин, де успіх проти стійких до кларитроміцину штамів склав лише 43% і 75% відповідно [192].

Четвертна супутня терапія без вісмуту мала перевагу порівняно з послідовною терапією в прямих випробуваннях проти кларитроміцин-резистентних штамів (92% проти 62%, відповідно) [193]. Вона також добре працює при стійких до метронідазолу, але чутливих до кларитроміцину випадках, через його компонент ППП-амоксицилін кларитроміцин. Дійсно, супутня невісмутова квадротерапія була єдиною терапією, крім вісмуткової квадротерапії, яка стабільно демонструвала успішну ерадикацію > 90% у всіх регіонах Європи, згідно Європейському реєстру з лікування *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) [194,195]. Однак при цьому режимі всі пацієнти приймали принаймні один непотрібний антибіотик, будь то кларитроміцин у випадках, стійких до кларитроміцину, або метронідазол у випадках резистентності до метронідазолу, що може сприяти глобальному розвитку протимікробної резистентності [196].

Вісмутова квадротерапія працює дуже добре зі стабільною ерадикацією > 90%, оскільки дозволяє уникнути резистентності до кларитроміцину та зазвичай долає стійкість до метронідазолу *in vitro*, як було продемонстровано завдяки високій ефективності, незважаючи на значну резистентність до метронідазолу в Європі [194,195]. Хоча за цією схемою не застосовуються непотрібні антибіотики, існує тягар великої кількості таблеток, що іноді може збентежити пацієнтів. Pylera - це капсула «три в одному» цієї комбінації, що спрямована на зменшення тягара прийому таблеток з > 90% успіхом у понад 5000 пацієнтів у клінічній практиці [195]. Широке використання вісмутової квадротерапії, однак, є обмеженим, оскільки вісмут, тетрациклін або Pylera не є універсально доступними.

Якщо тест на індивідуальну чутливість ще недоступний, лікування першої лінії для ділянок високої (> 15%) або невідомої стійкості до кларитроміцину – це вісмутова квадротерапія. Якщо це недоступно, можлива супутня квадротерапія без вісмуту (рисунок 2). Для підтвердження необхідно відслідковувати місцеві показники успішної ерадикації.

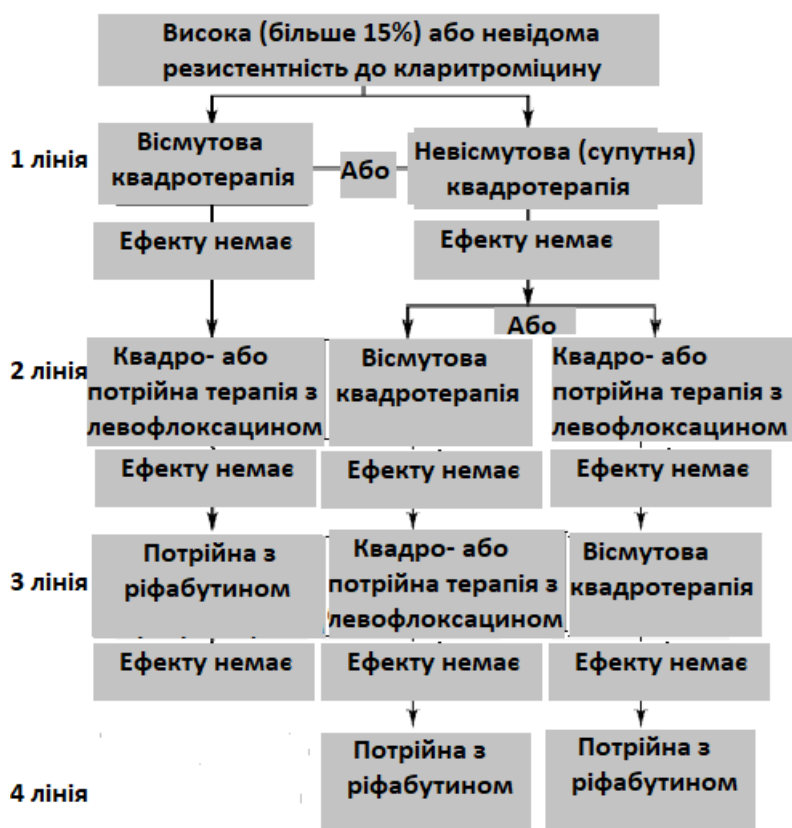


Рис. 2. Алгоритм ерадикаційної терапії *H. pylori* у разі відсутності індивідуальних результатів на чутливість мікроорганізму до антибіотиків при високій популяційній резистентності до кларитроміцину

Поширеність резистентності *H. pylori* як до кларитроміцину, так і до метронідазолу (подвійна резистентність) також є важливим фактором. Супутня терапія при подвійній резистентності штамів неефективна. Недавній огляд показав, що показник успіху становить лише 79%, що свідчить про те, що цю комбінацію не слід використовувати, якщо поширеність подвійної резистентності становить > 15% [193]. Вісмутова квадротерапія розглядається як лікування першої лінії для регіонів з високою подвійною резистентністю [1]. Інші потенційно корисні схеми у цій ситуації включають подвійну терапію високими дозами ППП та

амоксициліну або потрійну терапію рифабутином, оскільки вони разом усувають проблему стійкості до кларитроміцину та метронідазолу. Стійкість до рифабутину або амоксициліну дуже низькі.

Однак показники успіху цих схем не були стабільно вищими 90% [8]. Хоча схеми на основі рифабутину видаються ефективними, але вони здатні пригнічувати кістковий мозок, хоча і зворотно [197–199]. Потрібні подальші дослідження, перш ніж можна буде зробити сильну рекомендацію щодо їх використання в терапії першої лінії, але в регіонах з високою подвійною резистентністю (>15%) як альтернативу можна розглядати подвійну терапію високими дозами, особливо там, де вісмут, тетрациклін або Pylera недоступні. Внаслідок можливих побічних ефектів при лікуванні на основі рифабутину, необхідно провести додаткові дослідження, перш ніж обстоювати їх як альтернативу першого ряду навіть в умовах дуже поширеної подвійної резистентності. Схеми, що містять фторхінолони, слід зарезервувати для терапії «рятування», враховуючи вже високу або стрімко зростаючу поширеність резистентності до хінолонів у суспільстві та можливі побічні явища.

Твердження 3: Тривалість лікування вісмутовою квадротерапією має становити 14 днів, хоча 10-денна терапія може бути однаково ефективною. Згода 85%. Рівень доказів D2.

Солі вісмуту діють місцево, а їх бактерицидна дія на *H. pylori* працює через незрозумілі складні механізми, що включають бактеріальної стінки та периплазматичний простір, інгібування кількох ферментів синтезу АТФ, бактеріальну адгезію слизової оболонки шлунка, і т. д. Досі не повідомлялося про стійкість *H. pylori* до вісмуту [200]. Субцитрат вісмуту та субсаліцилат вісмуту є двома комерційно доступними формами, і поки що немає прямого порівняння їхньої ефективності. Солі субцитрату вісмуту доступні як монопрепарат або в комплексі (у капсулі три в одному). Основні доступні презентації та два мета-аналізи показали, що вони безпечні та добре переносяться у складі ерадикаційної терапії *H. pylori* [201,202].

Кілька досліджень оцінювали оптимальну тривалість вісмутової квадротерапії, а також роль ІПП та резистентності до метронідазолу в терапевтичній ефективності, враховуючи, що резистентність бактерій проти тетрацикліну та вісмуту залишається незначеною [203–205]. Мета-аналіз, який оцінював ефективність, побічні явища та прихильність до вісмутової квадротерапії першого ряду при ерадикації *H. pylori*, виявив, що вона протягом 1–3 днів, 4 днів або 7 днів була менш ефективною, ніж при застосуванні протягом 10–14 днів [203]. Комбінація ІПП, вісмут, метронідазол і тетрациклін тривалістю 10–14 днів сприяє рівню ерадикації $\geq 85\%$, навіть у регіонах із високою поширеністю резистентності до метронідазолу. Враховуючи, що стійкість до метронідазолу є поширеною, а тестування на чутливість проводиться рідко і іноді показує суперечливі результати, зазвичай рекомендується 14-денна терапія [1,187,204,205]

Нещодавно проведено мета-аналіз, що включив 30 досліджень (6482 пацієнтів) та оцінив ефективність і безпеку 10-денної вісмутової квадротерапії (одноразова капсула Pylera три в одній) плюс ІПП для ерадикації *H. pylori* [202]. Спостережена ефективність при цьому у плані лікування становила 90% (95% ДІ 87% до 92%, 21 дослідження) у терапії першої лінії, 89% (95% ДІ 86% до 93%, 12 досліджень) у терапії другої лінії та 82% (95% ДІ 78% до 87%, дев'ять досліджень) у терапії третьої лінії, без відмінностей між типом або дозуванням

використовуваного ІПП. У 8 з 30 досліджень були пацієнти з резистентністю до метронідазолу, але терапевтична схема показала значну частоту ерадикації *H. pylori*, незважаючи на резистентність до метронідазолу. Hp-EuReg нещодавно проаналізував ефективність і безпеку 10-денної однокапсульної вісмуткової терапії у реальному застосуванні в європейських країнах (переважно Іспанії, Італії та Португалії), де були вивчені 2100 випадки: 64% у пацієнтів, які не отримували попереднього лікування, 22% отримували його як другу лінію і 14% - як наступні спроби. Досягнута ефективність модифікованого лікування становила 94,6% (95% ДІ від 93,2% до 95,8%) при терапії першої лінії, 89,3% (95% ДІ 86,2% до 92,3%) у терапії другої лінії та 91,9% (95% ДІ 79,5% до 88,4%) при терапії з третьою по шосту лінію [195]. Хоча посів для оцінки стійкості до антибіотиків було проведено лише в 48 з 2100 випадків, однокапсульна вісмутова терапія була ефективною (> 90%) для ліквідації інфекції у пацієнтів зі стійкістю бактерій до метронідазолу або кларитроміцину (або обидвох). Комплайєнс був досягнений та вважався відмінним в 97% випадків.

Недавнє оновлення Hp-EuReg оглянуло 5068 пацієнтів, які пройшли лікування з однокапсульною терапією з вісмутом [206]. Загалом досягнуто 92% рівня ерадикації, 94% при лікуванні першої лінії, 90% - при лікуванні другої лінії та 86% - при терапії «порятунку» зі сприятливим профілем безпеки.

Підсумовуючи, тривалість лікування вісмутковою квадротерапією має становити 14 днів. Однак 10-денна терапія все частіше досягає дуже високих результатів, показуючи хороші та стабільні результати в різних географічних регіонах.

Твердження 4. При виборі протоколу лікування без вісмуту слід віддавати перевагу варіанту супутньої терапії (ІПП, амоксицилін, кларитроміцин і нітроїмідазол одночасно), враховуючи його доведену відтворювану ефективність і меншу складність порівняно з послідовною та гібридною терапією. Згода: 94%. Рівень доказів В1.

Невісмутова терапія включає послідовну, супутню та гібридну терапію. Недоліком цих схем є те, що всі вони включають потенційно непотрібний антибіотик, який не був би необхідним, якби був відомий профіль чутливості бактерії. Таке лікування слід розглянути, якщо тестування на антимікробну чутливість та вісмутова квадротерапія недоступні. Всі невісмуткові схеми добре працюють проти чутливих штамів *H. pylori*, як і звичайна потрійна терапія. Їх перевага над потрійною терапією полягає в лікуванні інфекції з невідомим профілем чутливості або в регіонах з відносно високим рівнем (> 15%) стійкості до кларитроміцину. Невісмутова квадротерапія має прийнятний успіх при ерадикації в цих умовах [192,193,207,208]. Вони не були б ідеальним вибором для регіонів з високим (> 15%) рівнем подвійної резистентності, де супутня чотирьохкомпонентна терапія успішна тільки у 68–79% випадків [193,209].

Порівнюючи різні невісмуткові схеми, слід враховувати комплайєнс пацієнта, побічні явища та успішність ерадикації. Послідовна та гібридна терапії є більш складними, ніж супутня терапія, вони потребують зміни ліків на півдорозі курсу лікування. Це може призвести до помилок у призначенні або відпуску ліків, а також знизити дотримання пацієнтом режиму, як показано в мета-аналізі, що порівнює послідовну терапію з супутньою [210].

Деяко більша частота побічних ефектів може бути при супутній терапії порівняно з гібридною або послідовною терапією, враховуючи більшу тривалість лікування деякими

окремими антибіотиками. Не було різниці в порівнянні з послідовною терапією (різниця ризиків = 0,03; 95% ДІ=0,00 до 0,06; 15 досліджень), але спостерігався вищий рівень побічних ефектів порівняно з гібридною терапією (різниця ризиків = 0,09; 95% ДІ=0,02-0,16; 5 досліджень) [209]. Ці відмінності здаються незначними і в межах прийнятних клінічних стандартів [208,211–213].

Що стосується ефективності, інтерпретація результатів вимагає обережності, так як кілька досліджень порівнювали різні види лікування з різною тривалістю (наприклад, 10 днів лікування А проти 7 днів лікування Б), і більша тривалість, безперечно, є провідником успіху. Мета-аналіз, що розглядав цю варіабельність, включав 12 досліджень (7 проведених у Азії та 5 у Європі), де понад 1200 пацієнтів отримували послідовне лікування та понад 1200 – супутнє лікування, що чітко демонструвало перевагу супутньої терапії над послідовною терапією, досягаючи ВШ 1,49 (95% ДІ = 1,21 до 1,85) [193]. Також спостерігалася тенденція до збільшення відмінностей із скороченням тривалості лікування. Оновлення цього мета-аналізу, включаючи 19 досліджень однакової тривалості лікування, також продемонструвало перевагу супутньої терапії порівняно з послідовною (різниця ризиків = 0,04; 95% ДІ = 0,01 до 0,06) [209].

Супутня терапія протягом 14 днів також була єдиною іншою терапією, ніж вісмутова квадротерапія, що стабільно мала рівень ерадикації > 90% у Hp-EuReg [194]. Ця перевага може бути пов'язана зі збільшенням тривалості дії всіх антибіотиків під час супутньої терапії. Хоча менш вивчений гібридний або зворотний гібридний варіант невісмутової квадротерапії, здається, забезпечує такий самий успіх ерадикації, як супутня терапія [209,211,212,214]. Враховуючи перевагу супутньої терапії в успішності ерадикації над послідовною терапією, завдяки однакової експозиції та кількості антибіотиків, подібному профілю побічних ефектів і зменшеній складності порівняно з послідовними або гібридними методами лікування, супутня невісмутова квадротерапія має суттєву перевагу.

Твердження 5: Рекомендована тривалість супутньої невісмутової квадротерапії становить 14 днів. Згода 100%. Рівень доказів D2.

Серед невісмутових схем зазвичай рекомендується супутня квадротерапія (ІПП, амоксицилін, кларітроміцин і метронідазол, призначені одночасно). Останній Маастрихтський консенсус рекомендував 14-денне лікування, поки локально не доведена ефективність 10-денного лікування [1]. Оптимальна тривалість супутньої терапії все ще обговорюється. Недавнє проспективне рандомізоване порівняльне дослідження ефективності терапії у 364 пацієнтів з уперше виявленою *H. pylori* інфекцією протягом 10 та 14 днів показало, що рівень ерадикації був подібним: 87,9% проти 87,4% для 10-денної та 14-денної групи лікування відповідно [215]. Італійське дослідження порівняло 10-денну і 14-денну супутнє лікування в реальному житті у 203 пацієнтів без попереднього застосування кларитроміцину. Рівень ерадикації був вищим при 14-денному (96,1%), ніж при 10-денному режимі (80%) ($p=0,001$) [216]. Реєстр Hp-EuReg проаналізував 21213 випадків емпіричного лікування *H. pylori* першої лінії у реальній клінічній практиці з 27 європейських країн під час 5-річного аудиту [194]. Супутня терапія була призначена 4164 пацієнтам. Модифіковані показники ерадикації, що спостерігалися при 10-денному та 14-денному режимах лікування, були 88,3% і 92,1% відповідно. Підсумовуючи, можна зробити висновок, що рекомендована тривалість лікування невісмутової (супутньої) квадротерапії становить 14 днів, поки місцева ефективність 10-денної терапії не доведена.

Твердження 6: У регіонах низької резистентності до кларитроміцину вімутава квадротерапія або потрійна стандартна терапія з кларитроміцином, може бути рекомендована як перша лінія емпіричного лікування, якщо його ефективність доведена локально. Згода 94%. Рівень доказів В1.

Відсутність тестування на чутливість або в районах з обмеженою медичною допомогою та ресурсами лікар повинен покладатися на докази місцевих результатів (тобто дані перевірки лікування). Залишилося дуже мало регіонів з низькою стійкістю до кларитроміцину. За невеликим винятком, у всьому світі наявність резистентності забороняє емпіричне використання потрійної терапії, що містить кларитроміцин, метронідазол або фторхінолон. Однак, якщо локально одна з цих схем терапії виявиться ефективною (тобто є докази того, що вона надійно досягає $\geq 90\%$ ерадикації на місцевому рівні) це може бути використано. Таким чином, в зонах низької резистентності до кларитроміцину і локально підтверджених доказів ефективності ($\geq 90\%$), стандартну потрійну схему лікування, що містить кларитроміцин, все ще можна рекомендувати як лікування першої лінії. Четвіртні схеми на основі вісмуту також є дійсними альтернативами першого ряду. Подвійна терапія с високими дозами ППП та амоксициліну (\pm рифабутин, якщо він доступний) можуть бути іншим варіантом, якщо буде підтверджено їх ефективність на місцевому рівні [187,217–219]. Подвійна терапія вонопрозаном також може бути обрана, якщо це можливо.

Твердження 7. Рекомендована тривалість лікування стандартною потрійною терапією на основі ППП-кларитроміцину становить 14 днів. Згода 100%. Рівень доказів В1.

Попередні дослідження та мета-аналіз підтвердили рекомендацію щодо принаймні 14 денної потрійної терапії, включаючи ППП, амоксицилін (А) і кларитроміцин (К) або метронідазол (М) різними консенсусними конференціями [1,60]. Регістр Hp-EuReg проаналізував 21213 емпіричних випадків терапії першої лінії Н. рylogi в реальній клінічній практиці з 27 країн Європи протягом 5 річного аудиту [194]. Раніше ППП+А+К був найбільш часто призначеним режимом (8337 пацієнтів, 39%), з часом його використання знизилося з $> 50\%$ у 2013–2015 роках до 32% у 2017–2018 роках. Загалом ефективність цього режиму склала 81,5% (7 днів - 82,7%; 10 днів - 84,2%; 14 днів - 86,2%). Недавнє оновлення цього аудиту проаналізувало 29634 емпіричні схеми першої лінії проти *H. pylori* [220]. Семиденні, 10- та 14-денні схеми ППП+А+К досягли 82%, 83% і 87% рівню ерадикації, відповідно [220]. Таким чином, 14-денна терапія ППП+А+К залишається ефективною, доки резистентність до кларитроміцину не перевищить приблизно 15%, тоді як 7-денна терапія, скомпрометована резистентністю до кларитроміцину, є ефективною. доки вона не перевищує 5% [221].

Коментар робочої групи: В Україні рівень кларитроміцин-резистентності *H. pylori* точно не відомий, хоча прогнозується як високий. Тому при призначенні першої лінії ерадикаційної терапії перевагу слід віддавати квадротерапії з препаратом вісмуту протягом 10-14 днів.

Потрійна терапія ППП+А+М використовується в таких країнах, як Японія, де показники стійкості до метронідазолу відносно низькі. У великому мета-аналізі за участю 94 досліджень (8061 пацієнт) оцінили ефективність цієї схеми як терапії першої лінії *H. Pylori* в регіонах із помірною та високою резистентністю до кларитроміцину. Первинна метронідазол-резистентність була зареєстрована в 26/94 дослідженнях і була присутня у 32% тестованих пацієнтів. Загалом, рівень ерадикації становив 75% (95% ДІ від 73% до 78%). Значно вищу

ефективність цієї схеми спостерігали, коли враховували чутливість до метронідазолу: 59% (55%–63%) рівень ерадикації у пацієнтів, що мали резистентні до метронідазолу проти 89% (87%–91%) рівню у штамів, чутливих до метронідазолу, різниця в ризиках - 30%. Регістр Hp-EuReg проаналізували тривалість лікування схемою ІПП+А+М у 463 осіб [194]. Семиденне, 10-денне та 14-денне лікування досягнуло 80,8%, 85,7% і 80% рівню ерадикації, відповідно, залишаючись нездатним досягти рівню ерадикації $\geq 90\%$.

Тривалість інших менш ефективних схем потрійних терапій першого ряду на основі ІПП також вивчалася аудитом Hp-EuReg. Асоціація ІПП, кларитроміцину та метронідазолу протягом 7 днів, 10 днів і 14 днів досягло 84,4%, 66,7% та 67,9% рівню ерадикації.

Підсумовуючи, можна зробити висновок, що рекомендована тривалість лікування потрійної терапії на основі ІПП-кларитроміцину становить 14 днів щонайменше, якщо ефективність більш короткої терапії не буде доведена локально.

Твердження 8: Використання високих доз ІПП двічі на день підвищує ефективність потрійної терапії. Залишається незрозумілим, чи можуть високі дози ІПП двічі на день підвищити ефективність квадротерапії. Згода 97%. Рівень доказів С2.

ІПП мають *in vitro* бактерицидну дію з мінімальним інгібуванням концентрації, коли призначаються із соліми вісмуту. Крім того, антисекреторні препарати впливають на ефективність антибіотиків проти *H. pylori* *in vivo* шляхом підвищення внутрішньошлункового рН, що, у свою чергу, впливає на їх стабільність, антибактеріальну активність та доставку до слизової оболонки шлунка і до слизового шару. *H. pylori* важче ліквідувати, коли рН шлунка низький; при підвищенні рН бактерії переходять у реплікативний стан і стають чутливими до антибіотиків. Відповідь на ІПП значною мірою залежить від здатності пацієнта до метаболізму препарату, який залежить від поліморфізму цитохрому 2C19. Ці поліморфізми можуть вплинути на рівень успішності ерадикаційної терапії. Більш високі дози ІПП, адекватний контроль рН шлунка може мати вирішальне значення для ерадикації у пацієнтів із швидким метаболізмом, що демонструє європеїдний генотип порівняно з азійським [222]. Різні ІПП можна використовувати як взаємозамінні на основі їх еквівалентності омепразолу [223].

Роль ІПП підтверджується багатьма звітами, де було виявлено значно вищі показники ерадикації при застосуванні кларитроміцину і схем потрійної терапії, що містять амоксицилін або метронідазол, з високими дозами ІПП двічі на день [194,204,224,225]. Високі дози ІПП означають 40 мг омепразолу (тобто подвійна доза) або еквівалент (якщо призначений інший ІПП). Дотепер залишається неясним чи можуть більш високі дози ІПП підвищити ефективність чотирикомпонентної терапії. Для вісмуткової квадротерапії немає істотної різниці в ерадикаційній ефективності серед груп із низькими дозами, стандартними дозами та високими дозами ІПП. Порівняно з групою низьких доз ІПП високі дози ІПП можуть підвищити ефективність ерадикації при невісмутівій квадротерапії (супутня терапія та послідовна терапія) та потрійній терапії. Коли лансопразол, рабепразол (10 мг) або езомепразол (20 мг) вводять чотири рази на день, стабільний і достатній ефект пригнічення шлункової кислоти (відсоток часу із середнім внутрішньошлунковим рН вище 6 або протягом усього дня внутрішньошлункового рН ≥ 4 понад 90% усього часу) можна отримати, незалежно від поліморфізму цитохрому 2C19 [226,227]. За цієї умови за допомогою одного амоксициліну можна досягти хорошої ефективності ерадикації за умови достатньої дози та тривалості лікування [228,229].

Твердження 9: Лікування калій-конкурентними блокаторами протонної помпи (P-CAB) у комбінації з протимікробними препаратами перевершує або не поступається традиційній потрійній терапії на основі ІПП при використанні в якості 1 і 2-ї лінії, а також перевищує таку ефективність у пацієнтів з доведеною стійкістю до протимікробних препаратів. Згода: 100%. Рівень доказів B2.

Оптимальна ерадикація інфекції *H. pylori* вимагає передбачуваного і особливо довготривалого пригнічення секреції шлункової кислоти протягом усього нічного часу. Ціль, яку потрібно досягти, є рН між 6 і 7, коли мікроорганізми знаходяться у фазі росту і особливо чутливі до кларитроміцину та амоксициліну [230]. Наявні на даний момент ІПП зазвичай не досягають цього рівня. Проте введення P-CABs з їх унікальним фармакологічним профілем є кращим підходом для комбінованого лікування одним або кількома антимікробними препаратами [231,232]. P-CABs характеризуються швидким початком дії, передбачуваним антисекреторним профілем, який не залежить від генотипу CYP2C19 або активації парієтальних клітин. Цей профіль дає можливість вдосконалити ерадикацію *H. pylori*, зокрема шляхом спрощення складних схем ерадикації та потенційного розвитку дуже ефективних схем подвійної терапії [232,233].

Вонопрозан є лідером класу P-CAB, а тегопрозан, фексупрозан і лінапрозан знаходяться на стадії клінічної розробки. Недавній огляд включає розділ про використання P-CAB для ерадикації *H. pylori* в комбінованих схемах [233]. Ранній мета-аналіз 10 досліджень показав, що потрійна терапія на основі онопрозану є кращою ніж потрійна терапія на основі ІПП у лікуванні першої лінії з подібними проявами безпеки [234]. Більш свіжий систематичний огляд 16 досліджень виявив перевагу як у першій, так і в другій лінії лікування. Особливою перевагою були високі показники ерадикації у пацієнтів із стійкими до кларитроміцину штамми [235].

Чотири дослідницькі випробування оцінювали подвійну терапію онопрозаном 40 мг на день з амоксициліном 1,5 або 2,0 г/день загалом у 261 пацієнта. Рівень ерадикації коливався від 63% до 100%, а загальний рівень ерадикації становив 85,6% зі значною неоднорідністю (I² = 65%). Рівень ерадикації в групах із резистентністю до кларитроміцину спостерігався на рівні 95,4%, а незначні побічні ефекти були зареєстровані у 26% випадків [233]. Початковий розвиток і клінічний досвід застосування режиму ерадикації на основі онопрозану значною мірою обмежується країнами Східної Азії [236-240].

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2023 лікарські засоби, що відносяться до фармакотерапевтичної груп калій-конкурентних блокаторів протонної помпи (P-CAB), в Україні не зареєстровані, та їх реєстрація найближчим часом не очікується. Тому антихелікобактерна терапія повинна базуватись на ІПП.

Твердження 10: Емпірична терапія 2-ї лінії та терапія порятунку повинні ґрунтуватися на місцевих характеристиках резистентності, що оцінюються за допомогою тестування чутливості та показників ерадикації, щоб оптимізувати успіх лікування. Згода: 94%. Рівень доказів: D2.

Тестування антимікробної чутливості дає можливість адаптувати терапію та дозволяє більш раціонально використовувати антибіотики, тим самим зводячи до мінімуму появу майбутньої антибіотикорезистентності. Однак до недавнього часу тести на чутливість

потребували ендоскопію для отримання зразків для мікробіологічного дослідження. Ендоскопія є інвазивною, дорогою та не завжди доступною для усіх систем охорони здоров'я. Крім того, культивування *H. pylori* є складним завданням. Кілька досліджень показали, що культуральний успіх падає нижче 80% у тих, хто вже пройшов хоча б одну схему ерадикаційної терапії *H. pylori*, ще більше обмежуючи кількість пацієнтів, для яких була би можлива індивідуальна терапія. Молекулярні тести долають проблеми культури *H. pylori*.

Комерційно доступні набори схвалені для клінічного використання для виявлення резистентності до кларитроміцину та левофлораксацину [241]. Докази на підтримку індивідуальної терапії над емпіричною терапією у тих, у кого лікування *H. pylori* виявилось неефективним, обмежені. Мета-аналіз досліджень на сьогоднішній день показав, що немає суттєвої різниці між схемами, що залежать від чутливості та емпіричними методами лікування [209,242,243]. Також ті, хто зазнав невдачі у двох або більше схемах терапії *H. pylori* показали аналогічну частоту ерадикації між індивідуальною та емпіричною терапією [244,245]. Мета-аналіз, який включав чотири обсерваційні дослідження ефективності спеціальної терапії третьої лінії, повідомив про середній рівень ерадикації лише 72% [246]. Нарешті, в оновленому мета-аналізі, проведеному в 2020 році, коли були включені всі рятувальні терапії (13 досліджень, більшість - як друга лінія), аналогічні результати були продемонстровано за допомогою обох стратегій — емпіричної та індивідуальної.

Враховуючи поточну відсутність переконливих даних щодо ефективності другої лінії та рятувальної терапії та досі обмежений доступ до посіву на *H. pylori* або молекулярного тестування, мине деякий час до того, як планове тестування стане очікуваним підходом для рутинного клінічного застосування. Щодо емпіричної другої лінії терапії, останні дані Hp-EuReg повідомляють про частота ерадикації > 90% при використанні різних схем [247]. Регулярний моніторинг рівня ерадикації та місцевої резистентності є ключовим для керування найбільш відповідними емпіричними методами лікування. Цю інформацію в даний час слід впроваджувати в гастроентерологію, сімейну медицину та громадське здоров'я.

Докази на підтримку рутинного використання керованої терапії з урахуванням чутливості після неефективної ерадикації *H. pylori* обмежені і тому необхідні подальші дослідження для оцінки переваги індивідуальної терапії перед емпіричною терапією.

Твердження 11: Після невдачі квадротерапії, що містить вісмут, може бути рекомендована квадротерапія (або потрійна) з фторхінолоном або подвійна терапія високими дозами ПП-амоксицилін. У випадках високої резистентності до фторхінолонів можлива комбінація вісмуту з іншими антибіотиками чи рифабутиним. Згода: 83%. Рівень доказів: C2.

Теоретично будь-яке лікування може застосовуватися після неефективності вісмуткової квадротерапії, включаючи повторення тієї самої терапії з більшою тривалістю та високим рівнем дозування метронідазолу. Однак, здається, розумніше ніколи не повторювати лікування, яке вже виявилось невдалим. Систематичний огляд включно з 54 РКД показав, що потрійна терапія на основі хінолонів (тобто ПП, левофлораксацин і амоксицилін) або чотирикомпонентна терапія (тобто ПП, левофлораксацин, вісмут і амоксицилін або тетрациклін) протягом принаймні 10 днів, були більш ефективними, ніж вісмутвмісна квадротерапія як лікування другої лінії [248]. Останні попередження про серйозні побічні ефекти фторхінолонів обмежують їх використання інфекціями, при яких терапевтична користь

переважає ризики, і це має бути так. Використання лікування, що містить кларитроміцин, після неефективності вісмутової квадротерапії може бути непрактичним, оскільки лікування на основі вісмуту зазвичай запропоновано як терапія першої лінії для регіонів з високим рівнем кларитроміцин-резистентності. Подвійна терапія високими дозами ІПП та амоксициліну може бути варіантом, оскільки усуває проблему стійкості до кларитроміцину та метронідазолу. Мета-аналіз, що включає 4 РКД із застосуванням подвійної терапії ІПП та амоксициліном у пацієнтів із принаймні однією попередньою невдалою терапевтичною спробою виявила рівень ерадикації 81%, що можна порівняти з іншими рекомендованими методами лікування [249].

Частота дозування є важливою для ефективності подвійної терапії ІПП-амоксицилін, оскільки амоксицилін має залежну від часу бактерицидну дію та ефект. Мета-аналіз, що включає 15 РКД, виявив, що введення ІПП-амоксициліну чотири рази на день досягало значно вищого рівня ерадикації, ніж менші дози (тобто 87% проти 73%) [250]. У разі високої резистентності до хінолонів терапія з рифабутином також може бути альтернативним варіантом [198,199].

***Коментар робочої групи:** Згідно з рекомендаціями експертів ESPGHAN/NASPGHAN, що у дітей, інфікованих резистентними формами *H. pylori*, можна розглянути можливість застосування левофлораксацину лише після досягнення ними підліткового віку (1, 12).*

*Потрійна терапія на основі левофлораксацину являє собою безпечну та ефективну терапію порятунку третьої лінії у підлітків, інфікованих *H. pylori*, якщо ІПП, кларитроміцин та амоксицилін використовувалися як терапія першої лінії, а ІПП, субцитрат вісмуту, метронідазол та доксицилін, як терапія другої лінії, не призвели до ерадикації (2, 3)*

Твердження 12: При неефективності потрійної терапії (ІПП-кларитроміцин-амоксицилін) як терапія 2-ї лінії рекомендується квадротерапія з вісмутом, квадротерапія (або потрійна) з фторхінолонами або подвійна терапія високими дозами ІПП-амоксицилін. Згода: 84%. Рівень доказів: С2.

Після невдачі потрійної терапії ІПП-кларитроміцин-амоксицилін слід очікувати первинної або набутої стійкості до кларитроміцину, тому повторювати той самий режим слід уникати. Дійсно, об'єднаний аналіз восьми досліджень показали дуже низький рівень ерадикації (46%) при повторенні терапії на основі кларитроміцину [251]. Кілька мета-аналізів показали, що після неефективності ерадикаційної терапії першої лінії потрійною терапією ІПП-кларитроміцин-амоксицилін режим порятунку, що містить левофлораксацин, є принаймні таким же ефективним і краще переноситься, ніж вісмутова квадротерапія [252]. Повідомлялося про більш високі показники одужання при тривалому застосуванні лікування (>10–14 днів) і рекомендованій дозі 500 мг левофлораксацину на добу [252]. Проте, також повідомлялося про підвищену поширеність первинної стійкості до левофлораксацину, що впливає на ефективність цієї схеми. Деякі автори оцінювали комбінацію потрійної терапії ІПП-амоксицилін-левофлораксацин, але з додаванням вісмуту і, таким чином, перетворюючи цю потрійну терапію у чотириккомпонентний режим, з обнадійливими результатами, загалом кращими за отримані раніше опубліковані дослідження з потрійною терапією левофлораксацином [253]. В цілому квадротерапія, що містить левофлораксацин (тобто ІПП, левофлораксацин, амоксицилін і вісмут) принаймні 10 днів виявилася найефективнішим

лікуванням, в тому числі у 26 РКД щодо терапії другої лінії [253,254]. Отже, вісмутовмісна квадротерапія є головним варіантом другого ряду для ерадикації *H. pylori*, особливо у зонах з високою стійкістю до хінолонів. У цьому плані недавній мета-аналіз показав, що ця схема привела до повної ерадикації в 76%, яка була збільшена до 82% при терапії протягом 10 або 14 днів [255]. Подвійна терапія високими дозами ППП-амоксициліну може бути іншим варіантом, враховуючи досягнуту ерадикацію у 81% випадків. Також задокументовано високу ефективність терапії вонопрозан-амоксициліном [256,239,240].

Твердження 13: Після безуспішної невісмуткової квадротерапії рекомендується або квадротерапія з вісмутом, або чотирикомпонентний (або потрійний) протокол із фторхінолоном. Також можна розглянути можливість застосування високодозової подвійної терапії ППП та амоксициліну. Згода: 87%. Рівень доказів: С2.

Чотирикомпонентна схема без вісмуту, включаючи ППП, амоксицилін, кларитроміцин і нітроїмідазол (послідовно або одночасно) часто використовуються як схема першої лінії. Однак, після невдачі ерадикації за допомогою цієї схеми найкраща емпірична терапія порятунку залишається проблемою. Ці пацієнти обмежені варіантами подальшої терапії, оскільки вони вже отримали три різні відповідні антибіотики, такі як кларитроміцин, амоксицилін та метронідазол. Квадротерапія з вісмутом (наприклад, ППП, вісмут, тетрациклін і метронідазол) може вважатись ефективним варіантом другої лінії лікування *H. pylori* інфекції. Систематичний огляд і мета-аналіз, включаючи 30 порівняльних досліджень, 12 з яких включали пацієнтів з попередньою невдалою спробою терапії, показали, що ця терапія досягає 89% ерадикації як лікування другої лінії [202]. Слід зазначити, що серед 11 досліджень серед пацієнтів, які раніше отримували терапію, що містить кларитроміцин, ефективність вісмуткової квадротерапії становила 90%. Як альтернатива, хінолоновмісна потрійна або квадротерапія також виявилася ефективною [257–260]. Систематичний огляд і мет-аналіз, включаючи 16 порівняльних досліджень, показали, що 10-денна потрійна терапія левофлораксацином, амоксициліном та ППП досягла рівню ерадикації 80%, що подібно до 14-денної потрійної терапії моксифлораксацином, амоксициліном та ППП [267]. Важливим застереженням терапії, що містить левофлораксацин, є те, що він є помітно менш ефективним при наявності стійкості до фторхінолонів. Найбільше знижується ефективність левофлораксацин-вмісної терапії ймовірно через підвищення первинної резистентності до хінолонів. Вісмут має синергічний ефект з антибіотиками і перемагає резистентність до кларитроміцину та левофлораксацину. Чотирикомпонентна схема з додаванням вісмуту до левофлораксацину (ППП, амоксицилін, левофлораксацин та вісмут) показала обнадійливі результати. У пацієнтів, яким випадково призначали ППП, амоксицилін і левофлораксацин з вісмутом або без нього протягом 14 днів рівень ерадикації був дещо вищим при застосуванні режиму на основі вісмуту (87% проти 83%); але у резистентних до левофлораксацину штамів комбінація з вісмутом все ще була відносно ефективною (71%), тоді як режим без вісмуту досягнув ерадикації *H. pylori* лише у 37% пацієнтів [264]. З чотирикомпонентною схемою другого ряду, що містить вісмут, левофлораксацин, амоксицилін та езомепразол протягом 14 днів у пацієнтів, у яких лікування *H. pylori* не вдалося, показники вилікування були подібними (90%) [253]. Отже, чотирикомпонентна терапія, що містить левофлораксацин і вісмут, є обнадійливою стратегією другої лінії не лише для пацієнтів, у яких попередня стандартна потрійна терапія була неефективною, а також для тих, хто не відповів на чотирикомпонентну «послідовну» або «супутню» терапію без вісмуту.

Нарешті, подвійна терапія високими дозами ІПП-амоксициліну може бути іншим варіантом, враховуючи рівень ерадикації 81%, досягнутий як друга або подальша лінія лікування [256].

Твердження 14: Після неефективності ерадикації, коли як терапія 1-ї лінії використовувалася потрійна терапія з кларитроміцином або невісмутова квадротерапія, а терапії 2-ї лінії – квадротерапія з вісмутом, рекомендується застосувати протокол з фторхінолоном. У регіонах із свідомо відомою високою резистентністю до фторхінолонів слід розглянути можливість застосування вісмутової квадротерапії з іншими антибіотиками, «терапії порятунку» з рифабутином або високодозову подвійну терапію ІПП та амоксициліном. Згода: 86%. Рівень доказів: В2.

Кілька досліджень підтвердили ефективність комбінації третьої лінії (ІПП, амоксицилін та хінолон третього покоління, наприклад левофлораксацин і моксифлораксацин) для ерадикації *H. pylori* [252,268–270]. Кілька досліджень оцінювали ефективність комбінації третьої лінії (ІПП, амоксицилін та левофлораксацин) після двох невдач ерадикації (перша лінія з ІПП-кларитроміцин-амоксицилін-метронідазол та друга лінія – квадротерапія з вісмутом). Додавання вісмуту до цієї потрійної схеми, що містить левофлораксацин, може підвищення ефективність, головним чином, у присутності левофлораксацин-резистентності. Однак зростання стійкості до хінолонів вплинуло на терапію, що містить хінолони, в останні роки.

Існує необхідність підвищити ефективність хінолоновмісної терапії [271,272,275]. Ситафлораксацин, хінолон четвертого покоління та вонопрозан, новий Р-СAB, тепер доступні як більш ефективні варіанти лікування [273]. Також можна провести вісмутову квадротерапію з іншими антибіотиками (які раніше не використовувалися) або невідкладну терапію, що містить рифабутин [198,199,274].

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2023 лікарський засіб ситафлораксацин в Україні не зареєстровано.

Твердження 15: Після неефективності ерадикації, коли як терапія 1-ї лінії використовувалася потрійна терапія з кларитроміцином або квадротерапія без препаратів вісмуту, а терапія 2-ї лінії – протокол із фторхінолоном, рекомендується використовувати квадротерапію на основі вісмуту. Якщо використання препаратів вісмуту неможливе, слід розглянути подвійну схему лікування високими дозами ІПП з амоксициліном або протокол, що містить рифабутин. Згода: 84%. Рівень доказів: В2.

Вісмутова квадротерапія не піддається впливу резистентності до кларитроміцину та фторхінону і може служити успішною третьою лінією ерадикації [282]. Схема із вісмутом, метронідазолом та тетрацикліном (як комбінована терапія або одна капсула 3-в-1: Pylera) з додаванням ІПП є ефективним варіантом рятувальної терапії після неефективності терапії, що містить кларитроміцин (перша лінія) і левофлораксацин (друга лінія) [195,202,283–288].

Коментар робочої групи: Pylera – торгова назва комбінованого лікарського засобу, до складу якого входить вісмуту субцитрат, метронідазол та тетрациклін; станом на 01.07.2023в Україні не зареєстровано.

Твердження 16: Після неефективності ерадикації, коли як терапія 1-ї лінії використовувалася вісмутвмісна квадротерапія, а терапія 2-ї лінії - протокол з

фторхінолоном, рекомендується використовувати потрійну або квадротерапію з кларитроміцином, тільки в областях з низькою (<15%) резистентністю до кларитроміцину. В іншому випадку слід використовувати високодозну подвійну терапію ІПП-амоксицилін, схему, що містить рифабутин, або комбінацію вісмуту з різними антибіотиками. Згода: 90%. Рівень доказів: С2.

Якщо кларитроміцин раніше не використовувався, потрійна терапія на основі кларитроміцину (у зонах низької резистентності до кларитроміцину), поєднання вісмуту з різними антибіотиками, що раніше використовували або рятувальна терапія, що містить рифабутин (у зонах високою резистентністю до кларитроміцину) є дійсними варіантами [198, 199,280,289]. Рифабутин має низькі показники резистентності, а оптимізована тривалість лікування та доза амоксициліну досягає прийнятних показників лікування *H. pylori* [198,199]. Сукупна ефективність після кількох послідовних рятувальних терапій (включаючи рифабутин як схему третьої лінії) становила 99,8% у 1200 пацієнтів і 18 років спостереження [280]. Таким чином, ерадикація може бути досягнута практично у всіх випадках за допомогою кількох послідовних емпіричних методів лікування.

Твердження 17: Пацієнтам з підтвердженою алергією на пеніцилін в якості терапії 1-ї лінії слід рекомендувати вісмутвмісну квадротерапію (ІПП-вісмут-тетрациклін-метронідазол). Як терапія 2-ї лінії призначається вісмутвмісна квадротерапія (якщо вона не призначена раніше) і протокол з фторхінолоном як емпіричні варіанти «терапії порятунку» 2-ї лінії. Згода: 85%. Рівень доказів: С2.

Ерадикація *H. pylori* у пацієнтів з алергією на пеніциліни (зазначається приблизно у 5–10% осіб) є серйозною проблемою. Лише у меншості пацієнтів з алергією на пеніцилін в анамнезі є ознаки імунної опосередкованості та підвищена чутливість. Негативна алергічна проба дозволяє використовувати пеніциліни, щоб ці пацієнти не були виключені з найкращих схем терапії [290]. Заміна амоксициліну метронідазолом в стандартній потрійній терапії з кларитроміцином не є ефективним варіантом для схеми лікування першої лінії в зонах високої стійкості до кларитроміцину та/або метронідазолу [288]. Хоча ерадикація за допомогою ІПП-тетрацикліне-метронідазолу була ефективною, ця потрійна комбінація була кращою з додаванням вісмуту і їй слід віддавати перевагу як першому ряду терапії у пацієнтів з алергією на пеніциліни (особливо в областях з високою стійкістю до кларитроміцину та/або метронідазолу) [288,291,292]. Комбінації ІПП-кларитроміцин-метронідазол можна використовувати, якщо вісмут недоступний у регіонах з низькою резистентністю до кларитроміцину та/або стійкістю до метронідазолу.

Для лікування другої лінії у пацієнтів з алергією на пеніцилін після неефективності потрійної комбінації ІПП-кларитроміцин-метронідазол, вісмутова квадротерапія може представляти емпіричний варіант порятунку [288]. Схеми, що містять фторхінолони у різних комбінаціях (наприклад, з кларитроміцином) також ефективні [288,293], однак резистентність до хінолонів набувається легко, і в країнах з високим споживанням цих препаратів рівень резистентності є відносно високим. Можливі стратегії збільшення рівня ерадикації включають додавання вісмуту до ІПП-кларитроміцину-метронідазолу, підвищення антисекреторної активності з Р-САВ (наприклад, вонопрозаном), заміна амоксициліну на цефуроксим та використання схем, що містять ситафлоксацин або напівсинтетичний тетрациклін (доксиклін або міноциклін) [288,295-296].

Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2022

Вивчення та аналіз літератури, що була використана при підготовці даної настанови, проводилось індивідуально в окремих робочих групах [3]. Деталі для пошуку та відбору представлено у звіті про рекомендації. Схема градації рекомендацій та сила рекомендацій походять з формулювань, що використовувались: Необхідно/Бажано/Можливо (Таблиця 2. Консенсусну силу визначали у відповідності з Таблицею 3.

Таблиця 2. Схема класифікації рекомендацій

Опис	Синтаксис
Строго (сильна) рекомендація	Повинна строго виконуватись
Рекомендація	Бажано виконувати
Рекомендація відкрита	Не вирішено точно

Таблиця 3. Класифікація сили консенсуса

Консенсус	% згоди
Сильний консенсус	> 95
Консенсус	> 75 - 95
Згода більшості	> 50–75
Немає консенсуса	< 50

ПЕПТИЧНІ ВИРАЗКИ, НЕ ПОВ'ЯЗАНІ З HELICOBACTER PYLORI (РОЗДІЛ 7)

Преамбула

Окрім інфікування *H. pylori*, гастродуоденальні виразки також можуть мати інші причини (див. твердження 7.1-7.2) [3]. Особливої уваги заслуговують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які, у свою чергу, поділяються на неселективні НПЗЗ і селективні СОХ-2-специфічні НПЗЗ (коксиби). Всі НПЗЗ характеризуються потенційною гастро-, нефро- та гепатотоксичністю і мають можливі серцево-судинні ризики. Тому обидві підгрупи мають відповідні протипоказання та побічні ефекти. Всі НПЗЗ відрізняються також за частотою розвитку гастродуоденальних ерозивно-виразкових ушкоджень та уражень кишечника [297-300].

Як і при застосуванні НПЗЗ та ацетилсаліцилової кислоти (АСК), так і при виразках з інших причин (див. твердження 7.2) використання профілактики ІПП є оптимальним варіантом. Порівняльні дослідження по дозуванню різних ІПП по цим показанням доступне лише для терапії НПЗЗ [301-304]. Крім того, корейська настанова 2020 року включила РКД порівняно з порівняним захисним ефектом як для нижчих, так і для високих доз [305]. Таким чином, через прямі та непрямі докази немає переваги для більшої профілактичної дози, ніж 15 мг лансопразолу, 20 мг омепразолу, езомепразолу або пантопразолу. До питання про профілактику ІПП при прийомі АСК немає прямих досліджень доз, але доведена ефективність у формі а мета-аналізу із такими ж низькими дозами (10-20 мг рабепразолу, 15 мг лансопразолу, 20 мг омепразолу, езомепразолу або пантопразолу) [306]. До питання про дозу

ІІІ у профілактиці кровотеч слід зазначити, що у разі пероральних антикоагулянтів на основі доступних досліджень рекомендації щодо дозування зробити не можна [308]. Тому слід використовувати принаймні зазначені вище дози. Однак слід зазначити, що було проведено багато досліджень щодо ефективності ІІІ як метода профілактики у азіатських пацієнтів, які рідко демонструють генетичний поліморфізм, що призводить до прискорення метаболізму ІІІ [309,310]. Тому, можливо, у європейській популяції подвоєння вищевказаної дози має сенс, принаймні, у вторинній профілактиці.

Твердження 7.1 (нова версія 2021): Поширеними причинами гастродуоденальних виразок, не пов'язаних з *H. pylori*, є прийом НПЗЗ та/або АСК. Рекомендація, сильний консенсус.

Окрім гелікобактерної інфекції, основною причиною розвитку гастродуоденальних виразок є прийом нестероїдних протизапальних засобів. Іншою важливою причиною є прийом АСК, навіть в низьких дозах, що застосовуються при довгостроковій терапії [310]. Загалом епідеміологічні дані для гастродуоденальних виразок менш складні та обмежені, але вони дуже обширні, коли пов'язані з гастродуоденальними виразковими кровотечами [297,298,300,311-317]. Для них, зокрема, ризик зумовлений довгостроковим прийомом НПЗЗ і низькими дозами АСК, що добре задокументовано. У деяких регіонах ці препарати вже перевершують інфекцію *H. pylori* за своїм значенням для виразкової кровотечі [317].

Твердження 7.2 (нова версія 2021): Якщо у випадку гастродуоденальної виразки немає інфекції *H. pylori* або прийому АСК та/або НПЗЗ, слід шукати інші рідкісні причини (таблиця 4). Якщо причину виявити не вдається, це ідіопатична виразка. Рекомендація, сильний консенсус.

Таблиця 4. Рідкісні причини виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки

Запальні захворювання <ul style="list-style-type: none">- Еозинофільний гастроентерит- Хвороба Крона- Хвороба Бехчета- Саркоїдоз- Васкуліти
Ідіопатичні виразки
Інфекції <ul style="list-style-type: none">- Цитомегаловірус (CMV)- Вірус простого герпесу (HSV)- Candida, вірус Епштейна-Бара (EBV), <i>Helicobacter heilmannii</i>, Mucorales, мікобактерії, <i>Treponema pallidum</i>
Ішемія або некроз <ul style="list-style-type: none">- Нещодавня трансартеріальна хіміоемболізація (TACE)- Нещодавня черезшкірна променева терапія або радіоемболізація (SIRT),- Нещодавнє втручання (на шлунку або дванадцятипалій кишці)- Зловживання крек-кокаїном- Зловживання амфетамінами
Спричинені або пов'язані з прийомом ліків <ul style="list-style-type: none">- Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (C133C)- Бісфосфонати, калій- Сиролімус, мікофенолат- Хіміотерапія (наприклад, 5-фторурацил або метотрексат)

- Спіронолактон

Нейроендокринні пухлини або індуковані медіаторами

- Гастрономи (включаючи синдром MEN-1)
- Системний мастоцитоз
- Базофілія при мієлопроліферативних захворюваннях (базофільна лейкемія, хронічний мієлолейкоз)

Обструкція

- Стеноз дванадцятипалої кишки, наприклад внаслідок кільцеподібної підшлункової залози

Післяопераційний

- Антральне виключення
- Шунтування шлунка

Серйозні захворювання («стресові виразки»)

- При гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС),
- Шок при гіпотонії, сепсис, політравмі, опіках, черепно-мозковій травмі в нейрохірургії, при хірургічних втручаннях
- Печінкова/ниркова недостатність
- Безперервна штучна вентиляція легень

Пухлинна інфільтрація

- Наприклад, при карциномі підшлункової залози

Крім гелікобактерної інфекції та прийому АСК/НПЗЗ, існують численні інші захворювання, які є рідкісними причинами гастродуоденальних виразок. Ці рідкісні причини включають: хворобу Крона, еозинофільний гастродуоденіт, системний мастоцитоз, васкуліт та ішемію, а також пухлини (наприклад, гастрономи), метастази та інші важкі захворювання. У пацієнтів з ослабленим імунітетом або пацієнтів, які отримували імуносупресивну терапію (ВІЛ-інфекція, після трансплантації органів, вірусні інфекції або реактивація вірусу (CMV, EBV, HSV) також часто трапляються гастродуоденальні виразки [318-321]. Підвищений вплив поля випромінювання та променевої терапії або внутрішньої променевої терапії (наприклад, як частина селективної внутрішньої радіотерапії (SIRT)) може також викликати виразки шлунково-кишкового тракту [322-327]. Як побічний ефект імуноонкологічної терапії, гастродуоденальні виразки зустрічаються рідко в порівнянні з іншими побічними ефектами, але на тлі постійного застосування сучасних концепцій онкологічної терапії, що поширюються, вони виникають все частіше [322-324].

Терапія залежить від основного захворювання або лікування побічних ефектів, але зазвичай включає терапію ІПП до загоєння уражень без необхідності отримання доказів на тлі контрольованих досліджень. У невеликої кількості пацієнтів не вдається виявити причину виразки, незважаючи на ретельне обстеження (ідіопатичні виразки).

Твердження 7.3 (нова версія 2021): Факторами ризику виникнення гастродуоденальних виразок є вік > 60 років, виразкова хвороба в анамнезі та наявність причин виразки (див. Твердження 7.1 і 7.2 і Таблиця 5). Рекомендація, сильний консенсус.

Таблиця 5. Асоціація негелікобактерних факторів ризику з гастродуоденальними виразками або виразковою кровотечею/ускладненнями

	Гастродуоденальна виразка	Виразкові ускладнення/виразкова кровотеча
--	---------------------------	---

Фактори ризику	Вік > 60 років	Вік > 60 років
	Виразковий анамнез	Виразковий анамнез
	Препарати: НПЗЗ, АСК	Ліки: НПЗЗ, АСК, СІЗЗС, інгібітори P2Y12, антикоагулянти (ППАК, ВКА, гепарини, селективні інгібітори фактора X), системні стероїди
	Інші фактори ризику: важкі супутні захворювання, психосоціальний стрес, куріння	Інші фактори ризику: важкі супутні захворювання

Примітка: Хоча вік є фактором ризику, сам по собі він не виправдовує профілактику ПП (див. 7.5 і 7.9)

Вищенаведені фактори ризику виникнення неускладненої гастродуоденальної виразки, такі як вік, наявність виразок в анамнезі, прийом деяких ліків та наявність частих або рідкісних причин виникнення виразок [310]. Немає фіксованого вікового обмеження - 60 чи 65 років, хоча частота з віком підвищується [328]. Література з гастродуоденальної патології набагато більша у відношенні ускладнень виразки, зокрема кровотеч [312,316,328-331]. Фактори ризику включають, також, тяжкі супутні захворювання [329], важкі психосоціальні стресові ситуації (наприклад, після землетрусів) [332-334]. Однак ефективність профілактики ПП для цього не була описана, тому ці фактори ризику лише згадуються в коментарях.

Твердження 7.4 (змінено 2021 р.): Факторами ризику виникнення ускладнень виразки (кровотеча та/або перфорація) є вік > 60 років, виразкова хвороба в анамнезі, застосування коагулоактивних речовин (АСК, інгібітори P2Y12, антикоагулянти), наявність інших серйозних захворювань і наявність інші причини виразки (див. 7.1 і 7.2). Підвищений ризик ускладнень виразки (кровотеча та/або перфорація) існує лише при застосуванні стероїдів як супутнього лікування разом з НПЗЗ. Рекомендація, консенсус

Факторами ризику ускладнення виразки були вік > 60 років, наявність виразки в анамнезі і використання антикоагулянтів [299,335-338]. Серед антикоагулянтів, що є факторами ризику виникнення ускладнень виразки, розглядають обидва антагоністи вітаміну К (АВК) і прямі пероральні антикоагулянти (ППАК), а також селективні інгібітори фактора Ха (фондапаринукс) і гепарини. Іншими факторами ризику ускладнення виразки є наявність злоякісного новоутворення, запущене захворювання нирок, печінки, легенів та/або запущене захворювання серцево-судинні захворювання або цукровий діабет [299,336,339-344).

Твердження 7.5 (нова версія 2021): Якщо розпочато терапію НПЗЗ, одночасно слід проводити профілактичну терапію ПП, якщо існує інший фактор ризику виникнення гастродуоденальної виразки та/або ускладнень виразки (див. положення 7.3 та 7.4). Якщо фактором ризику є лише вік > 60 років і немає інших факторів ризику, то рекомендована профілактика не є обов'язковою. Сильна рекомендація, сильний консенсус.

Таблиця 6. Рекомендації щодо профілактики ПП залежно від клінічного сценарію та прийому медикаментів (стійкий консенсус)

Клінічний сценарій		Профілактика ІПП
Наявність факторів ризику незалежно від віку	Підтримуюча терапія НПЗЗ	Необхідна
	Довготривала терапія коксибом	Необхідна
	Довготривала монотерапія: АСК, інгібітори P2Y12, ППАК, АВК	Необхідна
	Довгострокова монотерапія : СІЗЗС	Можлива
Гастроудоденальні кровотечі (профілактика ІПП при продовженні прийому препарату)	Внаслідок НПЗЗ Внаслідок АСК, інгібітори P2Y12, ППАК, АВК Внаслідок системних стероїдів	Необхідна
Терапія двома коагуляційно-активними речовинами		Необхідна
Терапія СІЗЗС	Сумісне лікування: НПЗЗ, коксиби, АСК, інгібітори P2Y12	Необхідна
	Одночасне лікування: ППАК, АВК	Можлива
Пацієнти палат інтенсивної терапії	Фактори ризику (ФР): Інвазивна вентиляція > 48 год або Якщо є принаймні 2 РФ: - Перебування > 1 тижня - Сепсис - ГРДС - Печінкова/ниркова недостатність - Політравма - Опіки - Терапія високими дозами стероїдів	Необхідна

Відомо, що численні НПЗЗ викликають гастроудоденальні виразки та виразкову кровотечу [297]. Проспективні рандомізовані дослідження [304,345,346] і два мета-аналізи [347,348] змогли показати що одночасне введення ІПП, антагоніста H₂-рецепторів або мізопростолу знижує ймовірність розвитку виразки, а також значно знижує швидкість виразкової кровотечі. Серед гастропротекторних речовин ІПП є безумовно найефективнішими [348,349].

Твердження 7.6 (змінена 2021 р.): Якщо замість НПЗЗ призначають коксиби, довготривалу профілактику за допомогою ІПП слід проводити, якщо присутній ще інший фактор ризику виникнення гастроудоденальної виразки або наявне ускладнення виразки (див. твердження 7.3 і 7.4). Якщо одночасно застосовують інгібітор P2Y12 або АСК, антикоагулянти або СІЗЗС, слід проводити профілактику ІПП. Рекомендація, сильний консенсус.

Порівняно з НПЗЗ, коксиби значно знижують частоту гастроудоденальних виразок і виразкових кровотеч [348]. Це робить їх еквівалентною альтернативою комбінації НПЗЗ та ІПП для більшості пацієнтів із запланованою тривалою терапією НПЗЗ [347,350]. Однак у пацієнтів з високим ризиком поєднання коксибу з ІПП є більш безпечним, ніж монотерапія коксибом [351]. Для кількох груп ризику було показано, що поєднання коксибу з терапією ІПП знижує частоту гастроудоденальних виразок та виразкових кровотеч значно порівняно з монотерапією коксибом або НПЗЗ плюс ІПП. Зокрема, це стосується пацієнтів віком від 60 років (549), пацієнтів с виразкою або виразковою кровотечею в анамнезі [351,352] і пацієнтів, які приймають антикоагулянти ВКА [353,354]. При дослідженні ризиків комбінованої терапії,

на додаток до небезпечного поєднання НПЗЗ з кортикостероїдами, було показано також значно небезпечніше поєднання антикоагулянтів і коксибів з СІЗЗС, тоді як поєднання коксибів з кортикостероїдами не продемонстрували збільшення частоти виразкових кровотеч [354].

Твердження 7.7 (змінено 2021 р.): Якщо є гастродуоденальна виразка та/або виникає верхня кровотеча з виразки шлунково-кишкового тракту, прийом НПЗЗ слід припинити, доки ураження не загояться, а потім, у разі відновлення прийому, необхідна постійна профілактика ІПП. Рекомендація, сильний консенсус.

Рандомізоване дослідження продемонструвало, що лікування лише ранітидином при продовженні терапії НПЗЗ не була в змозі істотно вилікувати виразки, викликані НПЗЗ. Однак, якщо прийом НПЗЗ було одночасно припинено, порівняно з НПЗЗ плюс плацебо, було досягнуто значно більше зцілення [355].

Примітка: Пацієнтів, у яких розвивається гастродуоденальна кровотеча при застосуванні НПЗЗ, слід обстежити на *H. pylori* інфекцію та призначити ерадикаційну терапію у разі виявлення збудника.

Твердження 7.8 (нова версія 2021): Після виникнення ускладнення виразки завжди слід проводити тривалу профілактику ІПП, якщо лікування НПЗЗ продовжується. Це також вірно, коли є супутня інфекція *H. pylori*, що була успішно вилікувана. Сильна рекомендація, сильний консенсус.

У проспективному рандомізованому дослідженні з Гонконгу у пацієнтів після гастродуоденальної кровотечі та інфікованих *H. pylori* порівнювали лише ерадикаційну терапію з терапією лише омепразолом. ІПП був значно ефективнішим, ніж ерадикаційна терапія (4,4% проти 18,8%) [356]. У цьому відношенні постійна профілактика ІПП має вирішальне значення. Наскільки є попередня ерадикація перевагою в цій ситуації, ще не досліджено. До такої міри профілактика тільки ІПП також була б виправданою терапією. Проте дослідження типу «випадок-контроль» показує, що пацієнти з гастродуоденальною виразковою кровотечею мають відносний ризик біля 8, коли присутня інфекція *H. pylori* та приймається НПЗЗ [357]. Тому ерадикація може мати позитивний ефект.

Твердження 7.9 (змінено 2021 р.): Якщо проводиться монотерапія АСК, інгібітором Р2У12, ІПАК або АВК, профілактика ІПП проводиться за умов наявності принаймні ще одного фактора ризику для виникнення гастродуоденальної виразки та/або ускладнень виразки (див. положення 7.3 та 7.4). Якщо фактором ризику є лише вік > 60 років, і немає інших факторів ризику, то рекомендована профілактика не є обов'язковою. Рекомендація, сильний консенсус.

Тривала терапія АСК підвищує ризик розвитку гастродуоденальної виразки [358-361]. Існує також збільшення ризику гастродуоденальної кровотечі при застосуванні інших антикоагулянтів [362-369]. Що стосується АСК, то ризик зростає з вищими дозами та наявністю інфекції *H. pylori* [370]. Невелика кількість доказів у дослідженнях типу «випадок-контроль» і когортних дослідженнях свідчить про існування зв'язку між антагоністом альдостерону спіронолактоном і виникненням шлунково-кишкової кровотечі. За відсутності причинно-наслідкових зв'язків і недостатніх доказів наводяться поточні результати, аде немає надійних рекомендацій. Як популяційні дані, так і проспективні рандомізовані дослідження

демонструють ефективність профілактики ІПП для зменшення сильних кровотеч [371,372]. Мета-аналіз опублікованих проспективних досліджень показує, що використання ІПП можна для профілактики виразки та кровотечі перевершує ефективність антагоністів H₂-рецепторів [306,339,373,374].

Примітка: Пацієнтів, у яких розвивається гастродуоденальна кровотеча під час прийому АСК, інгібіторів P2Y₁₂ або ІПАК, слід обстежувати на інфекцію *H. pylori* та проводити ерадикаційну терапію, якщо мікроби виявлені.

Твердження 7.10 (нова версія 2021): Після виникнення виразкового ускладнення при пригніченні агрегації тромбоцитів та/або проведенні антикоагулянтної терапії слід проводити лікування за допомогою ІПП у *H. pylori*-негативних пацієнтів, а також після успішної ерадикаційної терапії у раніше *H. pylori*-позитивних пацієнтів, якщо вони продовжують антиагрегантну та/або антикоагулянтну терапію. Сильна рекомендація, сильний консенсус.

Для відповіді на те, чи потрібно тестування на *H. pylori* та послідуєча ерадикація у пацієнтів із прийомом коагулоактивних препаратів і попередньою гастродуоденальною кровотечею має сенс, існує лише одне проспективне РКД. Для низьких доз АСК показано, що відновлення кровотечі після ерадикації *H. pylori* та загоєнні виразки навіть на фоні прийому АСК зустрічається рідко [372]. У цьому відношенні ерадикація, мабуть, має безумовний позитивний ефект. Що ще важливіше, якщо результат тесту негативний та існує ситуація високого ризику, то ці пацієнти повинні отримувати постійну профілактику ІПП. Навіть при одночасному застосуванні з ІПАК ризик повторної кровотечі можна зменшити за допомогою ерадикаційної терапії [373]. Дослідження інгібіторів P2Y₁₂ та АВК з цього питання відсутні (непрямі докази).

Рекомендація 7.11 (нова версія 2021): Якщо кровотеча з гастродуоденальної виразки виникає під час монотерапії інгібітором P2Y₁₂, перехід на АСК слід розглядати як доповнення до поточної профілактики ІПП і є прийнятним з точки зору серцево-судинної системи. Рекомендація відкрита, сильний консенсус.

Оптимальне ведення хворих для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань у випадках прийому інгібіторів агрегації тромбоцитів, крім АСК, при ризику розвитку виразкової кровотечі в проспективних клінічних дослідженнях не вивчалось. Зміну антитромбоцитарної терапії слід проводити індивідуально та під суворим контролем та розглядом показань до терапії. Якщо це виправдано з серцево-судинної точки зору, слід перейти на інгібітор P2Y₁₂ із меншим ризиком кровотечі [374-377]. Хоча терапія клопідогрелем підвищує ризик виразкової кровотечі, її продовження після виразкової кровотечі не пов'язана зі збільшенням смертності [378]. Якщо пацієнти з виразковою хворобою в анамнезі отримують терапію клопідогрелем, ретроспективне поздовжнє когортне дослідження показало виникнення ускладнень виразки (кровотеча або перфорація) у 12% пацієнтів протягом одного року [379]. Популяційне ретроспективне когортне дослідження за участю 14627 пацієнтів, які мали серйозні ускладнення в минулому, страждали на виразкову хворобу і проходили терапію інгібітором агрегації тромбоцитів приймали вторинну профілактику серцево-судинних подій (12001 - АСК, 2626 - клопідогрел), показало випадки повторної госпіталізації з приводу важких шлунково-кишкових ускладнень на рівні 0,125 на людину-рік при АСК, 0,103 на людину-рік при АСК+ІПП, від 0,128 на людину на рік для

клопідогрелю та від 0,152 на людину на рік для клопідогрелю та ІППІ. Додавання ІППІ до АСК значно знизило ризик госпіталізації через шлунково-кишкові ускладнення (коефіцієнт ризику [HR] = 0,76; 95% ДІ 0,64-0,91). При прийомі клопідогрелю додатковий прийом ІППІ не мав такого ефекту (HR = 1,08; 95% ДІ, 0,89–1,33) [380]. Систематичний огляд із мета-аналізом опублікованих досліджень рецидивів шлунково-кишкових ускладнень при застосуванні клопідогрелю, клопідогрелю + ІППІ та АСК + ІППІ не показав різниці між трьома режимами. Головним чином через економічну ефективність ми рекомендуємо призначення АСК плюс ІППІ пацієнтам із високим ризиком кровотечі з верхніх відділів ШКТ для вторинної профілактики серцево-судинних подій [381]. Немає даних та високоякісних досліджень щодо нових інгібіторів P2Y12.

Твердження 7.12 (нова версія 2021). При гастродуоденальній виразці та/або можливих ускладненнях виразки (наприклад, кровотеча) при прийомі стероїдів на додаток до виключення інфекції *H. pylori*, якщо можливо, слід на додаток до терапії ІППІ перейти на інший препарат. Якщо це неможливо, слід призначити найменшу можливу дозу стероїдів і проводити профілактику ІППІ. Рекомендація, сильний консенсус.

Хоча системні кортикостероїди самі по собі не є ульцерогенними, вони можуть призводити до гастродуоденальної виразкової кровотечі у стаціонарних пацієнтів [382]. Це стосується особливо пацієнтів, які також приймають НПЗЗ [383,384], і дуже ймовірно також пацієнтів з відповідними супутніми захворюваннями. Імовірно, ерадикація інфекції *H. pylori* може також сприятливо впливати на курс лікування, хоча ретроспективна серія випадків чітко це не змогла довести [316]. Для загоєння виразки системні кортикостероїди, коли це можливо, принаймні на час загоєння повинні бути призупинені або замінені іншими методами лікування. Якщо це неможливо, слід припустити залежність доза-реакція і тому слід використовувати найменшу можливу дозу.

Твердження 7.13 (нова версія 2021): Якщо проводиться терапія СІЗЗС, слід проводити профілактику ІППІ, якщо є виразка та/або ускладнення виразки в анамнезі або проводиться супутнє лікування НПЗЗ, коксибами або інгібіторами P2Y12. Рекомендація, сильний консенсус.

За наявності одночасного лікування з антикоагулянтом (ІІІАК або АВК) можна проводити профілактику ІППІ. Рекомендація відкрита, сильний консенсус.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), такі як пароксетин, флуоксетин, циталопрам і сертралін використовуються для лікування депресії та тривоги. Вихід серотоніну з тромбоцитів відіграє важливу роль у регуляції гемостазу та реакції на пошкодження судин. Найбільший запас серотоніну в нашому організмі знаходиться в тромбоцитах. Серотонін виробляється з крові за допомогою транспортерів серотоніну на додаток до нейронних структур. У терапевтичних дозах флуоксетин та інші СІЗЗС буде блокувати та пригнічувати поглинання серотоніну тромбоцитами. Кілька популяційних досліджень, а також мета-аналіз показують що при прийомі СІЗЗС підвищений ризик неварикозних кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з ВШІ приблизно 1,55 (95% ДІ 1,35-1,78) [383-385]. Одночасне застосування НПЗЗ, пероральних антикоагулянтів або інгібіторів P2Y12 значно підвищує цей ризик [383,384,386-389]. Обсерваційні дослідження загалом у 153 000 пацієнтів показали подвоєння відносного ризику шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні СІЗЗС (ВШІ 2,36), триразове збільшення при застосуванні НПЗЗ

(ВШ 3,16) і 6-кратне збільшення при комбінації СІЗЗС і НПЗЗ (ВШ 6,33). Число, необхідне для шкоди (NNH) для пацієнтів старше 50 років, які приймають СІЗЗС, становило 318 на рік, а при поєднанні СІЗЗС та НПЗЗ - 82 на рік. У хворих на виразкову хворобу в анамнезі ризик підвищувався ще більш значно: вони мали NNH 70 на рік при СІЗЗС і 19 на рік на СІЗЗС плюс НПЗЗ. Аналіз підгруп 101 випадку показав, що кровотеча виникала в середньому після 25 тижнів прийому СІЗЗС. Цей ризик можна значно зменшити, якщо одночасно приймати ПЦН [385,389]. Дослідження типу «випадок-контроль» за участю 1321 пацієнта з кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та 10 000 контрольної групи показує, що кислотосупресивна терапія знизилася ВШ для кровотечі до 1,4; (95% ДІ, 0,8-2,3) порівняно з ВШ 2,0 (95% ДІ, 1,5-2,8) без кислотосупресивної терапії.

Твердження 7.14 (змінено 2021 р.): При монотерапії АСК, інгібітором P2Y12, ППАК або АВК якщо виникає верхня кровотеча з гастродуоденальної виразки, слід застосовувати постійну профілактику ППП, якщо терапія продовжує відбуватися. У разі гастродуоденальної виразкової кровотечі під час тривалої терапії АСК не слід переходити на монотерапію інгібітором P2Y12. Рекомендація, сильний консенсус.

При клінічній необхідності тривала терапія АСК або іншими коагуляційно-активними речовинами включно з кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту може збільшити ризик поновлення кровотечі після поновлення прийому ліків, що зменшується додатковим прийомом ППП [390-392). Крім того, слід повторно оцінити показання до тривалої терапії АСК і, у разі призначення як метода первинної профілактики, прийом слід припинити, оскільки три поточні дослідження не показують чіткої користі від терапії АСК щодо первинної профілактики серцево-судинних подій, і це в поточних рекомендаціях ESC не рекомендується [393-397). З іншого боку, своєчасне продовження терапії АСК у пацієнтів із серцево-судинним ризиком у якості частини вторинної профілактики має велике значення [398,399]. При виразковій кровотечі під час терапії ППАК або АВК при фібриляції передсердь імплантація оклюдера LAA є варіантом [400]. Два проспективних, рандомізованих, подвійних сліпих дослідження продемонстрували, що комбінація АСК з ППП більш ефективно знижує ризик гастродуоденальних виразок і кровотеч ніж перехід на монотерапію клопідогрелем [401,402]. Швидкість загоєння виразки не відрізняється між комбінованою терапією ППП з аспірином і комбінованою терапією ППП з клопідогрелем [403]. Результати рандомізованих досліджень показують суперечливі результати щодо переваги терапії ППП над лікуванням антагоністами H2-рецепторів у разі виразкової кровотечі внаслідок АСК [404-405]. Інгібітори P2Y12 (клопідогрель, прасугрель, тикагрелор) зменшують ризик виразкової кровотечі в проспективних дослідженнях у порівнянні з АСК. Терапія ППП знижує ризик повторної кровотечі, але терапія антагоністами H2-рецепторів – ні (404-407]. Популяційне дослідження показало, що пацієнти з виразками в анамнезі, що отримували дабігатран, мали зниження ризику кровотечі за допомогою терапії ППП [408]. Навіть якщо про це немає доступних досліджень, можна припустити, що те саме стосується й інших ППАК і АВК.

Твердження 7.15 (переглянуто у 2021 р.): У разі одночасної терапії двома коагуляційно-активними речовинами слід застосовувати профілактику ППП. Сильна рекомендація, сильний консенсус.

Одночасне застосування АСК і клопідогрелю збільшує відношення шансів для гастродуоденальної кровотечі від 1,8 (АСК) і 1,1 (клопідогрель) до 7,1 [409,410]. Два проспективних рандомізованих дослідження показують, що застосування ППП у при

подвійному пригніченні тромбоцитів значно знижувало частоту шлунково-кишкових кровотеч без збільшення смертності від серцево-судинних захворювань [415,416]. Оскільки деякі ІПП інгібують цитохром P450 2C19 (CYP2C19), який біотрансформує клопідогрель і прасугрель у його активні метаболіти, безпека поєднання ІПП з цими речовинами була поставлена під сумнів, а заяви щодо питання про вищий ризик серцево-судинних подій при поєднанні клопідогреля з ІПП є суперечливими [417,418]. З цієї причини досі немає єдиної рекомендації від Європейського товариства кардіологів (ESC) з цього приводу. Мета-аналіз на цю тему все ж таки показує, що переважають позитивні ефекти ІПП [365]. Деякі з поточних заяв ESC рекомендують регулярну терапію ІПП для пацієнтів, яким проводиться подвійна антитромбоцитарна терапія [422].

Твердження 7.16 (змінено 2021): Виразки, асоційовані з хворобою Крона, слід лікувати переважно ІПП та глюкокортикоїдами. У рефрактерних випадках або при виражених виразках необхідно підсилювати терапію згідно з рекомендаціями щодо хвороби Крона. Рекомендація, сильний консенсус.

В 2-х великих дослідженнях з Європи та Америки продемонстровано ефективність стероїдної терапії при запальних виразках [427,428]. ІПП можуть, наскільки відомо з серії випадків, сприяти зціленню Крон-асоційованих гастроуденальних виразок [429,430]. Ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту зазвичай пов'язане з більш важким прогресуванням захворювання [431,432]. У ретроспективній серії досліджень 11 з 19 пацієнтів, які отримували антитіла проти TNF- α (10 - інфліксимаб і 1 - адаліумаб). Загоєння слизової спостерігалось у 72,7% пацієнтів з антитілами до TNF- α через 12 тижнів порівняно з лише 12,5% у контрольній групі [456]. Про ефективність інші біопрепаратів поки нічого не повідомлялося.

Твердження 7.17 (нова версія 2021): У разі ідіопатичних гастроуденальних виразок проводиться терапія високими дозами ІПП, що сприяє їх загоєнню. Після ускладнень та/або персистенції ідіопатичної гастроуденальної виразки тривалу терапію ІПП можна проводити в стандартній дозі. Сильна рекомендація, сильний консенсус.

Якщо виразка зберігається, хірургічне лікування можна обговорити на міждисциплінарній основі. Рекомендація відкрита, сильний консенсус.

У міру зменшення поширеності інфекції *H. pylori* відносна частка *H. pylori*-негативних виразок зростає. Принаймні в Азії абсолютна кількість ідіопатичних виразок збільшилась [433]. Проспективні багатоцентрові дослідження показують частку 12-30% від усіх пептичних виразок, причиною якої не є ні інфекція *H. pylori*, ні прийом всередину ульцерогенних препаратів [433-435]. Для категоризації ідіопатичної виразки слід ретельно виключити інші можливі причини (див. Твердження 7.2). Через низьку частоту ідіопатичних виразок доступно небагато досліджень за їх клінічними характеристиками [436]. Частка ідіопатичних виразок в ретроспективному дослідженні склала 25%. Фактором ризику виникнення ідіопатичної виразки вважається вік (ВШ 3,52; 95% ДІ 1,63-7,59), чоловіча стать (ВШ 3,13; 95% ДІ 1,89-5,18), госпіталізація (ВШ 2,97; 95% ДІ 1,93-4,58) і кількість прийнятих ліків (ВШ 2,81; 95% ДІ 1,18-6,74). Найпоширенішою локалізацією є антральний відділ [437]. Швидкість загоєння ідіопатичних виразок при кислотосупресивній терапії нижча, ніж при *H. pylori* або виразках, спричинених НПЗЗ [438]. Незважаючи на те, що більшість досліджень по терапії ІПП

проводилась при пептичних виразках у пацієнтів з інфекцією *H. pylori* або виразках, спричинених НПЗЗ, можна припустити, що ефективне інгібування кислоти, наприклад, за допомогою омепразолу 2 x 40 мг або інша еквіпотенційна доза ІПП може бути достатньою для прискореного загоєння ідіопатичних виразок [436,438]. Ретроспективне дослідження типу «випадок-контроль» показало, що при терапії високими дозами ІПП ідіопатичних виразок швидкість загоєння становила 97,6% [439]. Ідіопатичні пептичні виразки мають вищу частоту рецидивів, ніж *H. pylori* або індуковані НПЗЗ виразки [440]. Пацієнти з кровотечею з ідіопатичної виразки мають значно більш часті повторні виразкові кровотечі та вищу смертність, ніж пацієнти з *H. pylori*-асоційованими виразками. Без кислотосупресивної терапії повторна кровотеча виникає з частотою від 6,0 до 13,4% протягом року [441,442]. Під час тривалої терапії 30 мг лансопризолу частота повторної кровотечі з ідіопатичної виразки в проспективному рандомізованому дослідженні в межах 24 місяців становила 0,88%, при терапії антагоністом H₂-рецепторів фамотидином 40 мг/добу - 2,63%, але ця різниця не досягала рівня статистичної значущості [443,444]. Тому довгострокова терапія ІПП після ідіопатичної виразкової кровотечі виправдана [444,445).

Рекомендація 7.18 (нова версія 2021): У пацієнтів палат інтенсивної терапії з високим ризиком гастродуоденальної стресової виразкової кровотечі повинна проводитись медикаментозна профілактика стресових виразок і супутніх кровотеч за допомогою ІПП. РРекомендація, сильний консенсус.

Стресові виразки виникають у шлунку або проксимальному відділі дванадцятипалої кишки внаслідок порушення перфузії слизової, викликані різними серйозними захворюваннями або патофізіологічними станами. Незалежними факторами ризику вважають: порушення згортання крові та ШВЛ > 48 годин; наявність > 2 з наступних станів: інтенсивна терапія > 1 тижня, сепсис, гіпотензивний шок, ГРЗС, печінкова/ниркова недостатність, обширні опіки, політравма, важка черепно-мозкова травма з нейрохірургічним втручанням, недавня трансплантація органів, висока доза стероїдів > 250 мг/добу, виразки в анамнезі [446-449). Кровотеча зі стресової виразки у будь-якому випадку значно збільшує смертність цих пацієнтів ризику. Завдяки прогресу в інтенсивній терапії захворюваність і смертність від стресових виразкових кровотеч останнім часом значно знизилася [450]. Тому медикаментозна профілактика стресової виразки обмежена згаданими сузір'ями високого ризику, особливо коли таким пацієнтам не можна проводити раннє ентеральне годування [451,452]. Великі мета-аналізи якісно релевантних досліджень (2010-2017 рр.) показують, що частота клінічно значущої стресової виразкової кровотечі внаслідок медикаментозної профілактики (ІПП, H₂-антагоністи рецепторів, антациди, сукральфат) порівняно з відсутністю профілактики або плацебо значно зменшилась (приблизно на 50%). У прямому порівнянні між ІПП і антагоністи H₂-рецепторів, ІПП виявилися значно ефективнішими в мета-аналізах і в новому, дуже великому потужному рандомізованому дослідженні прямого порівняння. З іншого боку, антагоністи H₂-рецепторів настільки ж ефективні, як і сукральфат [453-455]. Таким чином, використання ІПП для запобігання стресовій кровотечі відповідає сучасному рівню знань.

Список літератури

Коментар робочої групи: В наведеному нижче списку літератури представлені літературні джерела, зазначені у відповідних розділах прототипів, що були використані для синтезу даної клінічної настанови. Окремо зазначений список літератури, використаний робочою групою при адаптації даної клінічної настанови, на який є відповідні посилання у коментарях.

Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report (2022)

1. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66:6–30.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;0:1–39. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745
3. Fischbach W, Bornschein J, Hoffmann J, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Juli 2022 – AWMF-Registernummer: 021 - 001 Autoren
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–51.
5. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015;64:1353–67.
6. Li H, Yang T, Tang H, et al. Helicobacter pylori infection is an infectious disease and the empiric therapy paradigm should be changed. *Precis Clin Med* 2019;2:77–80.
7. Liou J-M, Malfertheiner P, Lee Y-C, et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut* 2020;69:2093–112.
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161–81.
9. Rugge M, Savarino E, Sbaraglia M, et al. Gastritis: the clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis* 2021;53:1237–46.
10. Sumi N, Haruma K, Kamada T, et al. Inflammatory Cell Numbers in the Stomach of Japanese Subjects with Endoscopically Normal Mucosa without *Helicobacter pylori* Infection. *Dig Dis* 2021;39:598–605.
11. Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, et al. The 5300-year-old Helicobacter pylori genome of the Iceman. *Science* 2016;351:162–5.
12. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al. Attempt to fulfil Koch’s postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust* 1985;142:436–9.
13. Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *J Pathol* 1999;188:24–9.
14. Shiota S, Thrift AP, Green L, et al. Clinical manifestations of Helicobacter pylori-Negative gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1037–46. 1
15. Zhao B, Zhao J, Cheng W-F, et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:241–7.

16. Du L-J, Chen B-R, Kim JJ, et al. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22:3486–95.
17. Gisbert JP, Calvet X. Helicobacter Pylori "Test-and-Treat" Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review. *Clin Transl Gastroenterol* 2013;4:e32.
18. Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168–74.
19. Malfertheiner P, Mössner J, Fischbach W, et al. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:615–25.
20. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ* 2008;336:651–4.
21. Beresniak A, Malfertheiner P, Franceschi F, et al. Helicobacter pylori "Test-and-Treat" strategy with urea breath test: A cost-effective strategy for the management of dyspepsia and the prevention of ulcer and gastric cancer in Spain-Results of the Hp-Breath initiative. *Helicobacter* 2020;25:e12693.
22. Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? systematic review and metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:830–7. 7 e1-2.
23. JC W, Chan FK, Ching JY. Empirical treatment based on "typical" reflux symptoms is inappropriate in a population with a high prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gastrointest Endosc* 2002;55:461–5.
24. Sung JJ, Lao WC, Lai MS, et al. Incidence of gastroesophageal malignancy in patients with dyspepsia in Hong Kong: implications for screening strategies. *Gastrointest Endosc* 2001;54:454–8.
25. Quach DT, Ha DV, Hiyama T. The endoscopic and clinicopathological characteristics of early-onset gastric cancer in Vietnamese patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:1883–6.
26. Malfertheiner P. The intriguing relationship of Helicobacter pylori infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis* 2011;29:459–64.
27. El-Omar EM. Mechanisms of increased acid secretion after eradication of Helicobacter pylori infection. *Gut* 2006;55:144–6.
28. Calam J. Helicobacter pylori modulation of gastric acid. *Yale J Biol Med* 1999;72:195–202.
29. McColl KE, el-Omar E. Helicobacter pylori and disturbance of gastric function associated with duodenal ulcer disease and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;215:32–7.
30. McColl KE, el-Omar E, Gillen D. Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:687–703. viii.
31. Iijima K et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2000;46:20–6.
32. Lan L, Yu J, Chen Y-L, et al. Symptom-Based tendencies of Helicobacter pylori eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011;17:3242–7.
33. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002096.
34. Kang SJ, Park B, Shin CM. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis by region and H. pylori prevalence. *JCM* 2019;8:1324.
35. Ford AC, Tsipotis E, Yuan Y, et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis. *Gut* 2022. doi:10.1136/gutjnl-2021-326583. [Epub ahead of print: 12 Jan 2022].

36. Eusebi LH, Black CJ, Howden CW, et al. Effectiveness of management strategies for uninvestigated dyspepsia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;51:l6483.
37. Bomme M, Hansen JM, Wildner-Christensen M, et al. Effects of community screening for *Helicobacter pylori*: 13-year follow-up evaluation of a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1715–23.
38. Lane JA, Murray LJ, Noble S, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia, health resource use, and quality of life in the Bristol *Helicobacter* project: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:199–204.
39. Hansen JM, Wildner-Christensen M, Hallas J, et al. Effect of a community screening for *Helicobacter pylori*: a 5-Yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1106–13.
40. Madisch A, Andresen V, Enck P, et al. The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:222–32.
41. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017;112:988–1013.
42. Talley NJ. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med* 2016;31:444–56.
43. Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449–61.
44. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017;390:613–24.
45. Seo SI, Kang JG, Kim HS, et al. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and low-dose aspirin therapy in peptic ulcer disease: a case-control study. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research* 2019;19:42–7.
46. Koh JS JM. The role of *Helicobacter pylori* infection in drug-induced peptic ulcer. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:89–94.
47. Kawasaki K, Kurahara K, Yanai S, et al. Low-Dose aspirin and non-steroidal antiinflammatory drugs increase the risk of bleeding in patients with gastroduodenal ulcer. *Dig Dis Sci* 2015;60:1010–5.
48. Nagata N, Niikura R, Sekine K, et al. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:292–8.
49. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of *Helicobacter pylori* infection in NSAID/Low-Dose aspirin users. *Am J Gastroenterol* 2015;110:684–9.
50. Venerito M, Schneider C, Costanzo R, et al. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal antiinflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1464–71.
51. Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:649–63.
52. Li Z, Wu C, Li L. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: a meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017;23:222–8.
53. Cheung KS, Leung WK. Long-Term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12:1756284819834511.
54. Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D, et al. The gastric and intestinal microbiome: role of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:42.

55. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-Pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:697–710.
56. Takahari K, Haruma K, Ohtani H, et al. Proton pump inhibitor induction of gastric Cobblestone-like lesions in the stomach. *Intern Med* 2017;56:2699–703.
57. Fiocca R, Mastracci L, Attwood SE, et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the Lotus trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:959–71.
58. Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:639–47.
59. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2017;22:e12330.
60. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212–39.
61. López-García YK, Colunga-Pedraza PR, Tarín-Arzaga L, et al. Iron deficiency anemia referral to the hematologist. real-world data from Mexico: the need for targeted teaching in primary care. *Hematology* 2018;23:658–63.
62. O’Neill CM, Weitz IC, O’Connell C, et al. Ethnic and racial difference in *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenia treated at a major urban medical center. *Platelets* 2019;30:413–7.
63. Mwafy SN, Afana WM. Hematological parameters, serum iron and vitamin B12 levels in hospitalized Palestinian adult patients infected with *Helicobacter pylori*: a casecontrol study. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018;40:160–5.
64. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: expert review. *Gastroenterology* 2021;160:1831–41.
65. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJM. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2016;66:152–71.
66. Ruskone-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BMP, et al. EGILS consensus report. gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of malt. *Gut* 2011;60:747–58.
67. Raderer M, Kiesewetter B. How I treat MALT lymphoma: ‘a subjective interpretation of the gospel according to Isaacson...’. *ESMO Open* 2020;5:e000812.
68. Jung K, Kim DH, Seo HI, et al. Efficacy of eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a meta-analysis. *Helicobacter* 2021;26:e12774.
69. Strati P, Lee ST, Teegavarupu P, et al. Frontline antibiotic therapy for early-stage *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94:E150–3.
70. Sugizaki K, Tari A, Kitadai Y, et al. Anti-*Helicobacter pylori* therapy in localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a prospective, nationwide, multicenter study in Japan. *Helicobacter* 2018;23:e12474.
71. Song Y, Jiang K, Su S. Clinical manifestations and epigenetic mechanisms of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and long-term follow-up following *Helicobacter pylori* eradication. *Exp Ther Med* 2018;15:553–61.
72. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020;31:17–29.

73. Floch P, Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* strains and gastric MALT lymphoma. *Toxins* 2017;9:132. doi:10.3390/toxins9040132
74. Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, et al. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:234–42.
75. Franceschi F, Covino M, Roubaud Baudron C. Review: *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2019;24:e12636.
76. Tsay F-W, Hsu P-I. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci* 2018;25:65.
77. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20:12781–808.
78. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol* 2020;26:4076–93.
79. Gravina AG, Zagari RM, Musis CD, et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol* 2018;24:3204–21.
80. Zorniak M, Sirtl S, Mahajan UM, et al. Influence of COVID-19 Pandemic on Endoscopic Procedures in Two European Large-Capacity Endoscopy Units: “Keep Calm, Keep Safe and Scope on?”. *Dig Dis* 2021;39:540–8.
81. Kuzuu K, Misawa N, Ashikari K, et al. Gastrointestinal cancer stage at diagnosis before and during the COVID-19 pandemic in Japan. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2126334.
82. Repici A, Aragona G, Cengia G, et al. Low risk of COVID-19 transmission in GI endoscopy. *Gut* 2020;69:1925–7.
83. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-Invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD012080.
84. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:534–42.
85. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021. [Epub ahead of print: 05 Apr 2021].
86. Derakhshan MH, El-Omar E, Oien K, et al. Gastric histology, serological markers and age as predictors of gastric acid secretion in patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 2006;59:1293–9.
87. Săftoiu A, Hassan C, Areia M, et al. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy* 2020;52:293–304.
88. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libânio D, et al. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1041–9.
89. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (maps II): European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and microbiota Study Group (EHMSG), European Society of pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51:365–88.
90. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (maps): guideline from the European Society on March 20, 2023 by guest. Protected by copyright. <http://gut.bmj.com/> Gut: first published as 10.1136/gutjnl-2022-327745 on 8 August 2022. Downloaded from Malfertheiner P, et al. *Gut* 2022;0:1–39. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745 31 Guidelines of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study

- Group (EHSG), European Society of pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Virchows Arch* 2012;460:19–46.
91. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019;68:1545–75.
 92. Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. *Endoscopy* 2016;48:843–64.
 93. Rodríguez-Carrasco M, Esposito G, Libânio D, et al. Image-enhanced endoscopy for gastric preneoplastic conditions and neoplastic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2020;52:1048–65.
 94. Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy* 2019;51:515–21.
 95. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016;48:723–30.
 96. Marcos P, Brito-Gonçalves G, Libânio D, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West? *Gut* 2020;69:1762–8.
 97. Libânio D, Braga V, Ferraz S, et al. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives. *Endoscopy* 2019;51:30–9.
 98. Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, et al. A citric acid solution is an optimal test drink in the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:459–62.
 99. Graham DY, Runke D, Anderson S-Y, et al. Citric acid as the test meal for the ¹³C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1214–7.
 100. Leodolter A, Domínguez-Muñoz JE, Von Arnim U, et al. Citric acid or orange juice for the ¹³C-urea breath test: the impact of pH and gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1057–62.
 101. Shiotani A, Saeed A, Yamaoka Y, et al. Citric acid-enhanced *Helicobacter pylori* urease activity in vivo is unrelated to gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1763–7.
 102. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921–30.
 103. Veijola Let al. Stool antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005;11:7340–4.
 104. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347–68.
 105. Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Montserrat A, et al. Diagnostic accuracy of three monoclonal stool tests in a large series of untreated *Helicobacter pylori* infected patients. *Clin Biochem* 2016;49:682–7.
 106. Korkmaz H, Kesli R, Karabagli P, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Five Different Stool Antigen Tests for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2013;18:384–91.

107. Calvet X, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, et al. Comparative Accuracy of 3 Monoclonal Stool Tests for Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection among Patients with Dyspepsia. *Clin Infect Dis* 2010;50:323–8.
108. Fang Y-J, Chen M-J, Chen C-C, et al. Accuracy of rapid *Helicobacter pylori* antigen tests for the surveillance of the updated prevalence of *H. pylori* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2020;119:1626–33.
109. McNicholl AG, Garre A, Llorca L, et al. Prospective, study comparing the accuracy of two different stool antigen tests (premier platinum HpSA and novel ImmunoCard STAT! rapid test) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol* 2020;43:117–25.
110. De Re V, Orzes E, Canzonieri V, et al. Pepsinogens to distinguish patients with gastric intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection among populations at risk for gastric cancer. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e183.
111. Alonso N, Granada ML, Soldevila B, et al. Serum autoimmune gastritis markers, pepsinogen I and parietal cell antibodies, in patients with type 1 diabetes mellitus: a 5-year prospective study. *J Endocrinol Invest* 2011;34:340–4.
112. Ogutmen Koc D, Bektas S. Serum pepsinogen levels and OLGA/OLGIM staging in the assessment of atrophic gastritis types. *Postgrad Med J* 2022;98:441–5.
113. Venerito M, Varbanova M, Röhl F-W, et al. Oxyntic gastric atrophy in *Helicobacter pylori* gastritis is distinct from autoimmune gastritis. *J Clin Pathol* 2016;69:677–85.
114. Venerito M, Radünz M, Reschke K, et al. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:686–93.
115. Miceli E, Vanoli A, Lenti MV, et al. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1172–80.
116. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut* 2021;70:1815–22.
117. Hu Y, Zhang M, Lu B, et al. *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem. *Helicobacter* 2016;21:349–63.
118. Wang Y-H, Li Z, Wang L, et al. A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2018;23:e12467.
119. Egli K, Wagner K, Keller PM, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of qPCR, Sanger Sequencing, and Whole-Genome Sequencing in Determining Clarithromycin and Levofloxacin Resistance in *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:596371.
120. Lauener F, Imkamp F, Lehours P, et al. Genetic determinants and prediction of antibiotic resistance phenotypes in *Helicobacter pylori*. *JCM* 2019;8:53.
121. Ailloud F, Didelot X, Woltemate S, et al. Within-Host evolution of *Helicobacter pylori* shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations and selective sweeps. *Nat Commun* 2019;10:2273.
122. Moss SF, Dang LP, Chua D, et al. Comparable results of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance testing of stools vs gastric biopsies using next-generation sequencing. *Gastroenterology* 2022;162:2095–7.
123. Argueta EA, Alsamman MA, Moss SF, et al. Impact of antimicrobial resistance rates on eradication of *Helicobacter pylori* in a US population. *Gastroenterology* 2021;160:2181–3.
124. Hulten KG, Genta RM, Kalfus IN, et al. Comparison of culture with antibiogram to next-generation sequencing using bacterial isolates and formalin-fixed, paraffinembedded gastric biopsies. *Gastroenterology* 2021;161:1433–42.

125. Li Y, Rimbara E, Thirumurthi S, et al. Detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* following noncryogenic storage of rapid urease tests for 30 days. *J Dig Dis* 2012;13:54–9.
126. Chung WC, Jung SH, Oh JH, et al. Dual-Priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples in rapid urease test in the detection of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:6547–53.
127. Chung WC, Jeon EJ, Oh JH, et al. Dual-Priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples from the rapid urease test kit for the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcers. *Dig Liver Dis* 2016;48:899–903.
128. Chen T, Meng X, Zhang H, et al. Comparing Multiplex PCR and Rapid Urease Test in the Detection of *H. pylori* in Patients on Proton Pump Inhibitors. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:1–5.
129. Union. Cot E. Council recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). *Official Journal of the European Communities* 2002;45:13–16.
130. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374–84.
131. Gisbert JP. Empirical or susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection? A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol* 2020;13:1756284820968736.
132. Liou J-M, Chen C-C, Chang C-M, et al. Long-Term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1109–20.
133. Bénéjat L, Ducournau A, Lehours P, et al. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter* 2018;23:e12512.
134. Zou Y, Qian X, Liu X, et al. The effect of antibiotic resistance on *Helicobacter pylori* eradication efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2020;25:e12714.
135. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* 2018;155:1372–82.
136. Gong R-J, Xu C-X, Li H, et al. Polymerase chain reaction-based tests for detecting *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in stool samples: A meta-analysis. *World J Clin Cases* 2021;9:133–47.
137. Rauws EA, Langenberg W, Houthoff HJ, et al. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988;94:33–40.
138. Dulbecco P, Gambaro C, Bilardi C, et al. Impact of long-term ranitidine and pantoprazole on accuracy of [¹³C]urea breath test. *Dig Dis Sci* 2003;48:315–21.
139. Skrebinska S, Daugule I, Santare D, et al. Accuracy of two plasma antibody tests and faecal antigen test for non-invasive detection of *H. pylori* in middle-aged Caucasian general population sample. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:777–83.
140. Formichella L, Romberg L, Bolz C, et al. A novel line immunoassay based on recombinant virulence factors enables highly specific and sensitive serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:1703–10.
141. MÄki M, SÖderstrÖm D, Paloheimo L, et al. *Helicobacter pylori* (Hp) IgG ELISA of the New-Generation GastroPanel® Is Highly Accurate in Diagnosis of Hp-Infection in Gastroscopy Referral Patients. *Anticancer Res* 2020;40:6387–98.

142. Graham DY, Rugge M, Genta RM. Diagnosis: gastric intestinal metaplasia - what to do next? *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35:535–43.
143. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1249–59.
144. Ruiz B, Garay J, Johnson W, et al. Morphometric assessment of gastric antral atrophy: comparison with visual evaluation. *Histopathology* 2001;39:235–42. on March 20, 2023 by guest. Protected by copyright. <http://gut.bmj.com/> Gut: first published as 10.1136/gutjnl-2022-327745 on 8 August 2022. Downloaded from 32 Malfertheiner P, et al. *Gut* 2022;0:1–39. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745 Guidelines
145. Goldenring JR. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa. *J Pathol* 2018;245:132–7.
146. Rugge M, Sacchi D, Genta RM, et al. Histological assessment of gastric pseudopyloric metaplasia: intra- and inter-observer consistency. *Dig Liver Dis* 2021;53:61–5.
147. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008;40:650–8.
148. Rugge M, Genta RM, Fassan M, et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1621–8.
149. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1150–8.
150. Wang X, Lu B, Meng L, et al. The correlation between histological gastritis staging- 'OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/ intestinal metaplasia in China. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:822–7.
151. Cai H-L, Tong Y-L. Association of serum pepsinogen with degree of gastric mucosal atrophy in an asymptomatic population. *World J Clin Cases* 2021;9:9431–9.
152. Tong Y, Wang H, Zhao Y, et al. Diagnostic value of serum pepsinogen levels for screening gastric cancer and atrophic gastritis in asymptomatic individuals: a cross-sectional study. *Front Oncol* 2021;11:652574.
153. Rugge M, Pennelli G, Pillozzi E, et al. Gastritis: the histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011;43:S373–84.
154. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Operative link for gastritis assessment gastritis staging incorporates intestinal metaplasia subtyping. *Hum Pathol* 2011;42:1539–44.
155. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018;21:579–87.
156. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch* 2014;464:403–7.
157. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:56.
158. Coati I et al. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *WJG* 2015;21:12179–89.
159. Nehme F, Rowe K, Palko W, et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach. *Clin J Gastroenterol* 2020;13:299–307.
160. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1460–6.

161. Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:569–73.
162. Nieminen AA, Kontto J, Puolakkainen P, et al. Comparison of operative link for gastritis assessment, operative link on gastric intestinal metaplasia assessment, and TAIM stagings among men with atrophic gastritis. *World J Gastroenterol* 2020;26:3447–57.
163. Gupta S, Li D, El Serag HB, et al. AGA clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2020;158:693–702.
164. Pereira C, Medeiros RM, Dinis-Ribeiro MJ. Cyclooxygenase polymorphisms in gastric and colorectal carcinogenesis: are conclusive results available? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:76–91.
165. Pereira C, Sousa H, Ferreira P, et al. -765G > C COX-2 polymorphism may be a susceptibility marker for gastric adenocarcinoma in patients with atrophy or intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol* 2006;12:5473–8.
166. Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F, et al. First-Degree relatives of early-onset gastric cancer patients show a high risk for gastric cancer: phenotype and genotype profile. *Virchows Arch* 2013;463:391–9.
167. Lopes C, Pereira C, Farinha M, et al. Genetic variations in prostaglandin E2 pathway identified as susceptibility biomarkers for gastric cancer in an intermediate risk European country. *Int J Mol Sci* 2021;22:648.
168. Mocellin S, Verdi D, Pooley KA, et al. Genetic variation and gastric cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. *Gut* 2015;64:1209–19.
169. Li H, Li W, Liu S, et al. Dnmt1, Dnmt3a and Dnmt3b polymorphisms associated with gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine* 2016;13:125–31.
170. Luo M-X, Long B-B, Li F, et al. Roles of Cyclooxygenase-2 gene -765G > C (rs20417) and -1195G > A (rs689466) polymorphisms in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gene* 2019;685:125–35.
171. Areia M, Dinis-Ribeiro M, Rocha Gonçalves F. Cost-Utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter* 2014;19:425–36.
172. Rodríguez-de-Santiago E, Frazzoni L, Fuccio L, et al. Digestive findings that do not require endoscopic surveillance - Reducing the burden of care: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2020;52:491–7.
173. Castro C, Dinis-Ribeiro M, Rodrigues ANG, et al. Western long-term accuracy of serum pepsinogen-based gastric cancer screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:274–7.
174. Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut* 2019;68:11–17.
175. Shiotani A, Haruma K, Graham DY. Metachronous gastric cancer after successful *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2014;20:11552–9.
176. Watari J, Chen N, Amenta PS, et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol* 2014;20:5461–73.
177. Fujimoto Y, Katayama Y, Gyotoku Y, et al. Predictive value of risk score using Kyoto classification of gastritis a few years prior to diagnosis of early gastric cancer. *JGH Open* 2021;5:280–5.

178. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut* 2019;68:585–93.
179. Kobayashi M, Sato Y, Terai S. Endoscopic surveillance of gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2015;21:10553–62.
180. Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, et al. Surface pattern classification by enhanced magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. *Gastrointest Endosc* 2008;67:430–7.
181. Abe S, Takizawa K, Oda I, et al. Incidence and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection of undifferentiated-type early gastric cancer: Japan clinical Oncology Group study—post hoc analysis of JCOG1009/1010. *Gastric Cancer* 2021;24:1123–30.
182. Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Long-Term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015;47:1113–8.
183. Kim SJ, Choi CW, Kang DH, et al. Comparison of biannual and annual endoscopic gastric cancer surveillance after endoscopic resection. *Surg Endosc* 2022;36:1806–13.
184. De Marco MO, Tustumi F, Brunaldi VO, et al. Prognostic factors for ESD of early gastric cancers: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020;8:E1144–55.
185. Jeon JW, Kim SJ, Jang JY, et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for low grade dysplasia and high-grade dysplasia on gastric pretreatment biopsy: Korea ESD Study Group. *Gut Liver* 2021;15:225–31.
186. Ngamruengphong S, Ferri L, Aihara H, et al. Efficacy of endoscopic submucosal dissection for superficial gastric neoplasia in a large cohort in North America. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1611–9.
187. Graham DY. Transitioning of *Helicobacter pylori* therapy from trial and error to antimicrobial stewardship. *Antibiotics* 2020;9:671.
188. Graham DY, Moss SF. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* is now widely available: when, how, why. *Am J Gastroenterol* 2022;117:524–8.
189. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? -Meta-analysis of randomized controlled Trials-. *Intern Med* 2010;49:1103–9.
190. Espada M, Nyssen OP, Gisbert JP. Empirical versus susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2020;8:251.
191. Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, et al. Culture-guided treatment approach for *Helicobacter pylori* infection: review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014;20:5205–11.
192. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD009034.
193. Gisbert JP MA. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with non-bismuth quadruple concomitant therapy. In: Rahman AU, Choudhary MI, eds. *Frontiers in anti-infective drug discovery* Bentham science publishers, 2020: 1–34.
194. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut* 2021;70:40–54.
195. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al. European registry on *Helicobacter pylori* management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United European Gastroenterol J* 2021;9:38–46.

196. Howden CW, Graham DY. Recent developments pertaining to *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1–3.
197. Yang X, Wang J-X, Han S-X, et al. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019;98:e14396.
198. Gingold-Belfer R, Niv Y, Levi Z, et al. Rifabutin triple therapy for first-line and rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1392–402.
199. Gisbert JP. Rifabutin for the Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection: A Review. *Pathogens* 2020;10:15. doi:10.3390/pathogens10010015 2
200. Alkim H, Koksar AR, Boga S, et al. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther* 2017;24:e751–7. on March 20, 2023 by guest. Protected by copyright. <http://gut.bmj.com/> Gut: first published as 10.1136/gutjnl-2022-327745 on 8 August 2022. Downloaded from Malfertheiner P, et al. *Gut* 2022;0:1–39. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745 33 Guidelines
201. Ford AC, Malfertheiner P, Giguère M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:7361–70.
202. Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Meta-Analysis of three-in-one single capsule bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2019;24:e12570.
203. Fischbach LA, van Zanten SV, Dickason J. Meta-Analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071–82.
204. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter* 2017;22:hel.12392.
205. Graham DY, Lee S-Y. How to effectively use bismuth quadruple therapy: the good, the bad, and the ugly. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:537–63.
206. Nyssen OP P-AA, Keco-Huerga A, Castro-Fernández M. Experience with single capsule bismuth quadruple therapy in 5,000 patients from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *United European Gastroenterol J* 2021:321–2.
207. He L, Deng T, Luo H. Meta-Analysis of sequential, concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med* 2015;54:703–10.
208. Kim JS, Park SM, Kim B-W. Sequential or concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1338–45.
209. Espada MNO, Gisbert JP. Non-bismuth quadruple concomitant treatment for *H. pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2021;9:325.
210. Lin L-C, Hsu T-H, Huang K-W, et al. Nonbismuth concomitant quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Chinese regions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2016;22:5445–53.
211. Song Z-Q, Zhou L-Y, Hybrid ZLY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22:4766–75.

212. Hsu P-I, Tsay F-W, Kao JY, et al. Equivalent efficacies of reverse hybrid and concomitant therapies in first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1731–7.
213. Jung YS, Park CH, Park JH, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies in Korea: A systematic review and network meta-analysis. *Helicobacter* 2017;22:e12389.
214. Hu Y, Ouyang Y, Zhu Y, et al. Reverse hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2021;26:e12784.
215. Apostolopoulos P, Ekmektzoglou K, Georgopoulos S. 10-Day versus 14-day quadruple concomitant Nonbismuth therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: results from a randomized prospective study in a high clarithromycin resistance country. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:522–7.
216. Romano M, Gravina AG, Nardone G, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: a real-life study. *Helicobacter* 2020;25:e12694.
217. Graham DY, Liou J-M. Primer for development of guidelines for *Helicobacter pylori* therapy using antimicrobial stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:973- 983.e1.
218. Graham DY. Molecular-Based *Helicobacter pylori* susceptibility testing is almost ready for prime time. *Gastroenterology* 2021;160:1936–7.
219. Graham DY, Canaan Y, Maher J, et al. Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* Eradication: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2020;172:795–802.
220. Nyssen OP P-AA, Vaira D, Fiorini G. Pylori eradication therapy in Europe: results from 30,000 cases of the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *United European Gastroenterol J* 2021;9:319–20.
221. Puig I, Baylina M, Sánchez-Delgado J, et al. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *Helicobacter pylori* first-line treatment. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2740–53.
222. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:465–80.
223. Graham DY, Lu H, Dore MP. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter* 2019;24:e12554.
224. 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:868–77.
225. Ke H, Li J, Lu B, et al. The appropriate cutoff gastric pH value for *Helicobacter pylori* eradication with bismuth-based quadruple therapy. *Helicobacter* 2021;26:e12768.
226. Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, et al. Rabeprazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:627–34.
227. Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, et al. Potent gastric acid inhibition over 24 hours by 4-Times daily dosing of esomeprazole 20 Mg. *Digestion* 2015;91:277–85.
228. Yang J-C, Lin C-J, Wang H-L, et al. High-Dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:895–905.

229. Song Z, Zhou L, Xue Y, et al. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: a randomized trial. *Helicobacter* 2020;25:e12762.
230. Scott D, Weeks D, Melchers K, et al. The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998;43:S56–60.
231. Hunt RH, Scarpignato C. Potassium-Competitive acid blockers (P-CABs): are they finally ready for prime time in acid-related disease? *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e119.
232. Scarpignato C, Hunt RH. Acid suppressant therapy: a step forward with potassium-competitive acid blockers. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2021;19:94–132.
233. Graham DY, Lu H, Shiotani A. Vonoprazan-containing *Helicobacter pylori* triple therapies contribution to global antimicrobial resistance. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1159–63.
234. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:106–14.
235. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, et al. Effectiveness and safety of Vonoprazan versus proton pump inhibitors for second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy: systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2021;102:319–25.
236. Tanabe H, Yoshino K, Ando K, et al. Vonoprazan-based triple therapy is non-inferior to susceptibility-guided proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018;17:29.
237. Chey WD, Mégraud F, Laine L, et al. S1382 Vonoprazan Dual and Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *Am J Gastroenterol* 2021;116:S634.
238. Graham DY, Dore MP. Update on the use of Vonoprazan: a competitive acid blocker. *Gastroenterology* 2018;154:462–6.
239. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439–46.
240. Rokkas T, Gisbert JP, Malfertheiner P, et al. Comparative effectiveness of multiple different first-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2021;161:495–507.
241. Smith SM, O’Morain C, McNamara D. *Helicobacter pylori* resistance to current therapies. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35:6–13.
242. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2447–55.
243. Chen H, Dang Y, Zhou X, et al. Tailored therapy versus empiric chosen treatment for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e2750.
244. Liou J-M, Chen C-C, Chang C-Y, et al. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:450–6.
245. Huang HT, Wang H-M, Yang S-C, et al. Efficacy of a 14-day quadruple-therapy regimen for third-line *Helicobacter pylori* eradication. *Infect Drug Resist* 2018;11:2073–80.
246. Puig I, López-Góngora S, Calvet X, et al. Systematic review: third-line susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:437–48.

247. Nyssen OP, Vaira D, Pérez Aísa Ángeles, et al. Empirical second-line therapy in 5000 patients of the European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021. doi:10.1016/j.cgh.2021.12.025. [Epub ahead of print: 23 Dec 2021].
248. Chang Y-L, Tung Y-C, Tu Y-K, et al. Efficacy of second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systemic review and network meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol* 2020;7:e000472.
249. Gao CP, Zhou Z, Wang JZ, et al. Efficacy and safety of high-dose dual therapy for *Helicobacter pylori* rescue therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2016;17:811–9.
250. Zhu Y-J, Zhang Y, Wang T-Y, et al. High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review with meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2020;13:1756284820937115.
251. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:843–61.
252. Gisbert JP. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies with quinolones. *Molecules* 2020;25:5084.
253. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:768–75.
254. Yeo YH, Hsu C-C, Lee C-C, et al. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:59–67.
255. Yang H-J, Jung H-K, Kang SJ, et al. Salvage regimens after failure of previous *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2021;21:59–71. on March 20, 2023 by guest. Protected by copyright. <http://gut.bmj.com/> Gut: first published as 10.1136/gutjnl-2022-327745 on 8 August 2022. Downloaded from 34 Malfertheiner P, et al. *Gut* 2022;0:1–39. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745 Guidelines
256. Gao C-P, Zhang D, Zhang T, et al. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: an update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2020;25:e12692.
257. Bago P, Vcev A, Tomic M, et al. High eradication rate of *H. pylori* with moxifloxacin-based treatment: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:372–8.
258. Cao Z, Chen Q, Zhang W, et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1185–90.
259. Fu W, Song Z, Zhou L, et al. Randomized clinical trial: esomeprazole, bismuth, levofloxacin, and amoxicillin or cefuroxime as first-line eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2017;62:1580–9.
260. Gan H-Y, Peng T-L, Huang Y-M, et al. Efficacy of two different dosages of levofloxacin in curing *Helicobacter pylori* infection: a prospective, single-center, randomized clinical trial. *Sci Rep* 2018;8:9045.
261. Bago P, Vcev A, Tomic M, et al. High eradication rate of *H. pylori* with moxifloxacin-based treatment: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:372–8.

262. Hsu PI, Wu DC, Chen A, et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest* 2008;38:404–9.
263. Kahramanoğlu Aksoy E, Pirinçci Sapmaz F, Göktaş Z, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rates of 2-week Levofloxacin-Containing triple therapy, Levofloxacin-Containing bismuth quadruple therapy, and standard bismuth quadruple therapy as a first-line regimen. *Med Princ Pract* 2017;26:523–9.
264. Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013;18:373–7.
265. Song Z, Zhou L, Zhang J, et al. Levofloxacin, bismuth, amoxicillin and esomeprazole as second-line *Helicobacter pylori* therapy after failure of non-bismuth quadruple therapy. *Dig Liver Dis* 2016;48:506–11.
266. Yee YK, Cheung TK, Chu K-M, et al. Clinical trial: levofloxacin-based quadruple therapy was inferior to traditional quadruple therapy in the treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1063–7.
267. Marin AC, Nyssen OP, McNicholl AG, et al. Efficacy and safety of Quinolone-Containing rescue therapies after the failure of Non-Bismuth quadruple treatments for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2017;77:765–76.
268. Mori H, Suzuki H. Update on quinolone-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2020;26:1733–44.
269. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003;35:232–6.
270. Miehle S, Krasz S, Schneider-Brachert W, et al. Randomized Trial on 14 versus 7 days of Esomeprazole, Moxifloxacin, and Amoxicillin for Second-line or Rescue Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2011;16:420–6.
271. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Acquisition of double mutation in *gyrA* caused high resistance to sitafloxacin in *Helicobacter pylori* after unsuccessful eradication with sitafloxacin-containing regimens. *United European Gastroenterology Journal* 2018;6:391–7.
272. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. 10-Year trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by Sitafloxacin-Based third-line rescue therapy. *Digestion* 2020;101:644–50.
273. Sue S, Shibata W, Sasaki T, et al. Randomized trial of vonoprazan-based versus proton-pump inhibitor-based third-line triple therapy with sitafloxacin for *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:686–92.
274. Zhou J-J, Shi X, Zheng S-P, et al. Efficacy of bismuth-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection based on previous antibiotic exposure: a large-scale prospective, single-center clinical trial in China. *Helicobacter* 2020;25:e12755.
275. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:45–9.
276. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, et al. Third-Line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006;101:243–7.
277. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Third-Line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1469–74.
278. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, et al. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009;104:21–5.

279. Gisbert JP, H. pylori Study Group of the Spanish Gastroenterology Association. Letter: third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1484–5. author reply 6.
280. Burgos-Santamaría D, McNicholl AG, Gisbert JP. Empirical *Helicobacter pylori* rescue therapy: an 18-year single-centre study of 1200 patients. *GastroHep* 2019;1:311–24.
281. Niv Y, Vaira D, Nyssen OP, et al. European registry on *H. pylori* management (HpEuReg): analysis of 1,782 empirical rescue therapies on third and subsequent lines. *United European Gastroenterology Journal* 2020;8:38.
282. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:628–38.
283. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, et al. Bismuth quadruple regimen with tetracycline or doxycycline versus three-in-one single capsule as third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection: Spanish data of the European *Helicobacter pylori* registry (Hp-EuReg). *Helicobacter* 2020;25:e12722.
284. Zullo A, De Francesco V, Bellesia A, et al. Bismuth-based quadruple therapy following *H. pylori* eradication failures: a multicenter study in clinical practice. *JGLD* 2017;26:225–9.
285. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:171–7.
286. Muller N, Amiot A, Le Thuaut A, et al. Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40:517–24.
287. Rodríguez de Santiago E, Martín de Argila de Prados C, Marcos Prieto HM, et al. Limited effectiveness with a 10-day bismuth-containing quadruple therapy (Pylera®) in third-line rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. A real-life multicenter study. *Helicobacter* 2017;22:hel.12423.
288. Nyssen OP, Pérez-Aisa Ángeles, Tepes B, et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: Experience from the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *Helicobacter* 2020;25:e12686.
289. Ribaldone D, Fagoonee S, Astegiano M, et al. Rifabutin-Based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a long-term prospective study in a large cohort of difficult-to-treat patients. *J Clin Med* 2019;8:199.
290. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med* 2019;381:2338–51.
291. Rodríguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Ríos-Bedoya CF, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracycline, and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Dig Dis Sci* 2005;50:634–9.
292. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1041–6.
293. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Castro-Fernández M, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig Liver Dis* 2010;42:287–90.
294. Long X, Chen Q, Yu L, et al. Bismuth improves efficacy of proton-pump inhibitor clarithromycin, metronidazole triple *Helicobacter pylori* therapy despite a high prevalence of antimicrobial resistance. *Helicobacter* 2018;23:e12485.
295. Ono S, Kato M, Nakagawa S, et al. Vonoprazan improves the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients

allergic to penicillin. *Helicobacter* 2017;22. doi:10.1111/hel.12374. [Epub ahead of print: 18 01 2017].

296. Song Z, Fu W, Zhou L. Cefuroxime, levofloxacin, esomeprazole, and bismuth as firstline therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in patients allergic to penicillin. *BMC Gastroenterol* 2019;19:132.
297. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Antibiotic resistance and *gyrA* mutation affect the efficacy of 10-day sitafloxacin-metronidazole-esomeprazole therapy for *Helicobacter pylori* in penicillin allergic patients. *United European Gastroenterol J* 2017;5:796–804.

Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2022

297. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35(12): 1127-46
298. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115(10): 787-96
299. Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8(1): 18-24
300. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312(7046): 1563-6
301. Campbell DR, Haber MM, Sheldon E, et al. Effect of *H. pylori* status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2208-14
302. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162(2): 169-75
303. Regula J, Butruk E, Dekkers CP, et al. Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8): 1747-55
304. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4): 701-10
305. Joo MK, Park CH, Kim JS, et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver* 2020; 14(6): 707-26
306. Mo C, Sun G, Lu ML, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol* 2015; 21(17): 5382-92
307. Bang CS, Joo MK, Kim BW, et al. The Role of Acid Suppressants in the Prevention of Anticoagulant-Related Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver* 2020; 14(1): 57-66
308. Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(1): 150-9

309. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; 390(10094): 613-24
310. Gonzalez-Perez A, Saez ME, Johansson S, Nagy P, Garcia Rodriguez LA. Risk factors associated with uncomplicated peptic ulcer and changes in medication use after diagnosis. *PLoS One* 2014; 9(7): e101768
311. Garcia Rodriguez LA, Martin-Perez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanas A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One* 2016; 11(8): e0160046
312. Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W, et al. Effect of risk factors on complicated and uncomplicated ulcers in the TARGET lumiracoxib outcomes study. *Gastroenterology* 2007; 133(1): 57-64
313. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160(14): 2093-9
314. Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(5): 906-12 e2
315. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(9): 762-8 e6
316. Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Rohl FW, Malfertheiner P. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal antiinflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(11): 1464-71
317. Nagasue T, Nakamura S, Kochi S, et al. Time trends of the impact of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer bleeding in Japanese patients. *Digestion* 2015; 91(1): 37-41
318. Cheung AN, Ng IO. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in non-AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(11): 1882-6
319. Dorigo-Zetsma JW, van der Meer JT, Tersmette M, ten Kate FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Value of laboratory investigations in clinical suspicion of cytomegalovirus-induced upper gastrointestinal tract ulcerations in HIV-infected patients. *J Med Virol* 1996; 49(1): 29-33
320. Itami H, Morita K, Nakai T, et al. Gastritis cystica profunda is associated with aberrant p53 and Epstein-Barr virus in gastric cancer: A clinicopathological, immunohistochemical and in situ hybridization study. *Pathol Int* 2021; 71(1): 42-50
321. Peter A, Telkes G, Varga M, Sarvary E, Kovalszky I. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian singlecenter experience. *Clin Transplant* 2004; 18(5): 580-4.
322. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv264-iv6.
323. Kobayashi M, Yamaguchi O, Nagata K, Nonaka K, Ryozaawa S. Acute hemorrhagic gastritis after nivolumab treatment. *Gastrointest Endosc* 2017; 86(5): 915-6.
324. Nishimura Y, Yasuda M, Ocho K, et al. Severe Gastritis after Administration of Nivolumab and Ipilimumab. *Case Rep Oncol* 2018; 11(2): 549-56.

325. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2019; 71(6): 1164-74.
326. Shinoto M, Shioyama Y, Matsunobu A, et al. Dosimetric analysis of upper gastrointestinal ulcer after carbon-ion radiotherapy for pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2016; 120(1): 140-4.
327. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1159-71.
328. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(8): 1685-93.
329. Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1384-93, 93 e1-2; quiz e18-9.
330. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; 123(4): 1006-12.
331. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46(1): 27-31.
332. Kanno T, Iijima K, Koike T, et al. Accommodation in a refugee shelter as a risk factor for peptic ulcer bleeding after the Great East Japan Earthquake: a case-control study of 329 patients. *J Gastroenterol* 2015; 50(1): 31-40.
333. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(3): 498-506 e1.
334. Yamanaka K, Miyatani H, Yoshida Y, et al. Hemorrhagic gastric and duodenal ulcers after the Great East Japan Earthquake Disaster. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7426-32.
335. Lee SJ, Shin DH, Hwang HJ, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with previous ulcer on oral anticoagulation therapy. *Am J Cardiol* 2012; 110(3): 373-7.
336. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127(4): 1038-43.
337. Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding Increases With Combinations of Antithrombotic Agents and Patient Age. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(2): 337-46 e19.
338. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology* 2017; 152(5): 1014-22 e1.
339. Hsu YC, Lin JT, Chen TT, Wu MS, Wu CY. Long-term risk of recurrent peptic ulcer bleeding in patients with liver cirrhosis: a 10-year nationwide cohort study. *Hepatology* 2012; 56(2): 698-705.
340. Kim M, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Risk factors for peptic ulcer disease in patients with end-stage renal disease receiving dialysis. *Kidney Res Clin Pract* 2019; 38(1): 81-9.
341. Luo JC, Leu HB, Hou MC, et al. Cirrhotic patients at increased risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(6): 542-50.

342. Peng YL, Leu HB, Luo JC, et al. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(8): 1295-9.
343. Selak V, Jackson R, Poppe K, et al. Personalized Prediction of Cardiovascular Benefits and Bleeding Harms From Aspirin for Primary Prevention: A Benefit-Harm Analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171(8): 529-39.
344. Siva R, Birring SS, Berry M, Rowbottom A, Pavord ID. Peptic ulceration, *Helicobacter pylori* seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013; 18(4): 728-31.
345. Labenz J, Blum AL, Bolten WW, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002; 51(3): 329-35.
346. Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P, et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003; 68(4): 198-208.
347. Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal antiinflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013; 48(7): 830-8.
348. Rostom A, Muir K, Dube C, Lanus A, Jolicoeur E, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf* 2009; 1: 47-71.
349. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(4): 231-41.
350. Wang X, Tian HJ, Yang HK, Wanyan P, Peng YJ. Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(10): 876-80.
351. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369(9573): 1621-6.
352. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017; 389(10087): 2375-82.
353. Cheetham TC, Levy G, Niu F, Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. *Ann Pharmacother* 2009; 43(11): 1765-73.
354. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014; 147(4): 784-92 e9; quiz e13-4.
355. Tildesley G, Ehsanullah RS, Wood JR. Ranitidine in the treatment of gastric and duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1993; 32(6): 474-8.
356. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344(13): 967-73.

357. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of Helicobacter Pylori Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(5): 684-9.
358. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348(9039): 1413-6.
359. Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ, Langman MJ. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin--analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut* 1995; 37(4): 509-11.
360. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310(6983): 827-30.
361. Yeomans ND, Lanan AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(9): 795-801.
362. de Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, Timoner J, Oliva B, Garcia-Rodriguez LA. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(3): 691-701.
363. Grove EL, Wurtz M, Schwarz P, Jorgensen NR, Vestergaard P. Gastrointestinal events with clopidogrel: a nationwide population-based cohort study. *J Gen Intern Med* 2013; 28(2): 216-22.
364. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa E. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145(1): 105-12 e15.
365. Khan R, Lopes RD, Neely ML, et al. Characterising and predicting bleeding in high-risk patients with an acute coronary syndrome. *Heart* 2015; 101(18): 1475-84.
366. Lopez-Lopez JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017; 359: j5058.
367. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA* 2018; 320(21): 2221-30.
368. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921): 955-62.
369. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(21): 2271-81.
370. Lanan A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(4): 779-86.
371. Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011; 141(1): 71-9.
372. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019; 157(2): 403-12 e5.

373. Mo C, Sun G, Wang YZ, Lu ML, Yang YS. PPI versus Histamine H2 Receptor Antagonists for Prevention of Upper Gastrointestinal Injury Associated with Low-Dose Aspirin: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0131558.
374. Szabo IL, Matics R, Hegyi P, et al. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2017; 26(4): 395-402.
375. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of Helicobacter pylori infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013; 144(3): 528-35.
376. Suceveanu AI, Suceveanu AP, Parepa I, et al. Reducing upper digestive bleeding risk in patients treated with direct oral anticoagulants and concomitant infection with Helicobacter pylori. *Exp Ther Med* 2020; 20(6): 205.
377. Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? *Br J Haematol* 2017; 177(2): 185-97.
378. Schmidt M, Riis AH, Christiansen CF, Lash TL, Sorensen HT. Clopidogrel use and short-term mortality after peptic ulcer bleeding: a population-based cohort study. *Am J Ther* 2013; 20(1): 13-20.
379. Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(4): 443-9.
380. Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, et al. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther* 2009; 31(9): 2038-47.
381. Wu W, Liu J, Yu H, Jiang Z. Antiplatelet therapy with or without PPIs for the secondary prevention of cardiovascular diseases in patients at high risk of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020; 19(6): 3595-603.
382. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4(5): e004587.
383. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis GI. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(6): 811-9.
384. Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(1): 42-50 e3.
385. Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, Leung S, Sareen J. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(6): 1475-82.
386. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011; 183(16): 1835-43.
387. Quinn GR, Hellkamp AS, Hankey GJ, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the ROCKET AF Trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(15): e008755.

388. Swart F, Bianchi G, Lenzi J, et al. Risk of hospitalization from drug-drug interactions in the Elderly: real-world evidence in a large administrative database. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(19): 19711-39.
389. de Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(7): 795-803.
390. Iwakiri R, Higuchi K, Kato M, et al. Randomised clinical trial: prevention of recurrence of peptic ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(7): 780-95.
391. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346(26): 2033-8.
392. Sugano K, Choi MG, Lin JT, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut* 2014; 63(7): 1061-8.
393. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10152): 1036-46.
394. Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379(16): 1529-39.
395. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379(16): 1509-18.
396. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315-81.
397. Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2019; 393(10186): 2155-67.
398. Garcia Rodriguez LA, Johansson S, Nagy P, Cea Soriano L. Use of proton pump inhibitors and the risk of coronary events in new users of low-dose acetylsalicylic acid in UK primary care. *Thromb Haemost* 2014; 111(1): 131-9.
399. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152(1): 1-9. 645 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373- 498.
400. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352(3): 238-44.
401. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(7): 860- 5.

402. Luo JC, Huang KW, Leu HB, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole plus aspirin is not inferior to rabeprazole plus clopidogrel for the healing of aspirin-related peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(5): 519-25.
403. Chan FK, Kyaw M, Tanigawa T, et al. Similar Efficacy of Proton-Pump Inhibitors vs H2-Receptor Antagonists in Reducing Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding or Ulcers in HighRisk Users of Low-Dose Aspirin. *Gastroenterology* 2017; 152(1): 105-10 e1.
404. Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010; 138(1): 82-8.
405. Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011; 140(3): 791-8.
406. Hsu PI, Wu DC, Tsay FW, et al. Histamine-2 Receptor Antagonist Cannot Prevent Recurrent Peptic Ulcers in Patients With Atherosclerotic Diseases Who Receive Platelet ADP Receptor Antagonist Monotherapy: A Randomized-Controlled, Double-Blind, and Double-Dummy Trial. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(2): 282-9.
407. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2015; 149(3): 586-95 e3.
408. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333(7571): 726.
409. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494- 502.
410. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170(16): 1433-41.
411. Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A. Effect of oral antiplatelet agents on major bleeding in users of coumarins. *Thromb Haemost* 2008; 100(6): 1076-83.
412. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374(9706): 1967-74.
413. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9872): 1107-15.
414. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1909-17.
415. Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, et al. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(14): 1661-71.
416. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 - 2016). *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 3.

417. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2(1): e000248.
418. Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ. Differential inhibitory effects of proton pump inhibitors on the metabolism and antiplatelet activities of clopidogrel and prasugrel. *Biopharm Drug Dispos* 2012; 33(5): 278-83.
419. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med* 2021; 85: 1-13.
420. Choi YJ, Kim N, Jang IJ, et al. Pantoprazole Does Not Reduce the Antiplatelet Effect of Clopidogrel: A Randomized Controlled Trial in Korea. *Gut Liver* 2017; 11(4): 504-11.
421. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53(1): 34-78.
422. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Huber K. Management of antithrombotic therapy in AF patients presenting with ACS and/or undergoing PCI: A Summary of the Joint Consensus Document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Eur Heart J* 2018; 39(31): 2847-50.
423. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407-77.
424. Fischbach W, Darius H, Gross M, Koop H, Kruck I, Petersen KU. Concomitant use of thrombocyte aggregation inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs). *Z Gastroenterol* 2011; 49(3): 395-402.
425. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43(3): 333-42.
426. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86(2): 249-66.
427. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77(4 Pt 2): 847-69.
428. Dickinson JB. Is omeprazole helpful in inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol* 1994; 18(4): 317-9. 675 Miehsler W, Puspok A, Oberhuber T, Vogelsang H. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(2): 99-105.
429. Moon JS, Lee JL, Yu CS, et al. Clinical Characteristics and Postoperative Outcomes of Patients Presenting With Upper Gastrointestinal Tract Crohn Disease. *Ann Coloproctol* 2020; 36(4): 243-8.
430. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(9): 1467-71.

431. Iijima K, Kanno T, Koike T, Shimosegawa T. Helicobacter pylori-negative, non-steroidal antiinflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. *World J Gastroenterol* 2014; 20(3): 706-13.
432. Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(8): 946-54.
433. Kanno T, Iijima K, Abe Y, et al. A multicenter prospective study on the prevalence of Helicobacter pylori-negative and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(5): 842-8.
434. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(8): 791-815.
435. Iijima K, Kanno T, Abe Y, et al. Preferential location of idiopathic peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(7): 782-7.
436. Freston JW. Review article: role of proton pump inhibitors in non-H. pylori-related ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 2: 2-5.
437. Dore MP, Soro S, Niolu C, et al. Clinical features and natural history of idiopathic peptic ulcers: a retrospective case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54(11): 1315-21.
438. Yoon H, Kim SG, Jung HC, Song IS. High Recurrence Rate of Idiopathic Peptic Ulcers in LongTerm Follow-up. *Gut Liver* 2013; 7(2): 175-81.
439. Wong GL, Au KW, Lo AO, et al. Gastroprotective therapy does not improve outcomes of patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(10): 1124-9.
440. Wong GL, Wong VW, Chan Y, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2009; 137(2): 525-31.
441. Wong GLH, Lau LHS, Ching JYL, et al. Prevention of recurrent idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding: a double-blind, randomised trial. *Gut* 2020; 69(4): 652-7.
442. Chung CS, Chiang TH, Lee YC. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med* 2015; 30(5): 559-70.
443. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to Helicobacter pylori or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(12): 2950-61.
444. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330(6): 377-81.
445. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275(4): 308-14.
446. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38(11): 2222-8.
447. Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997; 54(4): 581-96.
448. Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015; 41(5): 833-45.
449. Wang Y, Ge L, Ye Z, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2020; 46(11): 1987-2000.

450. Zhou X, Fang H, Xu J, et al. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamine 2 receptor antagonists in critically ill adults - a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19(1): 193.
451. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2018; 44(1): 1-11.
452. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20(1): 120.
453. Toews I, George AT, Peter JV, et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD008687.
454. Krag M, Marker S, Perner A, et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018; 379(23): 2199-208.
455. Australian Pift, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group AHSCCSCN, the Irish Critical Care Trials G, et al. Effect of Stress Ulcer Prophylaxis With Proton Pump Inhibitors vs Histamine-2 Receptor Blockers on In-Hospital Mortality Among ICU Patients Receiving Invasive Mechanical Ventilation: The PEPTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323(7): 616-26
456. Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(7): 851-856

Список літератури, використаний робочою групою при адаптації клінічної настанови

1. Jones N. L., Koletzko S., Goodman K. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helico-bacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016)//*J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2017. — Vol.64, N6. — P.991 — 1003. doi:<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001594>).
2. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Lorenzetti R, Marignani M, Angeletti S, Ierardi E, Morini S. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for Helicobacter pylori eradication. *Dig Liver Dis*. 2003 Apr;35(4):232-6. doi: 10.1016/s1590-8658(03)00059-8. PMID: 12801033.
3. Lai HH, Lai MW. Treatment of Pediatric Helicobacter pylori Infection. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jun 1;11(6):757. doi: 10.3390/antibiotics11060757. PMID: 35740162; PMCID: PMC9219902.
4. Banks M., Graham D., Jansen M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019 Sep; 68(9): 1545-1575.
5. Guidelines. An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia. *Gut*. 2019 Feb; 68(2):186-197.
6. Masuyama H, Yoshitake N, Sasai T, et al. Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk. *Digestion* 2015; 91:30–36.
7. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication. *Gastrointest Endosc* 2016;84:618–624.
8. Toyoshima O, Yamaji Y, Yoshida S, et al. Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication. *Surg Endosc* 2017;31:2140–2148.
9. Kenshi Yao, et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Japan Gastroenterological Endoscopy Society Digestive Endoscopy* 2020; 32: 663–698

10. Naomi Kakushima, Mitsuhiro Fujishiro, Shannon Melissa Chan, et al. Proposal of minimum elements for screening and diagnosis of gastric cancer by an international Delphi consensus DEN OpenVolume 2, Issue 1Apr 2022. e97.
11. Kato S, Shimizu T, Toyoda S, Gold BD, Ida S, Ishige T, Fujimura S, Kamiya S, Konno M, Kuwabara K, Ushijima K, Yoshimura N, Nakayama Y; Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. The updated JSPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Pediatr Int*. 2020 Dec;62(12):1315-1331. doi: 10.1111/ped.14388. PMID: 32657507; PMCID: PMC7839701.
12. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, Czinn S, Gold BD, Guarner J, Elitsur Y, Homan M, Kalach N, Kori M, Madrazo A, Megraud F, Papadopoulou A, Rowland M; ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jun;64(6):991-1003. doi: 10.1097/MPG.0000000000001594. PMID: 28541262.
13. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Elitsur Y, Guarner J, Kalach N, Madrazo A, Megraud F, Oderda G; H pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):230-43. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182227e90. PMID: 21558964.
14. Kato S, Konno M, Maisawa S, Tajiri H, Yoshimura N, Shimizu T, Toyoda S, Nakayama Y, Inuma K. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol*. 2004 Sep;39(9):838-43. doi: 10.1007/s00535-004-1398-6. PMID: 15565402.; Okamura T, Suga T, Nagaya T, Arakura N, Matsumoto T, Nakayama Y, Tanaka E. Antimicrobial resistance and characteristics of eradication therapy of *Helicobacter pylori* in Japan: a multi-generational comparison. *Helicobacter*. 2014 Jun;19(3):214-20. doi: 10.1111/hel.12124. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24758533.
15. Lucero Y, Lagomarcino AJ, Torres JP, Roessler P, Mamani N, George SA, Huerta N, González M, O'Ryan G M. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on clinical and laboratory biomarkers associated with gastric damage in healthy school-aged children: A randomized non-blinded trial. *Helicobacter*. 2021 Dec;26(6):e12853. doi: 10.1111/hel.12853. Epub 2021 Sep 15. Erratum in: *Helicobacter*. 2022 Oct;27(5):e12909. PMID: 34528337.