doi: 10.17116/terarkh201789284-90

© Коллектив авторов, 2017

Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике

Д.Н. АНДРЕЕВ, Д.Т. ДИЧЕВА, И.В. МАЕВ

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Неуклонное снижение эффективности стандартных схем эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* делает неизбежным поиск путей их оптимизации за счет повышения эффективности и улучшения безопасности и переносимости протоколов лечения. В обзоре систематизированы данные литературы об основных доступных методах оптимизации схем ЭТ. Среди методов оптимизации, позволяющих значительно повысить эффективность ЭТ, можно выделить добавление в них препарата висмута (на 10—20%), использование ребамипида (на 11,9%), использование адьювантной терапии с применением пробиотиков (на 8,1—13%) и двойных доз ингибиторов протонного насоса (на 8%). Достоверное снижение частоты развития побочных явлений на фоне ЭТ достигается только с использованием адьювантной терапии с применением пробиотиков. В постэрадикационный период целесообразно использование ребамипида для потенцирования репарации слизистой оболочки желудка и регрессии воспалительных процессов.

Ключевые слова: Helicobacter pylori, эрадикационная терапия, оптимизация, приверженность, ингибиторы протонного насоса, париет (оригинальный рабепразол), пробиотики, висмута трикалия дицитрат, ребамипид.

Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter pylori infection in modern clinical practice

D.N. ANDREEV, D.T. DICHEVA, I.V. MAEV

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

A steady decline in the effectiveness of standard eradication therapy (ET) regimens for Helicobacter pylori infection necessitates a search for ways of their optimization, by enhancing the efficiency of treatment protocols and by improving their safety and tolerability. The review systematizes the data available in the literature on main accessible methods for optimizing ET regimens. Among the optimization methods that can considerably enhance the efficiency of ET regimens, one may identify their addition of a bismuth agent (by 10—20%), the use of rebamipide (by 11.9%), adjuvant therapy with probiotics (by 8.1—13%), or double-dose proton pump inhibitors (by 8%). Only adjuvant therapy with probiotics results in a significant decrease in the incidence of side effects from ET. In posteradication period, rebamipide should be used to potentiate gastric mucosal repair and to regress inflammatory processes.

Keywords: Helicobacter pylori, eradication therapy, optimization, compliance, proton pump inhibitors, pariet (brand name, rabeprazole), probiotics, bismuth tripotassium dicitrate, rebamipide.

ВТД — висмута трикалия дицитрат
ДИ — доверительный интервал
ИПН — ингибитор протонного насоса
К-КБК — калий-конкурентные блокаторы кислотопродукции
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОШ — отношение шансов
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
СОЖ — слизистая оболочка желудка
ЭТ — эрадикационная терапия

Согласно современным представлениям инфекция *Helicobacter pylori* играет ведущую роль в формировании хронического гастрита, дуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы желудка, а также MALT-лимфомы желудка [1—3]. Хронический гастрит развивается у всех инфицированных *H. pylori*, в то время как клиническая манифестация этого заболевания довольно редкая; более того, примерно 80% случаев остаются бессимптомными [2, 4]. Важно, что именно хронический гастрит является наиболее существенным фактором риска развития более тяжелых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* и склонных к формированию угрожающих жизни осложнений [2, 5]. Для позитивных по *H. pylori* пациентов риск развития язвенной болезни в течение жизни составляет 10—20%, рака желудка — 1—2%, а MALT-лимфомы желудка — 1—2% [6, 7]. Согласно международным консенсусным рекомендациям основным методом профилактики и лечения перечисленных заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, является эрадикационная терапия (ЭТ), включающая ингибитор протонного насоса

Сведения об авторах:

Дичева Диана Тодоровна — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович — акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич — к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, н.р. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии; e-mail: dna-mit8@mail.ru

(ИПН) в сочетании с несколькими антибактериальными препаратами [3, 7, 8].

В настоящее время вопросы оптимизации разработанных схем ЭТ являются чрезвычайно важной клинической задачей. Это обусловлено тем, что процент неэффективности стандартных схем ЭТ неуклонно увеличивается. Так, в настоящее время в большинстве регионов мира эффективность классических схем ЭТ редко достигает 80%, рекомендованной Маастрихтским консенсусом III пересмотра [1, 2, 9—11]. В свою очередь применение ЭТ второго ряда, а также альтернативных схем не является залогом 100% излечения [9, 12]. В этой связи важно отметить, что к настоящему времени у рядового врача отсутствуют возможности по персонифицированному подбору препаратов схем ЭТ, так как методики определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам и идентификации индивидуальных генетических детерминант эффективности ЭТ (полиморфизмы *CYP2C19*, *MDR1*, *IL-1β*) пока не вошли в повседневную клиническую практику [12—14].

С учетом перечисленного, а также отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретает оптимизация существующих схем ЭТ [12, 15]. При этом под термином «оптимизация» подразумевают не только повышение эффективности ЭТ, но и улучшение аспектов безопасности и переносимости протоколов лечения, которые могут влиять на полноту соблюдения больным схемы назначенного лечения («приверженности»). Согласно современным данным к настоящему времени наиболее изученными методами оптимизации ЭТ являются повышение «приверженности» пациента; пролонгация протокола ЭТ; применение высоких доз ИПН; использование ИПН последних поколений в схемах ЭТ; использование калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции (К-КБК)* в схемах ЭТ; включение висмута трикалия дицитрата (ВТД) в схемы ЭТ; включение ребамипида в состав схем ЭТ; использование адъювантной терапии с применением пробиотиков; использование адъювантной терапии с применением витаминов; повышение «приверженности» пациента.

Понятие «приверженности» стало активно обсуждаться в нашей стране как практикующими клиницистами, так и исследователями на протяжении последнего десятилетия. Ведь разработка и применение усовершенствованных методов лечения может натолкнуться на непреодолимое препятствие, заключающееся в низкой «приверженности» пациента к лечению [16]. Ввиду этого приоритетной задачей клинициста с целью обеспечения оптимального уровня эффективности ЭТ у конкретного больного является достижение высокой «приверженности» в сочетании с корректным назначением ЭТ.

Низкая «приверженность» пациента к проводимому лечению — одна из основных причин неэффективности антихеликобактерной терапии [13, 17]. В исследовании J. Wermeille и соавт. [18] семидневная трехкомпонентная ЭТ позволяла добиться эрадикации в 69,6% случаев при высокой «приверженности» пациентов к лечению (приняли >85% рекомендованных доз), тогда как у пациентов с низкой «приверженностью» (приняли ⩽85% рекомендованных доз) этот показатель составил лишь 33%. Основным инструментом повышения «приверженности» пациента, доступным любому врачу, является беседа с подробным обсуждением основных проблем заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, рисков, связанных с длительным персистированием этой инфекции в организме человека, потенциальных побочных эффектов ЭТ и пользы, достигаемой в случае ее успешного проведения. Дополнительную помощь могут оказать информационные листки и брошюры, а также дневник приема препаратов [17]. Лечащему врачу важно предусматривать вероятность развития наиболее часто встречающихся побочных эффектов и заранее информировать о них пациента, предлагая возможные пути их преодоления. Так, у пациентов, страдающих функциональными расстройством билиарной системы, часто возникают горечь во рту, тяжесть после еды на фоне приема кларитромицина [1]. Если пациента информировать о возможности купирования побочных явлений в случае их возникновения с помощью приема итоприда гидрохлорида наряду с продолжением ЭТ, то пациент не испытывает тревоги, так как заранее предупрежден о путях коррекции нежелательного явления в случае его возникновения. Это также повышает «приверженность» пациента.

Отдельно стоит отметить, что в настоящее время врач нередко сталкивается с недостаточной эффективностью дженерических препаратов, определяющих сниженную результативность схем ЭТ. Этот недостаток может быть обусловлен целым рядом причин, зависящих от производителя лекарственных препаратов: использование некачественных основных и вспомогательных лекарственных веществ, малодоступность стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции [19]. В контексте ЭТ эти закономерности хорошо иллюстрируются проведенным к настоящему времени фармакоэкономическими исследованиями. Так, использование оригинального рабепразола (париет) обеспечивает наиболее приемлемое соотношение стоимости и эффективности препарата и позволяет достичь существенных сокращений как прямых, так и общих затрат на лечение пациентов. При этом применение дженериков рабепразола характеризуется значительно меньшим положительным влиянием на эти показатели [20]. Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Италии, продемонстрировали, что замена ИПН дженериком влечет за собой достоверный рост расходов (как прямых, так и косвенных) на лечение в среднем более чем на 60 евро в год на человека [21]. Безусловно, такое несоответствие дженерика по сравнению с оригинальным препаратом может опосредовать не только снижение эффективности лечения, но и повышение частоты побочных явлений, что может отразиться на «приверженность» пациентов [1].

Пролонгация протокола ЭТ. Без сомнения, пролонгация курса ЭТ — самый распространенный и наиболее изученный способ повышения эффективности лечения [1, 15, 22]. Тем не менее в эру растущей антибиотикорезистентности актуальность этого способа снижается. Если ранее согласно выводам консенсуса Маастрихт III (2005 г.) пролонгация курса ЭТ с 7 до 10—14 дней повышала уровень эффективности на 9—12%, то в настоящее время этот подход обеспечивает всего 3—5% преимущества при потенциально неблагоприятных фармакоэкономических показателях (увеличение стоимости курса лечения ИПН и антибактериальными препаратами) [8, 11]. Помимо этого, пролонгация курса ЭТ, как правило, увеличивает частоту нежелательных побочных эффектов лечения, негативно влияет на «приверженность» пациента [17]. Однако согласно положениям консенсуса Маастрихт V (2015 г.) длительность ЭТ с использованием классической трех- и четырехкомпонентной терапии должна быть пролонгирована до 14 дней в отсутствие местных данных о приемлемой эффективности 7- или 10-дневного курса лечения [8].

Применение высоких доз ИПН. Назначение ИПН в высоких дозах (удвоенная стандартная доза для приема 2 раза в сутки) — еще одно решение проблемы снижающейся эффективности стандартных схем ЭТ [15]. Этот подход разработан на основании большого количества исследований. Так, в метаанализе M. Vallve и соавт. [23] удалось показать, что использование стандартных доз ИПН повышает эффективность эрадикации на 6,2% (анализ данных в зависимости от назначенного лечения) и 8% (анализ данных в зависимости от реально полученного лечения) в сравнении с половинными дозами. С момента публикации этой работы применение ИПН в стандартных дозах (омепразол, эзомепразол и рабепразол 20 мг, лансопразол 30 мг и пантопразол 40 мг) 2 раза в сутки стало основой для всех схем ЭТ [1, 2, 9, 15]. Результаты указанного исследования подтверждены и в более поздней работе. Так, по результатам метаанализа, проведенного A. Villoria и соавт. [24], двойные дозы ИПН дают в среднем 8% преимущества над стандартными дозами ИПН. Растет ли эффективность при утроении и большем увеличении доз ИПН, остается предметом изучения. Необходимо отметить, что, несмотря на рекомендации Маастрихт V (2015 г.) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2012 г.), удвоение доз ИПН в схемах ЭТ не отражено в инструкциях к применению препаратов этой группы и соответственно следование подобным рекомендациям трактуется как «не по показаниям».

*Не зарегистрированы в Российской Федерации.

Использование ИПН последних поколений в схемах ЭТ. Необходимость более мощной кислотоподавляющей терапии в рамках ЭТ нашла отражение в метаанализе A. McNicholl и соавт. [25], включавшим 35 исследований (5998 пациентов). Данная работа показала достоверные преимущества более мощного в плане антисекреторного эффекта рабепразола (париета) над ИПН первых поколений (омепразол, лансопразол, пантопразол) в схемах ЭТ на 4,3% (отношение шансов — ОШ 1,21 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,02 до 1,42). Париет (оригинальный рабепразол) отличается от других ИПН минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, оказывая более предсказуемый антисекреторный эффект [1].

Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПН в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19. У пациентов с фенотипом «быстрых метаболизаторов» осуществляется быстрый метаболизм ИПН, а следовательно антисекреторный эффект от приема ИПН у них меньше выражен, чем у пациентов с фенотипами «промежуточных» и «медленных метаболизаторов», что в контексте ЭТ может определить более низкий уровень эрадикации *H. pylori* [26]. Применение двойной дозы ИПН у «быстрых метаболизаторов» не всегда позволяет рассчитывать на терапевтический успех. В связи с этим целесообразно использование ИПН с дополнительным неферментативным путем метаболизма, которым является париет, обеспечивающий более предсказуемый антисекреторный эффект с минимальной зависимостью от полиморфизма гена *CYP2C19* [27]. По данным обновленных рекомендаций Маастрихт V (2015 г.), рабепразол (париет) предложен в качестве ИПН, наименее подверженного влиянию генотипа *CYP2C19*, так как он преимущественно метаболизируется в результате неферментативного процесса. Это обосновывает предпочтительное его использование в странах европейского региона (в том числе в России), где высока распространенность фенотипа «быстрых метаболизаторов» [8]. При этом отмечено, что у пациентов, принимающих большое количество лекарственных препаратов, важным фактором является меньшее сродство препарата париет с системой цитохрома P450, и это позволяет избежать избыточного лекарственного взаимодействия у пациентов с сочетанной патологией [28].

Более выраженное антисекреторное действие рабепразола (париет) определяет значительное повышение эффективности схем ЭТ за счет различных факторов, среди которых наиболее важным можно признать повышение устойчивости кларитромицина и амоксициллина в слабокислой среде. Кроме того, дополнительное воздействие на факторы защиты, такие как стимуляция секреции слизи и муцинов в слизистой оболочке желудка (СОЖ), обусловливают преимущество использования рабепразола (париет) в схемах ЭТ. Так, в исследовании на добровольцах под воздействием рабепразола (париет) количество защитной слизи увеличилось статистически значимо как в стимулированную пентагастрином (3,36±0,39 мг/м против 1,50±0,32 мг/мл; $p<0,001$), так и в базальную фазы секреции (3,31±0,38 мг/м против 2,28±0,36 мг/мл; $p<0,01$). Концентрация муцина возросла в 2,6 раза в стимулированную фазу (0,96±0,08 против 0,36±0,06 мг/мл; $p<0,0001$) и на 41% (0,82±0,09 мг/м против 0,58±0,09 мг/мл; $p<0,05$) в базальную фазу. Вязкость желудочного сока также возросла в обе фазы — $p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно [29]. При этом ни один из других ИПН не дал подобного эффекта. В исследовании T. Jaworski и соавт. [30] продемонстрировано, что на фоне терапии рабепразолом восстанавливается секреция муцина и слизи, уровень которых в желудочном соке снижался при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Добавление к терапии рабепразола восстанавливало нарушенную секрецию слизи в базальную фазу (на 47%; $p<0,01$) и стимулированную пентагастрином (на 22%). Париет восстанавливал и секрецию муцина, уровень которого в желудочном соке снижался при применении напроксена на 67% ($p=0,003$) в стимулированную фазу и на 40% — в базальную ($p=0,05$), что определяет преимущество применение рабепразола в эрадикационных схемах терапии у пациентов с язвенной болезнью, дополнительно принимающих НПВП [30].

Важно отметить, что эффективность применения оригинального рабепразола (париет) в схемах ЭТ объясняется также собственной антихеликобактерной активностью препарата, подавляющей подвижность микроорганизма. Действительно, в исследовании *in vitro* продемонстрировано, что рабепразол и его активный метаболит тиоэфир более чем в 64 раза эффективнее омепразола в редукции двигательной активности *H. pylori* [31]. Более того, в другом исследовании показан выраженный подавляющий эффект рабепразола и его метаболита тиоэфира на рост и двигательную активность штаммов *H. pylori,* резистентных к кларитромицину, многократно превышающий таковой у омепразола [32]. Показательно, что рабепразол является наиболее эффективным ИПН, в существенной степени снижающим минимальные ингибирующие концентрации антибиотиков в схемах ЭТ при воздействии на полирезистентные штаммы *H. pylori*, подавляя резистентный потенциал микроорганизма [33].

Использование К-КБК в схемах ЭТ. Перспективным методом повышения эффективности ЭТ является применение антисекреторных препаратов нового класса — К-КБК. Вонопразан — первый зарегистрированный К-КБК; в настоящее время используется в Японии [34, 35]. Как и ИПН, К-КБК блокируют конечную стадию кислотообразования париетальной клетки — H^+,K^+-АТФазу. Однако в отличие от ИПН, которые реализуют свой кислотосупрессивный эффект за счет ковалентного связывания с цистеиновыми группами H^+,K^+-АТФазы, К-КБК конкурентно взаимодействуют с ионным K^+-связывающим доменом H^+,K^+-АТФазы [34, 35]. Все К-КБК являются кислотостабильными, липофильными, слабыми основаниями с высокими показателями константы ионизации (pKa), варьирующими в зависимости от препарата от 5,6 до 9,06. Это обеспечивает очень высокую аккумуляцию действующего вещества в секреторных канальцах париетальной клетки. Все описанные свойства позволяют К-КБК оказывать более длительный и быстрый антисекреторный эффект. В рамках ЭТ использование вонопразана позволяет повысить эффективность эрадикации на 16,7—18,2% по сравнению с использованием ИПН [36, 37].

Включение ВТД в состав схем ЭТ. ВТД оказывает выраженное прямое и опосредованное антихеликобактерное действие за счет целого спектра механизмов [38, 39]. ВТД нарушает обменные процессы внутри бактерии, в первую очередь за счет альтерации метаболизма железа и никеля [38]. Нарушение обменных процессов приводит к снижению синтеза АТФ, белка и компонентов мембраны *H. pylori* [38, 40—43]. При этом важно отметить, что препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет влиять на бактерии, находящиеся внутри клеток [15].

В контексте антибиотикорезистентности интересны результаты исследовании Q. Sun и соавт. [44], продемонстрировавшие повышение эффективности эрадикации на 15,4% и потенциальное преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину в случае увеличения длительности использования стандартной трехкомпонентной ЭТ с дополнительным включением препарата висмута с 7 до 14 дней (альтернативная содержащая висмут четырехкомпонентная терапия). В то же время в недавнем исследовании J. Yoon и соавт. [45] классическая четырехкомпонентная терапия, содержащая висмут, не привела к приросту эффективности эрадикации при увеличении длительности лечения с 7 до 14 дней (83,5 и 87,7% соответственно; анализ в зависимости от назначенного лечения; $p>0,05$). Таким образом, специфическое повышение эффективности лечения при использовании препаратов висмута может быть объяснено преодолением резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Последние данные демонстрируют, что добавление ВТД в состав схем ЭТ приводит к повышению эффективности лечения на 10—20%, при этом наиболее значительный прирост эффективности (на 30—40%) достигается при воздействии на резистентные штаммы микроорганизма [46—48]. Недавние работы российских авторов также наглядно демонстрируют, что добавление ВТД повышает эффективность эрадикации примерно на 20%, подчеркивая актуальность данного способа оптимизации ЭТ [49, 50].

Использование ребамипида в схемах ЭТ. Механизм действия гастропротектора ребамипида заключаются в стимулировании синтеза простагландинов (PG) E_2 и PG_{12} и гликопротеинов СОЖ, а также в ингибировании продуктов окислительного стресса,

Возможности оптимизации ЭТ: сравнительный анализ методов, доступных в России

Метод оптимизации ЭТ	Повышение эффективности, %	Влияние на частоту побочных явлений	Комментарии
Пролонгация курса	3—5	Повышение	Снижение комплаентности; негативное влияние на фармакоэкономические показатели
Использование двойных доз ИПН	8	—	Ситуация «не по показаниям»
Использование ИПН последних поколений в схемах ЭТ	4,1—4,7	—	—
Добавление ВТД четвертым компонентом в схему	10—20	—	Нежелательно применение препарата более 8 нед
Использование ребамипида в схемах ЭТ	11,9	—	—
Использование адъювантной терапии с применением пробиотиков	8,1—13	Снижение	Ограниченный выбор препаратов с доказанной эффективностью на территории России
Использование адъювантной терапии с применением витаминов	До 5	—	Низкий уровень доказательности

провоспалительных цитокинов и хемокинов [51—53]. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения СОЖ, активизирует ее барьерную функцию, активизирует ощелачивающую функцию желудка, усиливает пролиферацию и замещение эпителиальных клеток желудка, оказывает защитное действие на СОЖ [53]. Ребамипид — единственный гастропротектор, для которого имеется доказательная база относительно регресса изменений СОЖ, ассоциированных с инфекцией *H. pylori,* что, по-видимому, связано с его собственной антихеликобактерной активностью [54]. В клиническом плане данные изменения выражаются в результатах исследований, демонстрирующих, что длительный прием ребамипида приводит к регрессу морфологических признаков гастрита, заключающихся в выраженности лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации СОЖ [55, 56]. Кроме того, пролонгированная терапия ребамипидом (1 год) после ЭТ может предотвратить развитие предраковых изменений желудка, инициируя регресс воспалительных изменений СОЖ [56].

Приведенные данные о потенциальном антихеликобактерном эффекте ребамипида подтверждены и в ходе клинических исследований, оценивающих эффективность этого препарата в рамках схем ЭТ. Недавний метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований — РКИ (611 пациентов) продемонстрировал большую эффективность ребамипида при включении этого препарата в состав ЭТ: 73,3% против 61,4%. ОШ успешной эрадикации при использовании ребамипида в схемах ЭТ составило 1,74 (при 95% ДИ от 1,19 до 2,53). Стоит отметить, что в рассматриваемой работе не выявлено достоверных различий по частоте развития побочных эффектов в обеих группах (ОШ 0,69; 95% ДИ от 0,376 до 1,300; p=0,329) [57]. Ряд исследователей анализировали эффективность продолжения лечения ребамипидом после окончания ЭТ. В РКИ, включившем 309 пациентов, которые завершили ЭТ, частота рубцевания язвенного дефекта желудка в группе, продолжавшей прием ребамипида, выше, чем в группе плацебо; согласно анализу в зависимости от полученного лечения — 80% против 66,1% [58]. Таким образом, препарат может использоваться для продолжения терапии и после окончания ЭТ, потенцируя репарацию СОЖ. При этом, как отмечалось ранее, гастропротективный эффект доказан также у рабепразола (париет) и ВТД, что подчеркивает необходимость комплексного воздействия на факторы агрессии и защиты в терапии кислотозависимых заболеваний.

Использование адъювантной терапии с применением пробиотиков. За последнее десятилетие опубликовано большое количество работ, анализирующих эффективность включения пробиотиков в схемы ЭТ. Действительно в настоящее время адъювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы ЭТ представляется многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения [1, 2, 10, 15, 59].

В некоторых работах показана антагонистическая роль ряда пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo* [60]. К возможным механизмам антихеликобактерного действия пробиотиков относят следующие [60—62]:

— выработка веществ, ингибирующих процессы метаболизма *H. pylori*;

— подавление адгезивных свойств *H. pylori*;

— модулирование иммунного ответа макроорганизма, в том числе ингибирование высвобождения интерлейкина-8 в ответ на инвазию *H. pylori*.

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus spp.*, а также *Bifidobacterium lactis* и *bifidum*. В настоящее время сразу несколько метаанализов (2009, 2010 и 2013 гг.) демонстрируют, что добавление перечисленных пробиотических средств в стандартные схемы ЭТ увеличивает частоту эрадикации на 13%, а также снижает частоту развития побочных эффектов, связанных с ЭТ, особенно диареи и нарушения вкусового восприятия [63—65]. Недавний метаанализ, включавший 21 РКИ, также подтвердил, что применение адъювантной терапии с пробиотиками повышает эффективность на 8,1% [66]. При этом следует отметить, что большинство исследований, включенных в упомянутые выше метаанализы, проводились с целью минимизации риска диареи, ассоциированной с антибиотиками, путем добавления пробиотиков в схемы. Поскольку механизмы, позволяющие пробиотикам увеличивать эффективность ЭТ, до сих пор неизвестны, этот эффект может объясняться ростом «приверженности» на фоне лечения, минимизирующего риск появления и выраженность побочных явлений. Последний метаанализ наглядно продемонстрировал снижение риска побочных явлений при использовании ЭТ в сочетании с пробиотиками ОР 0,60 (при 95% ДИ от 0,40 до 0,91) [66]. Тем не менее в настоящее время не до конца изучено влияние пробиотиков в схемах ЭТ на фармакоэкономические показатели лечения [67, 68].

Изученными в схемах ЭТ в рамках РКИ пробиотиками, доступными на территории России, являются препараты, содержащие *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus reuteri*.

Использование адъювантной терапии с применением витаминов. Данные о терапевтическом преимуществе применения витаминов с антиоксидантной активностью (Е и С) в качестве вспомогательных средств ЭТ противоречивы [1, 19]. Согласно метаанализу в настоящее время имеющихся данных недостаточно, чтобы сделать однозначный вывод об эффективности этих средств в рамках лечения инфекции *H. pylori* из-за малых выборок и недостаточного методологического качества исследований [69]. В одном из последних исследований, выполненных на детской популяции, показано, что добавление витамина Е к трехкомпонентной схеме ЭТ повышает эффективность эрадикации на 17%, однако данный результат оказался статистически незначимым [70].

Заключение

Резюмируя изложенное, можно отметить, что современный этап изучения инфекции *H. pylori* связан с негативной тенденцией к снижению эффективности классических схем ЭТ, что коррелирует с ростом числа резистентных к антибиотикам штаммов бактерии в популяции. Этот вызов современной медицине делает чрезвычайно актуальным поиск и разработку подходов к оптимизации лечения инфекции *H. pylori* **(см. таблицу)**. Среди методов оптимизации, позволяющих значительно повысить эффективность ЭТ, можно выделить добавление препарата висмута и/или ребамипида в схемы ЭТ, использование эффективных ИПН (париет) в схемах ЭТ, использование адъювантной терапии с применением пробиотиков. Достоверное снижение частоты побочных явлений на фоне ЭТ достигается только с использованием адъювантной терапии с применением пробиотиков.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Инфекция Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Коровина Т.И. Клиническое значение инфекции Helicobacter pylori. *Клиническая медицина*. 2013;91(8):4-12.
3. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; 64(9):1353-1367.
   doi:10.1136/gutjnl-2015-309252
4. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. Helicobacter pylori: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(10):628-638.
   doi:10.1038/nrgastro.2014.99
5. Peek RM Jr, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol*. 2006;208(2):233-248.
   doi:10.1002/path.1868
6. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-490.
   doi:10.1128/CMR.00054-05
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Парцваниа-Виноградова Е.В. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека*. 2016;6:24-33.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2016. pii: gutjnl-2016-312288.
   doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
9. Graham DY, Dore MP. Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(6):577-585.
   doi:10.1080/14787210.2016.1178065
10. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of Helicobacter pylori infection: Current and future insights. *World J Clin Cases*. 2016;4(1):5-19.
    doi:10.12998/wjcc.v4.i1.5
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-781.
    doi:10.1136/gut.2006.101634
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции Helicobacter pylori: обзор мировых тенденций. *Тер. архив*. 2014;3:94-99.
13. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyi YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*. 2014;30:134-140.
    doi:10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
14. Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on Helicobacter pylori eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(12):1637-1650.
    doi:10.1517/14728222.2015.1073261
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2014;4:73-79.
16. Sabaté E, ed. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
17. O'Connor JP, Taneike I, O'Morain C. Improving compliance with Helicobacter pylori eradication therapy: when and how? *Therap Adv Gastroenterol*. 2009;2(5):273-279.
    doi:10.1177/1756283X09337342
18. Wermeille J, Cunningham M, Dederding JP, Girard L, Baumann R, Zelger G, Buri P, Metry JM, Sitavanc R, Gallaz L, Merki H, Godin N.Failure of Helicobacter pylori eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(3):216-219.
19. Tschabitscher D, Platzer P, Baumgärtel C, Müllner M. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(3-4):63-69.
    doi:10.1007/s00508-008-0927-3
20. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Медико-экономическая эффективность стандартных схем эрадикации H. pylori с включением оригинального и генерического рабепразола. *Здоров'я України*. 2006;21/1:28-29.
21. Cammarota S, Bruzzese D, Sarnelli G, Citarella A, Menditto E, Riegler S, Savino IG, Vozzella L, Piccinocchi G, Napoli L, Arpino G, Cuomo R. Proton pump inhibitors prescribing following the introduction of generic drugs. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(10):1068-1078.
    doi:10.1111/j.1365-2362.2012.02696.x
22. Tepes B, O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2012. *Helicobacter*. 2012;17(Suppl.1):36-42.
    doi:10.1111/j.1523-5378.2012.00981.x
23. Vallve M, Vergara M, Gisbert J P, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(6):1149-1156.
    doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01270.x
24. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(7):868-877.
    doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x

25. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):414-425.

doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x

26. Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res*. 2008;127(6):521-530.

27. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. *World J Gastroenterol*. 2014;20 (43):16029-16036.

doi:10.3748/wjg.v20.i43.16029

28. Zvyaga T, Chang SY, Chen C, Yang Z, Vuppugalla R, Hurley J, Thorndike D, Wagner A, Chimalakonda A, Rodrigues AD. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos*. 2012;40(9):1698-1711.

doi:10.1124/dmd.112.045575

29. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, McElhinney C, Durham S, Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci*. 2003;48(2):322-328.

30. Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, Roeser K, Connor M, Brotze S, Wallner G, Sarosiek J. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci*. 2005;50(2):357-365.

31. Tsutsui N, Taneike I, Ohara T, Goshi S, Kojio S, Iwakura N, Matsumaru H, Wakisaka-Saito N, Zhang HM, Yamamoto T. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(11):3069-3073.

32. Ohara T, Goshi S, Taneike I, Tamura Y, Zhang HM, Yamamoto T. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2001;6(2):125-129.

33. Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, Tang FA, Yang PC. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol*. 2010;16(10):1279-1284.

34. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол*. 2014;2:15-24.

35. Akazawa Y, Fukuda D, Fukuda Y. Vonoprazan-based therapy for Helicobacter pylori eradication: experience and clinical evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(6):845-852.

doi:10.1177/1756283X16668093

36. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. 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(9):1439-1446.

doi:10.1136/gutjnl-2015-311304

37. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Iwatsuka K, Moriyama M. The Efficacy and Tolerability of a Triple Therapy Containing a Potassium-Competitive Acid Blocker Compared With a 7-Day PPI-Based Low-Dose Clarithromycin Triple Therapy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(7):949-956.

doi:10.1038/ajg.2016.182

38. Ge R, Chen Z, Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infections: an update. *Metallomics*. 2012;4(3):239-243.

doi:10.1039/c2mt00180b

39. Alkim H, Koksal AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Role of Bismuth in the Eradication of Helicobacter pylori. *Am J Ther*. 2016 Jan 21.

40. Bland MV, Ismail S, Heinemann JA, Keenan JI. The action of bismuth against Helicobacter pylori mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(6):1983-1988.

doi:10.1128/AAC.48.6.1983-1988.2004

41. Stratton CW, Warner RR, Coudron PE, Lilly NA. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of Helicobacter pylori: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(5):659-666.

42. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам. *Мед. совет*. 2013;10:11-15.

43. Williamson R, Pipkin GA. *Does bismuth prevent antimicrobial resistance of Helicobacter pylori? Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998*. Ed. by RH Hunt, GNJ Tytgat. Dordrecht; Boston; London: Kluwer Acad. Publ., 1998:416-425.

44. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-ay triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*. 2010;15(3):233-238.

doi:10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x

45. Yoon JH, Baik GH, Kim YS, Suk KT, Shin WG, Kim KH, Kim KO, Park CH, Baik IH, Jang HJ, Kim JB, Kae SH, Kim DJ, Kim HY. Comparison of the Eradication Rate between 1-nd 2-Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for Helicobacter pylori Eradication. *Gut Liver*. 2012;6(4):434-439.

doi:10.5009/gnl.2012.6.4.434

46. Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013;18:373-377.

doi:10.1111/hel.12052

47. Cao Z, Chen Q, Zhang W, Liang X, Liao J, Liu W, Xiao S, Lu H. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for Helicobacter pylori treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(10): 1185-1190.

doi:10.3109/00365521.2015.1037345

48. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870-878.

doi:10.1136/gutjnl-2015-311019

49. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И., Гречушников В.Б., Андреев Н.Г. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол*. 2012;8:92-97.

50. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол*. 2012;5:99-106.

51. Iinuma S, Naito Y, Yoshikawa T, Takahashi S, Takemura T, Yoshida N, Kondo M. In vitro studies indicating antioxidative properties of rebamipide. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):35S-39S.

52. Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S, Arai M, Takenaka S, Sakamoto K, Miyajima T, Nakamura Y, Yagi N, Naito Y, Mukai F, Kondo M. Rebamipide protects against activation of neutrophils by Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 1996;41(6):1139-1144.

53. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-270.

doi:10.1586/egh.10.25

54. Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl.1):153-159.

doi:10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x

55. Haruma K, Ito M, Kido S, Manabe N, Kitadai Y, Sumii M, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Long-term rebamipide therapy improves Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862-867.

56. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, Watanabe T, Murao T, Matsumoto H, Manabe N, Ito M, Tanaka S, Inoue K, Shiotani A, Akiyama T, Hata J, Haruma K. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:865146.

doi:10.1155/2015/865146

57. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl.4):20-24.

doi:10.1111/jgh.12769

58. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, Suzuki H, Joh T, Yoshikawa T, Higuchi K, Haruma K, Murakami K, Kobayashi K; Rebamipide Clinical Study Group. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2007;42(8):690-693.

doi:10.1007/s00535-007-2076-2

59. Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Eradication of Helicobacter pylori Infection. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(7):33.

doi:10.1007/s11894-016-0509-x

60. Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, Fenet B, Sorokulova IB, Mégraud F, Urdaci MC. In vitro anti-Helicobacter pylori activity of the probiotic strain Bacillus subtilis 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(11):3156-3161.

doi:10.1128/AAC.45.11.3156-3161.2001

61. Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A. L. Helicobacter pylori and probiotics. *J Nutr*. 2007;137(3,Suppl.2): 812S-818S.

62. Zhou C, Ma FZ, Deng XJ, Yuan H, Ma HS. Lactobacilli inhibit interleukin-8 production induced by Helicobacter pylori lipopolysaccharide-activated Toll-like receptor 4. *World J Gastroenterol*. 2008;14(32):5090-5095.

doi:10.3748/wjg.14.5090

63. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*. 2009;14(5):97-107.

doi:10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x

64. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1069-1079.

doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x

65. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-Analysis of the Efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):25-32.

doi:10.1097/MCG.0b013e318266f6cf

66. Lv Z, Wang B, Zhou X, Wang F, Xie Y, Zheng H, Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707-716.

doi:10.3892/etm.2015.2174

67. Kamdeu Fansi AA, Guertin JR, LeLorier J. Savings from the use of a probiotic formula in the prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea. *J Med Econ*. 2012;15(1):53-60.

doi:10.3111/13696998.2011.629015

68. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с Helicobacter pylori. *Тер. архив*. 2014;86(8):56-61.

69. Li G, Li L, Yu C, Chen L. Effect of vitamins C and E supplementation on Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Br J Nutr*. 2011;106(11):1632-1637.

doi:10.1017/S0007114511003813

70. Demirci H, Uygun İlikhan S, Öztürk K, Üstündağ Y, Kurt Ö, Bilici M, Köktürk F, Uygun A. Influence of vitamin C and E supplementation on the eradication rates of triple and quadruple eradication regimens for Helicobacter pylori infection. *Turk J Gastroenterol*. 2015;26(6):456-460.

doi:10.5152/tjg.2015.0233

Поступила 11.11.2016