



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-154-160

УДК 616.333–002

Практические подходы к лечению хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*

Яковенко Э. П.¹, Васильев Н. Н.², Яковенко А. В.¹, Агафонова Н. А.¹, Иванов А. Н.¹, Ковтун А. В.³, Солуянова И. П.⁴, Алдиярова М. А.¹

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

² Якутская городская клиническая больница (Якутия, Россия)

³ Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

⁴ ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России (Благовещенск, Россия)

Practical approaches to the treatment of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*

E. P. Yakovenko¹, N. N. Vasilyev¹, A. V. Iakovenko¹, N. A. Agafonova¹, A. N. Ivanov¹, A. V. Kovtun³, I. P. Solujanova⁴, M. A. Aldiyarova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² GBU RS(Ya) Yakutsk municipal hospital, Yakutsk, Russia

³ Pirogov National medical & surgery center, Moscow, Russia

⁴ Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

Для цитирования: Яковенко Э. П., Васильев Н. Н., Яковенко А. В., Агафонова Н. А., Иванов А. Н., Ковтун А. В., Солуянова И. П., Алдиярова М. А. Практические подходы к лечению хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 154–160. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-154-160

For citation: Yakovenko E. P., Vasilyev N. N., Iakovenko A. V., Agafonova N. A., Ivanov A. N., Kovtun A. V., Solujanova I. P., Aldiyarova M. A. Practical approaches to the treatment of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5): 154–160. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-154-160

✉ **Corresponding author:**

Яковенко

Эмилия Прохоровна

Emilia P. Yakovenko

kafgastro@mail.ru

Яковенко Эмилия Прохоровна, профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, д.м.н.

Васильев Николай Николаевич, главный врач, к.м.н.

Яковенко Андрей Владиславович, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, к.м.н.

Агафонова Наталья Анатольевна, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, к.м.н.

Иванов Александр Николаевич, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, к.м.н.

Ковтун Андрей Васильевич, заведующий гастроэнтерологическим отделением, к.м.н.

Солуянова Ирина Петровна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, к.м.н.

Алдиярова Малика Абдулжаппаровна, докторант кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, к.м.н.

Emilia P. Yakovenko, professor Department of Gastroenterology and nutrition, doctor of medical sciences

Nikolay N. Vasilyev, head doctor, candidate of medical sciences

Andrey V. Iakovenko, associate professor department of gastroenterology and nutrition, candidate of medical sciences

Natalia A. Agafonova, associate professor department of gastroenterology and nutrition, candidate of medical sciences

Alexander N. Ivanov, associate professor department of gastroenterology and nutrition, candidate of medical sciences

Andrey V. Kovtun, head of department of gastroenterology, candidate of medical sciences,

Irina P. Solujanova, assistant chair of faculty and polyclinic therapy, candidate of medical sciences

Malika A. Aldiyarova, doctoral student department of gastroenterology and nutrition

Резюме

Хронический хеликобактерный гастрит признан инфекционным заболеванием, требующим терапии. Эффективность стандартной семидневной тройной терапии (ИПП+кларитромицин + амоксициллин) к настоящему времени существенно снизилась в результате развития резистентности *Hp* к антибиотикам. Для повышения эффективности эрадикационной терапии было предложено увеличение сроков лечения до 14 дней, назначение антибиотиков, к которым редко развивается резистентность, включение в схемы препаратов висмута, пробиотиков, ребамипида (ребагита), а также повышение комплаенса пациента в результате использования готовых наборов препаратов для курсовой эрадикационной терапии в одной упаковке (Гастростат, Пилобакт АМ и др.) или комбинации препаратов в одной капсуле (Pylera).

Ключевые слова: хронический хеликобактерный гастрит, эрадикационная терапия, антибиотики при *Hp*-инфекции, ребагит, пробиотики, комплаенс, гастростат, пилобакт АМ, Pylera.

Summary

Chronic *Helicobacter pylori* (*Hp*) gastritis is recognized as an infectious disease requiring treatment. The effectiveness of the standard seven-day triple therapy (PPI + clarithromycin + amoxicillin) has now significantly decreased as a result of the development of *Hp* resistance to antibiotics. To increase the effectiveness of eradication therapy, it was proposed to increase the duration of treatment to 14 days, prescribe antibiotics to which resistance rarely develops, include bismuth, probiotics, rebamipid (rebagit) in the regimen, as well as increase patient compliance as a result of using ready-made sets of drugs for course eradication therapy in one package (gastrostat, pilobact AM, etc.) or a combination of drugs in one capsule (Pylera).

Keywords: chronic *Helicobacter pylori* gastritis, eradication therapy, antibiotics for *HP* infection, Rebagit, probiotics, compliance, Gastrostat, Pilobact AM, Pylera

Helicobacter pylori (*Hp*) является распространенным, передаваемым от человека к человеку, микроорганизмом, который вызывает воспалительный процесс в гастродуоденальной зоне (хронический гастрит, дуоденит), а также играет важную роль в патогенезе язвенной болезни и ряда опухолевых процессов в желудке [1, 2 3]. Хронический гастрит, развивающийся у всех *Hp* – положительных пациентов и признанный инфекционным заболеванием, имеет прогрессирующее течение с развитием в слизистой оболочке желудка (СОЖ) атрофии, метаплазии, дисплазии и опухолевой трансформации. *Hp* – инфекция, независимо от ее клинического варианта, обладает высокой контагиозностью, что создает условия для заражения многих людей. Остановить распространение инфекции можно только проведение этиологической терапии, направленной на эрадикацию *Hp*. Следовательно, проведение эрадикационной терапии показано за небольшим исключением всем пациентам, инфицированным *Hp* [2].

Основной задачей терапии *Hp* – ассоциированных заболеваний является эрадикация *Hp*, которая подразумевает полное уничтожение вегетативных и кокковых форм бактерий, что сопровождается устранением симптомов болезни, купированием активного воспаления в СОЖ, заживлением язв и эрозий; предупреждением развития обострений и осложнений ЯБ, а также лимфомы и рака желудка особенно у больных с наследственной предрасположенностью [4, 5]. Антибиотики составляют основу базисной терапии *Hp*-инфекции. Известно, что микроорганизм *in vitro* чувствителен ко многим антибиотикам, однако лишь небольшая часть из них может быть использована для эффективной терапии *Hp*-инфекции. Особенность

антибактериальной терапии *Hp*-инфекции связана с тем, что данная бактерии обитают преимущественно в антральном отделе желудка в особой нише, располагающейся между слоем слизи и эпителиальным покровом СОЖ, в которой уровень рН достигает щелочных показаний, в том числе и в результате синтеза аммиака из мочевины под влиянием бактериальной уреазы, что формирует высокий градиент внутрипросветного и подслизистого уровня рН. Это создает ряд ограничений по использованию антибактериальных препаратов. Так, было показано, что большинство антибиотиков нестабильны и активность их существенно снижается в кислой среде желудка.

В результате было предложено в базисную терапию *Hp*-инфекции включить антисекреторные препараты – ингибиторы протонной помпы (ИПП) – омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол [6]. ИПП также обладают самостоятельной антихеликобактериальной активностью при высоких концентрациях, которых невозможно достигнуть в СОЖ при использовании их в стандартных дозах [7]. В тоже время ИПП, блокируя продукцию соляной кислоты, снижают факторы агрессии для СОЖ и купируют кислотозависимые абдоминальные боли. В эрадикационных схемах ИПП используются в стандартных разовых дозах: лансопразол 30 мг, омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг. Все препараты назначаются 2 раза в день до еды.

Антибиотики при приеме *per os* оказывают кратковременное прямое воздействие на *Hp*, что является недостаточным для гибели данной бактерии. Для антибактериального эффекта антибиотиков требуется пролонгированный контакт с *Hp*, что может быть обеспечено как местным эффектом,

так и поступлением препарата в системный кровоток с диффузией в просвет желудка и в частности в нишу, в которой располагается основная масса бактерий. Следовательно, невсасывающиеся антибиотики не могут быть использованы в антихеликобактерных эрадикационных схемах. Исключение составляют препараты висмута, которые обладают антисептической активностью и способны даже при кратковременном контакте разрушать вегетативные и кокковые формы Нр. В тоже время имеются данные, что Нр может располагаться и внутриклеточно, следовательно, требуется комбинация антибактериальных средств, обеспечивающих эрадикацию Нр, располагающихся вне- и внутриклеточно. В результате сочетанная антибактериальная терапия повысит эффективность лечения и позволит избежать развития резистентности Нр к антибиотикам.

В настоящее время в схемах эрадикации Нр используются следующие антибактериальные препараты в разовой дозе: Кларитромицин 500 мг, Амоксициллин 1000 мг, Метронидазол 500 мг, Тинидазол 500 мг, Тетрациклин 500 мг, Фуразолидон 200 мг, Нифуратель 400 мг, Висмута трикалия дицитрат 240 мг, Левофлоксацин 250 мг, Рифабутин 150 мг. Все препараты, за исключением тетрациклина, принимаются 2 раза в день, тетрациклин – 4 раза в день. В некоторых схемах метронидазол назначается 3 раза в день. Частота развития резистентности Нр к антибиотикам была минимальной при использовании амоксициллина, тетрациклина и рифабутина и резистентность отсутствовала к препаратам висмута. [8]

С 1993 года в практику вошла семидневная тройная терапия, включающая ИПП в сочетании с двумя антибиотиками – амоксициллином и кларитромицином, реже метронидазолом, которая в 1995 году и в последующих консенсусах, вплоть до Маастрихт V 2016 года, была рекомендована в качестве стандартной терапии первой линии. Снижение частоты эрадикации после первоначальной терапии явилась поводом для разработки стратегии повторного лечения – терапия второй и третьей линии, а также было предложено удлинить продолжительность лечения до 10–14 дней [9]. В результате было разработано несколько эрадикационных схем для использования у пациентов, не ответивших на предшествующее лечение [10]:

- ИПП + амоксициллин + метронидазол 14 дней;
- ИПП + тетрациклин + метронидазол;
- ИПП + амоксициллин + рифабутин 10 дней;
- ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол 14 дней;
- ИПП + висмут + тетрациклин + фуразолидон 14 дней.

Кроме того было использовано несколько вариантов приема лекарственных препаратов:

- стандартная тройная или стандартная квадротерапия, когда на протяжении 10–14 дней одновременно принимаются препараты, включенные в данные схемы;
- последовательная терапия, при которой в течение 5–7 дней больной получает ИПП +

амоксициллин, затем в последующие 5–7 дней – ИПП + кларитромицин + метронидазол/тинидазол;

- сопутствующая терапия, включающая прием в течение 10–14 дней ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол/тинидазол;
- гибридная терапия, при которой принимаются ИПП+амоксициллин в течение 14 дней + с 8 по 14 день – кларитромицин + метронидазол/тинидазол [3].

Выбор эрадикационной схемы зависит от резистентности Нр к антибактериальным препаратам в данном регионе. Кроме того, для повышения эффективности терапии было предложено добавлять к любой из схем препарат висмута. [11]. В настоящее время терапия первой линии включает стандартную тройную терапию с добавлением висмута или стандартную висмутосодержащую квадротерапию. Ниже представлены основные варианты современных эрадикационных схем [9]:

1. Тройная терапия с висмутом (14 дней)

ИПП в стандартной разовой дозе 2 раза в день за 0,5 часа до завтрака и ужина с интервалом 12 часов + 2 раза в день во время еды в завтрак и ужин: кларитромицин 500 мг или коморбидному пациенту джозамицин 1000мг + амоксициллин 1000 мг + висмута трикалия дицитрат 240 мг

2. Стандартная квадротерапия

ИПП в стандартной разовой дозе 2 раза в день за 0,5 часа до завтрака и ужина с интервалом 12 часов + висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Пример приема:

8 часов: за 30 мин до еды ИПП + во время еды висмута трикалия дицитрат 120 мг + метронидазол 500 мг + тетрациклин 500 мг

12 часов: во время еды висмута трикалия дицитрат 120 мг + метронидазол 500 мг + тетрациклин 500 мг

16 часов: во время еды висмута трикалия дицитрат 120 мг + Тетрациклин 500 мг
20 часов: за 30 мин до еды ИПП + во время еды висмута трикалия дицитрат 120 мг + метронидазол 500 мг + тетрациклин 500 мг

3. При невозможности назначения висмута:

ИПП в стандартной разовой дозе 2 раза в день за 0,5 часа до завтрака и ужина с интервалом 12 часов + 2 раза в день во время еды (в завтрак и ужин) кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг + метронидазол или тинидазол 500 мг

4. При повторных эрадикационных курсах рекомендуется использовать следующие схемы:

- ИПП в стандартной разовой дозе 2 раза в день за 0,5 часа до завтрака и ужина с интервалом 12 часов + 2 раза в день во время еды (в завтрак и ужин) левофлоксацин 250 мг + амоксициллин 1000 мг или фуразолидон 200 мг или нифурател 400 мг

- ИПП в стандартной разовой дозе 2 раза в день за 0,5 часа до завтрака и ужина с интервалом 12 часов + 2 раза в день во время еды (в завтрак и ужин) + рифабутин 150 мг + амоксициллин 1000 мг.

Для повышения уровня внутрижелудочного рН и удлинения сроков пребывания в желудке антибиотики предложено принимать во время еды. Ингредиенты пищи, в частности богатые жиром и белком, способны вместе с антибиотиками в течение длительного времени задерживаться в желудке. Так, в завтрак и ужин должны быть блюда с мясом или рыбой или яйца и продукты с содержанием жира, не менее 10–20 г в чистом виде (предпочтительно сливочное масло или сыр или жирный творог в кулинарной обработке) + каши или макаронные изделия, отварные или запеченные овощи.

Лечение язвенной болезни с локализацией язв в желудке и луковице ДПК, ассоциированных с Нр, включает эрадикационный этап, когда в течение 14 дней проводится антихеликобактерная терапия с назначением одной из вышеуказанных схем в сочетании с ребамипидом (ребагид) 100 мг 3 раза в день через 1 час после еды, за которым следует язвозаживляющий этап, включающий использование на протяжении 4 недель при локализации язвы в луковице ДПК и 6 недель при локализации язвы в желудке ИПП в стандартной разовой дозе 1 раз в сутки за 30 мин до завтрака в сочетании с двухнедельным приемом ребамипида (ребагид) 100 мг 3 раза в день через 1 час после еды.

При проведении стандартной тройной терапии на начальных этапах частота эрадикации превышала 80%, то есть тот приемлемый по эффективности порог, который был определен в консенсусах. Другие сочетания антибиотиков использовались в качестве резервных схем, когда пациенты не отвечали на стандартную терапию первой линии. В последующем оказалось, что частота эрадикации Нр независимо от использованных схем стала драматически падать [12, 13]. Единственным исключением является стандартная висмутсодержащая квадротерапия, которую в настоящее время предложено использовать, как терапию первой линии [9].

Основные причины снижения эффективности эрадикационной терапии связываются с развитием резистентности к антибиотикам [8, 9], несоблюдением пациентом режима приема лекарств [14] и другими факторами. Для предупреждения развития и преодоления резистентности Нр к антибиотикам используются несколько направлений, одним из них является выбор схемы терапии первой линии, который должен основываться на учете антибиотикорезистентности Нр и эффективности конкретно выбранной схемы в данном регионе. Рекомендуются выбирать только те схемы, эффективность которых превышает 90% – 95% [2, 15]. В связи с тем, что в настоящее время в России нет возможности использования в широкой клинической практике методик для определения чувствительности Нр к антибиотикам, целесообразно в эрадикационные схемы включать антибактериальные препараты с низкой частотой развития к ним резистентности, с добавлением препаратов висмута и увеличение сроков эрадикационной терапии до 14 дней [16–19].

В последние годы вызывает интерес использование препаратов, повышающих эффективность эрадикационной терапии и, в частности,

цитопротектор ребамипид. Известно, что при Нр-инфекции резко возрастает воздействие факторов агрессии как бактериальных, так и эндогенных, присутствующих в желудке, на слизистую оболочку желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки с нарушением трех линий защиты СОЖ: слизисто-бикарбонатного барьера, в состав которого входит гидрофобная слизь и бикарбонаты, эпителиального барьера, представленного покровным желудочным эпителием с тесными межклеточными соединениями и постэпителиального барьера, включающего нормальный кровоток, который обеспечивает энергией метаболические процессы и поддерживает первую и вторую линии защиты, а также репаративные процессы в СОЖ [20–21]. В результате действия факторов агрессии происходит деградация пристеночной слизи и повреждение тесных межклеточных соединений, а нередко и поверхностного эпителия, резко повышается проницаемость эпителиального барьера, что приводит к проникновению бактерий и других факторов агрессии в глубину слизистой оболочки с последующим формированием воспалительного процесса с продукцией провоспалительных цитокинов, субстратов оксидативного стресса, снижением содержания простагландинов (ПГ) и АТФ.

В странах Юго-Восточной Азии в качестве цитопротектора широко используется Ребамипид с химическим наименованием – N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) – аланин. Проведенные в 90-х годах экспериментальные и клинические исследования, показали, что препарат обладает цитопротективным и язвозаживляющим эффектом. В последующем при углубленных исследованиях оказалось, что механизм действия ребамипида многогранен и включает стимулирование синтеза ПГ и гликопротеинов в СО ЖКТ, связывание субстратов оксидативного стресса, ингибирование продукции воспалительных цитокинов и хемокинов. Было показано, что ребамипид также стимулирует в СО ЖКТ синтез циклооксигеназы, факторов роста, экспрессию рецепторов ПГ E, а также снижает активность нейтрофилов и блокирует адгезию Нр [22–23]. Что касается эрадикации Нр, то метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований показал, что включение ребамипида в эрадикационные схемы существенно повышало частоту эрадикации Нр [24]. Аналогичные исследования, проведенные группой отечественных авторов, показали, что включение ребамипида (Ребагита) в эрадикационную схему увеличили частоту эрадикации Нр до 95% [25].

Кроме того, было показано, что продолжение приема ребамипида после прекращения эрадикационной терапии приводило к увеличению частоты рубцевания эрозий и язв, и быстрому разрешению воспалительного процесса в СОЖ, что ведет к предупреждению развития предраковых патологий (атрофии, дисплазии, метаплазии СОЖ [26].

Для увеличения эффективности эрадикационных антихеликобактерных схем в качестве адъювантной терапии предлагается использовать пробиотики, учитывая способность некоторых из них нарушать процессы метаболизма и блокировать адгезию Нр, а также повышать силу иммунного

ответа макроорганизма. В публикациях последних лет и в консенсусе 2016 г. по ведению пациентов с Нр-инфекцией показано, что использование пробиотиков в эрадикационных схемах увеличивает частоту эрадикации Нр и снижает частоту развития побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков [9].

В повышении эффективности эрадикационной терапии очень важная роль принадлежит приверженности (комплаенс) пациента к лечению. Если больной не выполняет всех врачебных рекомендаций и назначений в рамках лечения Нр-инфекции и, в частности, принимает 85% или менее назначенных препаратов (низкий комплаенс), частота эрадикации резко падает даже при использовании самых современных схем и при отсутствии резистентности к назначенным антибиотикам. Последствиями низкого комплаенса являются также дополнительные финансовые расходы, связанные с повторными визитами к врачам, обследованиями, назначением новых лекарственных препаратов, увеличением числа госпитализаций, утратой трудоспособности, уменьшением доходов [27]. Проведению успешной эрадикации Нр препятствуют несоблюдение пациентом назначенной схемы терапии, замена назначенных препаратов в аптеке, отказ пациента принимать большое количество препаратов, путаница с количеством и режимом приема таблеток и капсул в разное время суток и из разных упаковок, высокая стоимость схемы терапии. С целью повышения приверженности пациента к лечению рекомендуется подробно объяснять проблемы, связанные с инфицированием Нр, а также акцентировать внимание на правильном приеме лекарственных препаратов и продолжительности терапии. В этом аспекте полезны печатные материалы, листовки со схемами приема лекарств, ведение пациентами дневников приема лекарств и др. Для удобства пациентов стали создавать упаковки, содержащие наборы лекарственных средств, необходимых на курс эрадикационной терапии, которые позволяют использовать стандартные дозы, соблюдать продолжительность и часы приема, то есть упростить терапию. Первой такой комбинацией антибактериальных препаратов в упаковке, рассчитанной на десятидневный прием, на отечественном рынке был комплекс Гастростат производства фирмы Stephen Hunter (Австралия), который включал различного цвета таблетки: зеленые – висмута трикалия дицитрата 107,7 мг, желтые – буферного тетрациклина гидрохлорида 250 мг и красные – метронидазола 200 мг; в блистерной упаковке 15 шт. (5 рядов по 3 таблетки разного цвета в каждом ряду), в коробке 10 блистеров. Рекомендовано принимать ежедневно внутрь, не разжевывая, с небольшим количеством любой пищи одновременно по 3 таблетки (по 1 таблетке каждого цвета) 5 раз в день с интервалом 4 часа в течение 10 дней. На обратной стороне блистерной упаковки указано время приема таблеток (7, 11, 15, 19, 23 часа). Время приема можно изменять (в зависимости от режима дня пациента). Одновременно дополнительно принимается любой ИПП в стандартной разовой дозе дважды в день перед завтраком и ужином. В Канаде также

использовался комплекс Гастростат, где препараты были в другой дозировке: коллоидальный висмут субцитрат 120 мг, метронидазол 250 мг и тетрациклин 500 мг, которые назначались одновременно во время еды 4 раза в день в сочетании с двукратным приемом ИПП в стандартной разовой дозе в течение 14 дней. Проведенные исследования показали приемлемую эффективность Гастростата в лечении Нр-инфекции. [28 29].

В настоящее время на отечественном рынке представлены готовые наборы, включающие комплекс препаратов для курсовой эрадикационной терапии в одной упаковке. Один из них – Пилобакт АМ содержит набор таблеток и капсул: таблетки кларитромицина по 500 мг, капсулы амоксицилина по 500 мг и капсулы омепразола по 20 мг. В картонной пачке 7 стрипов, каждом стрипте по 2 капсулы омепразола, 4 капсулы амоксициллина и 2 таблетки кларитромицина; которые распределены для приема утром и вечером (в завтрак и ужин). Таким образом, приобретая 2 упаковки больной, обеспечивает себе стандартную эрадикационную терапию первой линии продолжительностью 14 дней. Использование готовых наборов препаратов, соответствующих стандартной эрадикационной схеме, в одной упаковке имеет ряд преимуществ: обеспечивается стабильность доз и частоты приема лекарств, повышается приверженность пациента к лечению, уменьшается время для выписки рецепта и пояснения схемы приема.

Одним из направлений повышения приверженности пациента к терапии было создание комбинированных препаратов, когда в одной таблетке или капсуле находятся два и более препаратов. Первым комбинированным препаратом, предложенным в конце 90-х годов для эрадикации Нр, был Ранитидина висмута цитрат (Пилорид) 400 мг, в молекуле которого объединены ранитидин и висмута цитрат. При сочетании пилорида с двумя антибиотиками, преимущественно с кларитромицином и амоксициллином, принимаемых в течение 7 дней, достигалась довольно высокая частота эрадикации Нр. [30]. Однако проводимые в то время исследования показали преимущество ИПП перед Н₂ блокаторами в эрадикационных схемах, что привело к отказу от использования пилорида.

В последнее время были предложены новые формы выпуска комбинаций антибактериальных препаратов в одной капсуле: Pylera и Talicia. В состав Pylera входят три антибактериальных средства (три в одном): субцитрат висмута 140 мг, метронидазол 125 мг и тетрациклин 125 мг. Использование капсул Pylera, назначаемых по 3 капсулы 4 раза в день в сочетании с омепразолом или эзомепразолом позволяет достичь частоты эрадикации Нр свыше 90% [31].

Talicia (Redhill Biopharma) – это новая запатентованная пероральная комбинация лекарств с фиксированной дозой двух антибиотиков и ИПП в одной капсуле. В июле 2019 года принята заявка на одобрение FDA Talicia® (RHB-105) для лечения Нр-инфекции (терапия первой линии). В капсуле Talicia содержится амоксициллина 250 мг, рифабутин 12,5 мг, омепразола 10 мг и назначается по 4 капс 3 раза в день. Общая суточная доза составляет

амоксциллина 3000 мг, рифабутина 150 мг, омепразола 120 мг, продолжительность приема 14 дней. Проведенные исследования показали отсутствие устойчивости к рифабутину, ключевому компоненту этой уникальной и запатентованной

композиции. Частота эрадикации Нр (при использовании 13С UBT) после курсовой терапии комплексом Talicia составляет 89,4% независимо от типа метаболизма ИППП и с отсутствием побочных эффектов [32].

Заключение

Хронический гастрит, ассоциированный с Нр, является инфекционным заболеванием, требующим эрадикационной терапии. С начала 90-х годов в качестве терапии первой линии использовалась стандартная тройная семидневная терапия (ИППП + амоксицилин + кларитромицин/метронидазол), эффективность которой к настоящему времени существенно снизилась в результате развития резистентности Нр к антибиотикам и в первую очередь к метронидазолу и кларитромицину. Основными направлениями в повышении эффективности эрадикационной терапии является увеличение сроков терапии до 14 дней, использование антибиотиков к которым редко

развивается резистентность, включение в схемы препаратов висмута и /или ребамипида, назначение пробиотиков. Особую роль в увеличении частоты эрадикации Нр играет приверженность пациента к проведению эрадикационной терапии. Для повышения комплаенса пациента используются готовые наборы препаратов для курсовой эрадикационной терапии в одной упаковке (гастростат, пилобакт, пилобакт АМ и др.), а также комбинированные препараты, когда в одной капсуле находятся два или три антибактериальных средств (Talicia, Pylera), что обеспечивает четкое выполнение пациентом режима и продолжительности приема лекарств.

Литература | References

1. Григорьев П.Я. *Helicobacter pylori*: гастрит, дуоденит, (гастродуоденит), язвенная болезнь // Практикующий врач 1999; 16: 2–6.
Grigoriev P. Y. *Helicobacter pylori*: gastritis, duodenitis, (gastroduodenitis), peptic ulcer. Practicing physician. 1999; 16: 2–6.
2. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64(9):1353–1367. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252.
3. O'Connor A, Fischbach W, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. 2016. *Helicobacter*. 2016; 21 (1):55–61
4. Lee YC, Chen TH, Chiu H et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013; 62(5):676–682.
5. Graham DY, Lee YC, Wu IS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 62(5):676–682
6. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18:647–654.
7. Suerbaum S, Leying H, Klemm K, Opferkuch W. Antibacterial activity of pantoprazole and omeprazole against *Helicobacter pylori*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1991; 10:92–93.
8. Mégraud F. Current recommendations for *Helicobacter pylori* therapies in a world of evolving resistance. *Gut Microbes*. 2013; 4(6):541–8.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2016; (0):1–25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
10. Sutton P, Mitchell HM. *Helicobacter pylori* in 21-st Century. *Advances in molecular and cellular microbiology*; 2010.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; (56):772–781].
12. Григорьев П.Я, Яковенко А В, Яковенко ЭП с соавт. Пути оптимизации лечения *Helicobacter pylori*-инфекции, сравнительная эффективность тройной и квадротерапии, используемых в качестве схем первой линии // Экспериментальная гастроэнтерология 2004; (5):31–38.
Grigor'ev PJa, Iakovenko AV, Iakovenko EP, et al. Methods to optimize the management of *Helicobacter pylori* infection. The comparative efficacy of the triple and quadruple therapy used as a first line therapy. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2004;(5):31–8, 148.
13. Андреев ДН, Дичева Д. Т., Маев И. В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции. // *Helicobacter pylori* в современной клинической практике Терапевтический архив 2017; (02):84–90.
Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv* (archive until 2018). 2017;89(2):84–90. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789284-90>
14. Wermeille J, Cunningham M, Dederding JP et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2002; (26):216–219.
15. Wu JY, Liou JM, Graham DY. Evidence-based recommendations for successful *Helicobacter pylori* treatment. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 8(1):21–28
16. Маев И.В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016
Mayev I. V., Samsonov A. A., Andreev D. N. *Helicobacter pylori* infection. GEOTAR-Media Publ., Moscow, 2016
17. Бордин ДС., Машарова АА., Хомерики СГ. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Эксперимент. клин. гастроэнтерол 2012; 5:99–106.
Bodrin DS, Masharova AA, Khomiriki SG. Chronic gastritis: a modern look at the old problem. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2012;(5):99–106.

18. Iinuma S, Naito Y, Yoshikawa T et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication *Helicobacter* 2010; 15(3):233–238.
19. Grigoriev PI, Yakovenko AV, Yakovenko EP. Efficacy of three type regimes of triple therapy with de-nol in treatment of duodenal ulcer disease. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 1993; 56: 67.
20. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н с соавт. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта // Терапевтический архив 2016; (4):88–92
Yakovenko EP, Agafonova NA, Ivanov AN, et al. The cytoprotective drug rebamipide in therapy for inflammatory and erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv (archive until 2018). 2016;88(4):88–92. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688488-92>
21. Matysiak-Budnik T, Thomas-Collignon A, Megraud F, Heyman M. Alterations of epithelial permeability by *Helicobacter* and IL-1 β in vitro: protective effect of rebamipide *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46:1558–1566.
22. Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori* *Dig Dis Sci.* 1996; 41(6):1139–1144.
23. 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
24. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29(4):20–24. doi:10.1111/jgh.12769.
25. Симаненков ВИ, Бакулина НВ, Филь ТС, Хубиева А Х. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования БАСТИОН // Фарматека 2017; Гастроэнтерология/Гепатология: 65–71
Simanenkov V.I., Bakulina N.V., Fil T.S., Khubieva A. Kh. Evaluation of efficiency of *H. pylori* eradication in case of addition of cytoprotective preparation rebamipide to the treatment: results of the bastion trial. *Pharmateca.* 2017, № s5–17, pp. 65–71
26. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, et al. 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
27. Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
28. Логинов А.С., Ильченко А.А. Лечение язвенной болезни Гастростатом // Российский гастроэнтерологический журнал 1996; 3:46–52.
Loginov A. S., Ilchenko A. A. Treatment of peptic ulcer with gastrostat. *Russian gastroenterological journal.* 1996; 3: 46–52.
29. Агафонова НА, Пескова ТА, Филатова НА, Полякова НИ. Эффективность Гастростата в терапии язвенной болезни // Гастробюллетень 2000; 1:2–3. Материалы 2-й объединенной Всероссийской и Всеармейской научной конференции. Санкт-Петербург –Гастро 2000.
Agafonova NA, Peskov TA, Filatov NA, Polyakova NI. Effektivnost' Gastrostata v terapii yazvennoy bolezni [The effectiveness of Gastrostat in the treatment of peptic ulcer]. *Gastrobyulleten'* 2000; 1:2–3. Materialy 2-oy ob"yedinennoy Vserossiyskoy i Vsearmeyskoy nauchnoy konferentsii [Gastrobulletin 2000; 1: 2–3. Materials of the 2nd joint All-Russian and All-Army scientific conference]. St. Petersburg – Gastro 2000.
30. Grigoriev P, Yakovenko E, Abazova F, Polyakov A. Ranitidine bismuth citrate – based triple therapy for HP eradication. *Cut* 1999; 45(111): A 117
31. Ciccaglione AF, Cellini L, Marzio L. Pylera® plus ranitidine vs Pylera® plus esomeprazole in first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: Two pilot studies. *Helicobacter.* 2019; 00: e12606
32. Kalfus IN, Raday G, Graham DY. A Randomized double-blind placebo-controlled phase III study to assess the safety and efficacy of Rifabutin Triple Therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in dyspepsia patients. *Gastroenterology.* 2017; 152(5, Suppl 1): 250 P.