



СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ (Обзор)

Ирина В. Сичинава¹, Марика И. Ивардава²

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ литературных данных о современных подходах к лечению заболеваний, вызванных *Helicobacter pylori* (HP), ее клинической эффективности и безопасности. Рассмотрены различные варианты лечения: тройная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП), четырехкомпонентная терапия без применения висмута, а также висмутсодержащая квадротерапия. Указано, что терапевтическая эффективность этих методов, а также их роль в снижении устойчивости к антибиотикам при эрадикации HP остаются предметом активной дискуссии. Актуальным представляется создание региональных баз данных по лекарственной устойчивости, поскольку в последние годы во всем мире растет уровень резистентности к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, что значительно снижает эффективность традиционной тройной терапии на основе ИПП в качестве терапии первой линии. В заключение отмечено, что наиболее перспективным фундаментальным принципом лечения HP-ассоциированных заболеваний является персонализированная терапия, в основе использования которой — тесты на чувствительность к лекарственным средствам, поскольку установлено, что тройная терапия является высокоэффективной против возбудителя даже в регионах с высокой лекарственной устойчивостью.

Нelicobacter pylori (HP) — грам-трицательный микроорганизм, который обитает в желудке и может быть обнаружен при обследовании более чем у половины населе-

ния земного шара [1, 2]. HP является важным этиопатогенетическим фактором развития заболеваний, связанных с желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, гастрита, язвенной болезни,

¹ Кафедра детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

² НКЦ №2 НИИ Педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Заболевания желудочно-кишечного тракта, *Helicobacter pylori*, эрадикации, четырехкомпонентная терапия, висмутсодержащая квадротерапия

Cite: Sichinava IV, Ivardava MI. The modern direction of anti-helicobacter therapy (Review). *Cauc J Med & Psychol Sci.* 2023; 1 (4): 21-37 (in Russian)

опухолей желудка, лимфом, ассоциированных со слизистой оболочкой ЖКТ, а также ряда системных заболеваний, в том числе дефицита витамина В12 и/или железа, идиопатической тромбоцитопении [3-5].

Согласно современному консенсусу при обнаружении инфекции НР, в отсутствие противопоказаний, всегда следует проводить эрадикационную терапию, и в оптимальной ситуации она должна быть эффективной с первого раза. Достижение эффекта после первого курса лечения позволяет избежать проведения повторных курсов терапии и соответственно ее негативного влияния на нормальную микрофлору кишечника, что в свою очередь снижает стоимость лечения и повышает комфорт для пациента [3, 6, 7]. Однако, с ростом резистентности НР к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину вероятность успешной эрадикации снижается, а эффективность базовых схем лечения, рекомендованных соответствующими клиническими руководствами, становится неудовлетворительной [8]. В связи с этим в последние годы специалисты предпочитают тактику назначения индивидуальных программ лечения, адаптированных к характеристикам конкретного пациента и соответствующих результатам тестирования возбудителя на определение чувствительности к лекарственным средствам (ЛС). Безусловно, такой подход позволяет не только обеспечить удовлетворительную частоту эрадикации НР, но и предотвратить неоправданное назначение неэффективных ЛС, что в свою очередь способствует снижению дальнейшего роста глобальной устойчивости к ним [9,10].

Однако, учитывая высокую стоимость, техническую сложность и недостаточную доступность тестов на чувствительность к антибактериальным препаратам, активное применение индивидуальных схем лечения представляется затруднительным, поэтому на практике в качестве терапии первой линии чаще прибегают к эмпирическому лечению. В качестве эмпирической терапии первой линии все клинические руководства рекомендуют назначение четырехкомпонентной терапии (ЧКТ). При этом сопутствующая терапия (СТ) может назначаться в регионах, где недоступны препараты висмута, или там, где отмечается высокая частота резистентности к кларитромицину.

Цель исследования - анализ литературных данных о современных подходах к назначению терапии НР, ее клинической эффективности и безопасности.

Лечение, основанное на оценке чувствительности возбудителя к лекарственным препаратам. Применение тройной терапии на основе ингибиторов протонной помпы (ИПП) строго ограничено. Такой вариант терапии может назначаться только в районах с низкой лекарственной устойчивостью, соответственно в большинстве районов назначать такое лечение нельзя. В рекомендациях по лечению инфекции НР, разработанных группами экспертов из Европы, США и Канады, не представлено единое мнение относительно использования других методов терапии первой линии, в частности последовательной (ПТ) и гибридной терапия (ГТ) [11, 12].

При выборе лечения необходимо учитывать не только анамнез приме-

нения пациентом ЛС и локальные паттерны лекарственной устойчивости, но и аллергологический анамнез, комплаентность пациента, стоимость лечения, доступность препаратов и возможные побочные эффекты. На эффективность терапии влияют все вышеперечисленные факторы. Таким образом, оптимальная схема эмпирической терапии первой линии не определена.

Эмпирическая терапия. Тройная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП). Тройная терапия, включающая ИПП, подразумевает их применение наряду с двумя антибактериальными препаратами в течение 14 дней. В качестве последних обычно используются амоксициллин, кларитромицин, метронидазол и/или левофлоксацин. Тройная терапия с достаточной продолжительностью лечения остается эффективной, преимущественно в регионах с низкой лекарственной устойчивостью. В других регионах требуется применение новых ЛС в рамках терапии НР первой линии с целью улучшения показателей эрадикации, которые снижаются за счет повышения устойчивости бактерий.

В последние десятилетия тройная терапия с кларитромицином (ИАК - ИПП, ампициллин и кларитромицин) оставалась основным методом лечения НР первой линии. Систематический обзор и мета-анализ, проведенный Choi Y.I. et al (2019) на основании данных 7722 пациентов, показали, что оптимальная продолжительность применения схемы ИАК составляет 14 дней [11]. При этом уровень эрадикации через 14 дней выше, чем через 7 дней (81,9% против 72,9%). В другом исследовании, при использовании

данной схемы через 10 дней, в меньшей степени превышали соответствующие значения спустя 7 дней от начала лечения (79,9% против 75,7%) [2].

Мета-анализ, основанный на данных 3715 пациентов из Турции, показал, что независимо от того, сколько продолжалось лечение, 7 дней или 14 дней, уровни эрадикации НР были низкими (<60%), что может быть связано с высокой устойчивостью возбудителя к кларитромицину в регионе [13]. Аналогичная ситуация в отношении эффективности тройной терапии на основе кларитромицина наблюдается в большинстве регионов, что свидетельствует о том, что данный режим лечения больше не соответствует критериям эффективной эрадикации НР. С момента внедрения тройной терапии и на основе ИПП в 1990 г. частота эрадикации при терапии первой линии снизилась с 90% до менее чем 70-80%, и устойчивость к кларитромицину стала считаться независимым фактором эрадикации НР [14].

В международных клинических руководствах рекомендуется применение схемы ИАК в качестве первой линии терапии НР только в районах с низкой устойчивостью возбудителя к кларитромицину (<15%), а также при условии увеличения продолжительности курса лечения до 14 дней [2, 15]. В то же время в ходе мета-анализа данных 27 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 4825 пациентов при формировании групп на основе сведений о резистентности пациентов к метронидазолу и кларитромицину было показано, что даже при наличии высокой чувствительности к кларитромицину

эффективность ИАК не соответствовала требуемым критериям, уровень показателя эрадикации составил 80% [2]. Однако, это может объясняться тем, что большинство включенных в мета-анализ РКИ проводились с назначением ИАК только на 7 дней.

В отдельных исследованиях было показано, что глобальные показатели эрадикации при применении схемы ИПП/амоксциллина/метронидазола (ИАМ) сопоставимо по результатам с применением ИАК, при этом в последние годы использование схемы ИАМ свидетельствует о ее более высокой эффективности, в особенности у пациентов старше 60 лет. В районах с низкой устойчивостью к метронидазолу и высокой устойчивостью к кларитромицину применение режима ИАК позволяет достичь уровня эрадикации 92,5% [15, 16]. По данным РКИ с участием молодых пациентов из Японии с применением ИТТ и РР анализа для оценки использования схемы ИАМ были получены показатели уровня эрадикации 95,5% и 96,3% соответственно, для ИАК — 67,0% и 66,7% соответственно [17]. Поскольку, например, в Японии, где устойчивость к метронидазолу является крайне низкой, в качестве терапии НР первой линии рекомендуется назначение этого ЛС, в то время как в Северной Америке и Чили, где устойчивость к метронидазолу несколько выше (хотя также относительно низкая, менее 20%), более эффективным может быть назначение ИАМ [18].

По мере роста резистентности к кларитромицину все более важную роль в терапии первой линии играет левофлоксацин. В последнее десятилетие в ряде РКИ были показаны удовлетвори-

тельные уровни эффективности и безопасности тройной терапии. Однако, к левофлоксацину также развивается лекарственная устойчивость. Так, было показано, что частота эрадикации при тройной терапии на основе левофлоксацина составляет от 72% до 96% [15].

Специалистами Американского общества гастроэнтерологов было предложено применение схемы тройной терапии на основе левофлоксацина в качестве терапии первой линии при инфекции НР [8]. Однако в ретроспективном наблюдательном исследовании, проведенном в США, в котором проводилась сравнительная оценка частоты эрадикации при применении 3 схем терапии первой линии, частота эрадикации при тройной терапии на основе левофлоксацина была значительно ниже (49,2%), чем при использовании схема на основе кларитромицина (78,3%) [18]. Подобные различия эффективности могут быть объяснены различиями в лекарственной устойчивости у взрослых пациентов в разных регионах. Так, средний уровень резистентности к левофлоксацину в Европе составляет 14,1% (в странах Западной/Центральной и Южной Европы >20%; в странах Северной Европы <10%), в Северной Америке — 31,3% [19].

В связи с вышеизложенным крайне актуальным представляется создание региональных баз данных по лекарственной устойчивости, поскольку в последние годы во всем мире растет уровень резистентности к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, что значительно снижает эффективность традиционной тройной терапии на основе ИПП в качестве терапии первой линии. Недавно амери-

канскими специалистами был предложен новый вариант тройной терапии, которая показала крайне обнадеживающие результаты в рамках клинических исследований. Эффективность и безопасность тройной терапии на основе рифабутина (RNB-105) оценивались в рамках 3-этапного двойного слепого клинического исследования с участием 455 пациентов. В основной группе пациенты получали амоксициллин (3 г), омепразол (120 мг) и RNB-105 (150 мг) в течение 14 дней, контрольная — только амоксициллин и омепразол в тех же дозах. По данным ИТТ-анализа показатели эрадикации в группе RNB-105 и контрольной группе составили 83,8% и 57,7% соответственно ($p < 0.001$). Тип и частота побочных реакций были сопоставимыми в обеих группах, резистентность к кларитромицину и метронидазолу не повлияла на эффективность терапии в группе RNB-105 [20]. По сравнению с четырехкомпонентной терапией без висмута курс терапии с RNB-105 является менее продолжительным, что, по-видимому, положительно влияет на комплаентность пациентов. Однако, в исследовании не участвовали пациенты азиатского происхождения с более высокой предрасположенностью к недостаточной неэффективности метаболизма CYP2C19. На фоне терапии могут возникать тяжелые побочные эффекты, в частности миелосупрессия. При увеличении дозы может повышаться резистентность к RNB-105. Несмотря на то, что частота эрадикации составляет 83,8%, следует также обратить внимание на побочные эффекты и лекарственную устойчивость. Вопрос о том, можно ли использовать схему с RNB-105 в качестве

эмпирической терапии первой линии остается открытым, необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе в других регионах, с другими этническими группами и с большим количеством участников.

Четырехкомпонентная терапия без применения висмута. Четырехкомпонентная терапия без висмута, в которую входит ИПП и 3 антибактериальных препарата (кларитромицин, амоксициллин и нитроимидазол), назначаемые в течение 10–14 дней, была разработана для решения проблемы лекарственной устойчивости при лечении НР-ассоциированных заболеваний. Разработано 3 типа 4-компонентной терапии без висмута — последовательная (ПТ), сопутствующая (СТ) и гибридная (ГТ) терапия [8, 21]. Однако, как терапевтическая эффективность этих методов, так и важная роль снижения устойчивости к антибиотикам при эрадикации НР остаются предметом активной дискуссии [22]. Устойчивость к метронидазолу или кларитромицину влияет на показатели эрадикации при применении схемы ПТ, в то время как двойная лекарственная устойчивость снижала показатели эрадикации СТ, в результате чего специалисты постепенно отказываются от схемы ПТ, в то время как применение СТ в значительной степени ограничено. Кроме того, 4-компонентная терапия, как правило, имеет ряд недостатков, в том числе сложность приема препаратов, высокая частота побочных эффектов, высокая стоимость и низкая комплаентность. Поэтому были разработаны усовершенствованные схемы лечения.

ПТ и СТ в некоторых регионах показали удовлетворительные результаты,

превосходящие стандартную тройную терапию. Кроме того, были получены некоторые основания для определения оптимальной продолжительности лечения. Крупномасштабное РКИ, проведенное в Мьянме, показало, что использование режимов ПТ и СТ является высокоэффективным, при этом характеризуются сходной эффективностью и безопасностью. По данным РР-анализа, показатели эрадикации составили 95% и 93% соответственно, по данным ИТТ — 79% и 82,5% соответственно [23]. Аналогичным образом, в Корее многоцентровое РКИ с участием 1141 пациентов показало, что частота эрадикации при 10-дневном курсе КТ в рамках первого курса лечения была значительно выше, чем при 7-дневном курсе тройной терапии (ИТТ — 81,2% против 63,9%; РР — 90,6% против 71,4% соответственно). Частота эрадикации при 10-дневном курсе ПТ также была выше, чем при 7-дневном курсе тройной терапии (ИТТ — 76,3% против 63,9%; РР — 85,0% против 71,4% соответственно). Значимых различий по частоте побочных реакций между результатами применения 3 схем лечения зарегистрировано не было [24].

В ходе проспективного РКИ, проведенного в Египте, проводилась оценка эффективности ПТ и стандартной тройной терапии, при этом оценивалась оптимальная продолжительность ПТ. Было показано, что ПТ более эффективна, чем тройная терапия, в особенности если продолжительность курса составляет 14 дней (96,7% против 90,7% против 63,3%).

В проспективном исследовании с участием взрослых пациентов в Греции оценивалась оптимальная продолжи-

тельность курса СТ. Был сделан вывод, что 10- и 14-дневный непрерывный курс были одинаково эффективными, поскольку в результате применение обеих схем лечения обеспечивались достаточно высокие показатели эрадикации (РР >90%), однако при 14-дневном курсе терапии существенно повышалась частота побочных эффектов [25]. По данным РКИ с участием 364 человек, также проведенного в Греции, было показано, что продолжительность лечения не влияет как на эффективность, так и на безопасность лечения, а частота развития клинически значимых побочных эффектов в группах пациентов, получавших лечение в течение 10 дней и 14 дней, статистически значимо не различалась (0,5% против 2,2% соответственно; $p > 0,05$) [26]. В целом авторы сочли, что показатели эрадикации при применении схемы СТ, составляющие только 10 дней, были приемлемыми даже в районах с высокой устойчивостью к кларитромицину.

Однако исследование, проведенное в Индии, показало, что, хотя показатели эрадикации при СТ выше, чем при стандартной тройной терапии (РР — 77,1% против 58,3%), результаты лечения все равно не оправдали ожиданий пациентов. При терапии первой линии врачи стремятся достичь показателей эрадикации на уровне 90%, а показатели эрадикации ниже 80% считаются неприемлемыми [27]. Проспективное исследование с участием 228 детей из Китая показало, что использование схем СТ и ПТ не превосходит по эффективности тройную терапию (84,6% против 69,5% против 74,1% соответственно) [28]. Расхождение вышеприведенных результатов может быть объяснено различной

устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам в разных регионах [29, 30].

Для обеспечения эффективности схемы лечения и минимизации количества принимаемых ЛС ежедневно, была предложена концепция ГТ, которая сочетает преимущества схем ПТ и СТ. ИПП и амоксициллин назначаются в течение первых 7 дней, затем в течение последующих 7 дней добавляют метронидазол и кларитромицин. В исследовании, проведенном на Тайване, по данным ИТТ и РР-анализа показатели эрадикации при использовании комбинированной терапии составили 97,4% и 99,1% соответственно. Метод не менее эффективен, чем 10-дневная ПТ и аналогичен по эффективности терапии на основании висмута [31].

Показано, что ГТ является эффективной схемой терапии первой линии даже в районах с высокой лекарственной устойчивостью (ИТТ — 85,8%; РР — 90,2%), однако при двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу показатели эрадикации могут значительно снижаться (на 50%) [32]. ГТ также имеет определенные недостатки, к которым следует отнести более сложную схему лечения с добавлением 2 препаратов в последние 7 дней курса, что может оказаться сложным для пациента. Поэтому была предложена концепция обратной ГТ, которая оказалась эквивалентной по эффективности обычной ГТ [32]. По результатам одного РКИ было показано, что эффективность обратной ГТ аналогична эффективности применению схемы СТ (ИТТ — 95,2% против 93,5% соответственно; $p = 0,582$) при более низкой частоте побочных эффектов (20,2% против 38,7% соответственно; $p = 0,001$) [31].

Висмутсодержащая квадротерапия (BCQT). В международных клинических рекомендациях рекомендуется использовать BCQT, включающую в себя использование ингибитора протонной помпы (ИПП), соли висмута, тетрациклина и нитроимидазола, в течение 10–14 дней в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу. В последние годы BCQT играет все более важную роль в рамках терапии первой линии, так как на ее эффективность не влияет резистентность к кларитромицину, метронидазолу или левофлоксацину; даже двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу не влияла на уровень эрадикации [33]. Тем не менее, у этой схемы также есть ограничения. Во-первых, существуют для квадротерапии характерны сложность и относительно низкая приверженность; во-вторых, доступность тетрациклина в ряде регионов ограничена. Для решения этих проблем были предложены использование капсул «три в одном» и ряд модифицированных вариантов BCQT (mBCQT). Ряд вариантов mBCQT является весьма эффективным и безопасным.

В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину применение схемы BCQT было более эффективным, чем тройная терапия на основе ИПП, а уровень эрадикации при использовании BCQT в течение 14 дней был выше, чем при длительности лечения 10 дней [34]. В регионах, где резистентность к кларитромицину высока, хотя двойная резистентность является достаточно низкой, BCQT схожа с СТ по безопасности (56% против 46,3%) и эффективности (>90%) [35]. При этом

результаты РКИ показали, что, хотя их эффективность была схожей (для ВСQT она оказалась несколько выше, чем у СТ; по результатам ИТТ-анализа — 88,2% против 79,4%), частота нежелательных реакций при проведении ВСQT была ниже, чем СТ (33,8% против 51,5%; $p=0,037$) [36]. Это может быть связано с использованием высоких доз тетрациклина, доза которого в рамках данного исследования была уменьшена (1000 мг два раза в день). В регионах с высоким уровнем двойной лекарственной устойчивости уровень эрадикации при применении ВСQT был выше, чем при применении стандартной тройной терапии [28].

Для упрощения процедуры применения традиционной ВСQT был разработан препарат нового типа — Пилера (Pylera) Это капсула «три в одном», содержащая висмута трикалия дицитрат, тетрациклин и метронидазол. Установлено, что препарат характеризуется высокими уровнями эффективности и безопасности [37]. В рамках систематического метаанализа с включением данных 30 исследований (6482 пациента) было показано, что при проведении терапии первой линии уровень эрадикации для ИТТ составил 90% [38]. В рамках ретроспективного исследования, проведенного на основании данных анализа показателей 345 итальянских иммигрантов, было показано, что при использовании пилеры были достигнуты высокие уровни эрадикации в различных популяциях пациентов, за исключением пациентов африканского происхождения [39].

При использовании висмута в качестве дополнительного препарата для лечения НР-инфекции он может повы-

сить уровень эрадикации, особенно для штаммов, устойчивых к кларитромицину. Согласно данным метаанализа, на материале 3990 пациентов, соотношение рисков составляет 2,81 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,03–3,89) для висмутсодержащей терапии (за исключением стандартной ВСQT) по сравнению с 1,83 (95% ДИ, 1,57–2,13) для терапии без использования препаратов висмута [40].

В то же время стандартная ВСQT имеет некоторые недостатки: (а) высокая стоимость; (б) сложные схемы лечения, что влияет на уровень приверженности лечению и уровень эрадикации; (с) низкая доступность тетрациклина в некоторых регионах; (г) высокая частота неблагоприятных реакций; (д) различия в уровне доступности антибиотиков.

Предложены схемы mBCQT, которые содержат включают препараты ИПП и висмута, но различаются типами антибиотиков, длительностью применения или дозами лекарств [41]. В рамках ряда исследований было показано, что эти модифицированные варианты терапии эффективны и безопасны и даже могут быть удачным вариантом в качестве терапии, ориентированной на чувствительность. В рамках РКИ, проведенного в Китае, с участием 382 пациентов, было показано, что уровни эрадикации при использовании терапии, ориентированной на чувствительность, по данным анализов для ИТТ и РР, составили 97,7% и 91,6% соответственно, тогда как уровни эрадикации при использовании mBCQT (амоксциллин/метронидазол/ ИПП/висмут) составили 85,4% и 97,6% соответственно, что указывает на то, что первый вариант

не превосходит второй [42]. В рамках многоцентрового РКИ было показано, что уровень эрадикации при использовании mBCQT не уступал таковому при использовании стандартной BCQT (для ИТТ — 82,8% против 87,2%) [43].

В одном из исследований для замены тетрациклина был выбран полусинтетический тетрациклин миноциклин с аналогичным механизмом действия. Миноциклин в совокупности с метронидазолом или амоксициллином давал лучший уровень эрадикации; в первом случае было отмечено меньше побочных эффектов. Применение схемы «миноциклин/амоксициллин» позволило достигнуть более высокого уровня эрадикации, чем схема «амоксициллин/метронидазол» (89,5% против 76,8%; $p < 0,05$) [44]. В рамках других исследований также были получены схожие результаты, согласно которым уровень эрадикации при использовании схемы, включающей рабепразол, миноциклин, амоксициллин и висмут, составила 87,5%, а схемы с применением эзомепразола, миноциклина, метронидазола и висмута — 85,5% [45].

В рамках другого исследования была упрощена схема применения препаратов mBCQT, включавшая левофлоксацин и кларитромицин с модифицированным высвобождением вводилась раз в день. Было выявлено, что уровень эрадикации при использовании 14-дневной схемы составил 94% независимо от того, был ли штамм НР устойчив к кларитромицину, а 100%-ный уровень эрадикации был получен в случае выявления чувствительных к левофлоксацину бактерий [46]. Схема «доксикалин/амоксициллин/ИПП/висмут» также рассматривалась как

эмпирическая терапия первой линии [47]. В рамках недавнего проспективного исследования 10-дневная гибридная висмутсодержащая схема включала в себя использование ИПП, амоксициллина и пилеры, ее применение позволило добиться уровня эрадикации в 100% по данным анализа как для ИТТ, так и для РР [48].

Двойная терапия, подразумевающая использование только ИПП и амоксициллина для эрадикации НР, еще не была признана в качестве терапии первой линии и в настоящее время рекомендуется в международных клинических рекомендациях в качестве «схемы отчаяния» [8]. Впервые об успешном применении этого подхода сообщалось в 1989 году, и с тех пор эффективность этой схемы дискутируется. В целом двойная терапия высокими дозами (HDDT) может увеличить уровень эрадикации у пациентов, получающих лечение при достаточных дозах и продолжительности. При этом оптимальные дозировка и курс лечения требуют выверки.

В противоположность более ранним метаанализам, в рамках недавнего метаанализа, в который были включены данные 12 РКИ (2249 пациентов), было показано, что при лечении первой линии HDDT имела такую же эффективность (для ИТТ — 83,2% против 85,3%) и давала аналогичную приверженность терапии (94,3% против 93,5%), как и основной вариант терапии, отмеченный как предпочтительный в клинических рекомендациях, при меньшей частоте побочных эффектов (12,9% против 28%) [49].

Уровень эрадикации при использовании HDDT (эзомепразол 40 мг по два

раза в день, амоксициллин 750 мг по четыре раза в день в течение 14 дней) в рамках проспективного РКИ, проведенного на Тайване, составил 91,7% (по данным анализа для ИТТ), что эквивалентно показателю результатов применения квадротерапии без использования висмута [50]. В рамках другого исследования уровень эрадикации при использовании той же схемы составил всего 79,8%, если ее применение длилось 10 дней, тогда как если бы схема приема амоксициллина была изменена на прием 3 г/день три раза в день, можно было бы достичь уровня эрадикации, при котором лечение считается успешным (для ИТТ — 83,5%) [51].

В рамках исследования, проведенного в Китае, было показано, что модифицированная двойная терапия так же эффективна, как ВСQT (для ИТТ — 87,9% против 89,7%), а частота и последствия побочных реакций ниже, чем у последней [52]. Альтернативная схема, HDDT с рабепразолом, которая была применена в Турции, также позволила достичь удовлетворительного уровня эрадикации в 91,3% [53].

Вонопрозан, пероральный локатор секреции кислоты нового типа, представляет собой перспективное ЛС, одобренное для использования в Японии в 2015 г. [54]. Это обратимый ингибитор Н⁺-К⁺-АТФазы с более быстрым, выраженным и длительным эффектом в отношении блокирования секреции кислоты, чем у ИПП [55]. Результаты мета-анализа показали, что тройная терапия с использованием вонопрозана в качестве альтернативы ИПП дает значительно более высокий уровень эрадикации (91,4% против 74,8%) и меньшее количество неблагоприятных

реакций (32,7% против 40,5%) [56]. В рамках крупного РКИ в Японии сравнили эффективность и безопасность комбинации вонопрозана с низкими дозами амоксициллина и тройной терапии с вонопрозаном и сообщили об уровнях эрадикации 84,5% и 89,2% соответственно при анализе данных для ИТТ и 87,1% и 90,2% соответственно для РР [57].

В целом к настоящему времени установлено, что применение вонопрозана может увеличивать уровень эрадикации НР, однако этот эффект более выражен у молодых людей, тогда как эффективность этого препарата у пожилых пациентов значительно [58].

Заключение. Проведенный анализ данных литературы позволил охарактеризовать текущую ситуацию и тенденции совершенствования терапии НР-ассоциированных заболеваний первой линии. С целью преодоления роста устойчивости к антибиотикам, наблюдаемого во всем мире, многими исследователями предложены различные варианты повышения эффективности и безопасности лечения, которые указаны как предпочтительные в международных клинических рекомендациях. Применение таких подходов часто позволяют достичь высоких уровней эффективности и безопасности проводимого лечения за счет замены используемых препаратов, их дозировок, частоты и последовательности применения.

При этом следует учитывать, что наиболее перспективным фундаментальным принципом лечения НР-ассоциированных заболеваний является персонализированная терапия, в основе использования которой — тесты

на чувствительность к ЛС, поскольку установлено, что тройная терапия является высокоэффективной против возбудителя даже в регионах с высокой лекарственной устойчивостью. Очевидно, что дальнейшие успехи в лечении рассматриваемой группы заболеваний, необходимо решение следую-

щих задач: избегать злоупотребления антибиотиками, разрабатывать новые ЛС и схемы лечения, разрабатывать и внедрять новые методы определения чувствительности возбудителя к препаратам, используемым в рамках первой линии терапии НР-ассоциированных заболеваний.

References

1. Sharndama HC, Mba IE. Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol.* 2022 Mar;53(1):33-50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
2. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, Smith SI, Suerbaum S. Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Apr 20;9(1):19. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8.
3. Herardi R, Syam AF, Simadibrata M, et al. Comparison of 10-day course of triple therapy versus 14-day course for eradication of Helicobacter pylori infection in an Indonesian population: double-blinded randomized clinical trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21: 19–24.
4. 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.
5. Lee YC, Dore MP, Graham DY. Diagnosis and Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Annu Rev Med.* 2022 Jan 27;73:183-195. doi: 10.1146/annurev-med-042220-020814.
6. Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The Ideal Helicobacter pylori Treatment for the Present and the Future. *Digestion.* 2022;103(1):62-68. doi: 10.1159/000519413
7. 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: 1372–1382.e17.
8. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212–239.
9. Dang BN and Graham DY. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance: a WHO high priority? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 383–384.
10. Shiotani A, Lu H, Dore MP, et al. Treating Helicobacter pylori effectively while minimizing misuse of antibiotics. *Cleve Clin J Med* 2017; 84: 310–318.
11. Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Favorable outcomes of culture-based Helicobacter pylori eradication therapy in a region with high antimicrobial resistance. *Helicobacter* 2019; 24: e12561.
12. Choi YI, Chung JW, Park DK, et al.

- Tailored eradication vs empirical bismuth-containing quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a comparative, open trial. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6743–6751.
13. Sezgin O, Aydin MK, Ozdemir AA, et al. Standard triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in Turkey: systematic evaluation and meta-analysis of 10-year studies. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30: 420–435.
 14. Chang YW, Ko WJ, Oh CH, et al. Clarithromycin resistance and female gender affect *Helicobacter pylori* eradication failure in chronic gastritis. *Korean J Intern Med* 2019; 34: 1022–1029.
 15. Elbehiry A, Marzouk E, Aldubaib M, Abalkhail A, Anagreyah S, Anajirih N, Almuzaini AM, Rawway M, Al-fadhel A, Draz A, Abu-Okail A. *Helicobacter pylori* Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jan 17;12(2):191. doi: 10.3390/antibiotics12020191.
 16. Murata M, Sugimoto M, Mizuno H, et al. Clarithromycin versus metronidazole in first-line *Helicobacter pylori* triple eradication therapy based on resistance to antimicrobial agents: a meta-analysis. *J Clin Med* 2020; 9: 543.
 17. Mabe K, Okuda M, Kikuchi S, et al. Randomized controlled trial: PPI-based triple therapy containing metronidazole versus clarithromycin as first-line treatment for *Helicobacter pylori* in adolescents and young adults in Japan. *J Infect Chemother*. 2018;24(7):538-543. doi:10.1016/j.jiac.2018.02.013
 18. Morse AL, Goodman KJ, Munday R, et al. A randomized controlled trial comparing sequential with triple therapy for *Helicobacter pylori* in an Aboriginal community in the Canadian North. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 701–706.
 19. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 1616–1624.
 20. 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.
 21. Mahachai V, Vilaichone RK, Pitayanon R, et al. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: the Bangkok consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 37–56.
 22. Liou JM, Chen CC, Chang CM, 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: 1109–1120.
 23. Myint NPST, Zaw TT, Sain K, et al. Sequential *Helicobacter pylori* eradication therapy in Myanmar; a randomized clinical trial of efficacy and tolerability. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 35: 617–623.
 24. Kim BJ, Lee H, Lee YC, et al. Ten-day concomitant, 10-day sequential, and 7-day triple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: a nationwide randomized trial in Korea. *Gut Liver* 2019; 13: 531–540.

25. Kapizioni C, Koutoufaris G, Ntouli V, et al. Optimal duration of concomitant nonbismuth quadruple therapy as first-line therapy for *Helicobacter pylori*: a prospective, open-label, comparative study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 1206–1210.
26. Apostolopoulos P, Ekmektzoglou K, Georgopoulos S, et al. 10-day versus 14-day quadruple concomitant non-bismuth 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: 522–527.
27. Graham DY, Lee YC and Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 177–186.e173.
28. Zhou Y, Ye Z, Wang Y, et al. Comparison of four different regimens against *Helicobacter pylori* as a first-line treatment: a prospective, cross-sectional, comparative, open trial in Chinese children. *Helicobacter* 2020; 25: e12679.
29. Fallone CA, Moss SF and Malfertheiner P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics. *Gastroenterology* 2019; 157: 44–53.
30. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez Gonzales B, et al. Randomized clinical trial comparing ten-day concomitant and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area. *Eur J Intern Med* 2016; 32: 84–90.
31. Hsu PI, Tsay FW, Graham DY, et al. Equivalent efficacies of reverse hybrid and bismuth quadruple therapies in eradication of *Helicobacter pylori* Infection in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1427–1433.
32. Georgopoulos SD, Papastergiou V, MartinezGonzalez B, et al. Hybrid therapy as a first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area: a prospective open-label trial. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 205–210.
33. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, et al. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: systemic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2019; 24: e12565.
34. Alsamman MA, Vecchio EC, Shawwa K, et al. Retrospective analysis confirms tetracycline quadruple as best *Helicobacter pylori* regimen in the USA. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 2893–2898.
35. Macias-Garcia F, Baston-Rey I, de la Iglesia Garcia D, et al. Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in an area of high resistance to clarithromycin: a prospective, cross-sectional, comparative, open trial. *Helicobacter* 2019; 24: e12546.
36. Kim SJ, Chung J-W, Woo HS, et al. Two-week bismuth-containing quadruple therapy and concomitant therapy are effective first-line treatments for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective open-label randomized trial. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6790–6798.

37. Castro Fernández M, Romero García T, Keco Huerga A, et al. Compliance, adverse effects and effectiveness of first-line bismuth-containing quadruple treatment (Pylera®) to eradicate *Helicobacter pylori* infection in 200 patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111: 467–470.
38. Nyssen OP, McNicholl AG and Gisbert JP. Meta-analysis of three-in-one single capsule bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2019; 24: e12570.
39. Fiorini G, Saracino IM, Zullo A, et al. Antibiotic resistance and therapy for *H. pylori* infection in immigrant patients treated in Italy. *J Clin Med* 2020; 9: 1299.
40. Ko SW, Kim Y-J, Chung WC, et al. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: systemic review and metaanalysis. *Helicobacter* 2019; 24: e12565.
41. Graham DY and Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: the good, the bad, and the ugly. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 537–563.
42. Chen Q, Long X, Ji Y, et al. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(11):1385–1394. doi:10.1111/apt.15273
43. Bang CS, Lim H, Jeong HM, et al. Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes* 2020; 11: 1314–1323.
44. Zhang L, Lan Y, Wang Q, et al. Application of minocycline-containing bismuth quadruple therapies as first-line regimens in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019: 9251879.
45. Song Z, Suo B, Zhang L, et al. Rabeprazole, minocycline, amoxicillin, and bismuth as first-line and second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2016; 21: 462–470.
46. Auttajaroon J, Vilaichone RK, Chotivattayatarakorn P, et al. Once-daily rabeprazole, levofloxacin, clarithromycin-MR, and bismuth for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized study of 7 or 14 days (ONCE study). *Helicobacter* 2019; 24: e12615.
47. Gu L, Li S, He Y, et al. Bismuth, rabeprazole, amoxicillin, and doxycycline as first-line *Helicobacter pylori* therapy in clinical practice: a pilot study. *Helicobacter* 2019; 24: e12594.
48. De Francesco V. A novel hybrid first-line therapy for *H. pylori* eradication: results of a pilot study. *J Gastrointestin Liver Dis* 2019; 28: 129–130.
49. 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.
50. Tai WC, Liang CM, Kuo CM, et al. A 14-day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 1718–1724.

51. Zhang Y, Zhu YJ, Zhao Z, et al. Efficacy of modified esomeprazole-amoxicillin dual therapies for *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 563–568.
52. Yang J, Zhang Y, Fan L, et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 437–445.
53. Ozturk K, Kurt O, Celebi G, et al. High-dose dual therapy is effective as a first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol* 2020; 31: 234–238.
54. Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335: 231–238.
55. Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising TAK-438 (vonoprazan) doses in healthy male Japanese/non-Japanese subjects. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015; 6: e94.
56. Lyu Q-J, Pu Q-H, Zhong X-F, et al. Efficacy and safety of vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 9781212.
57. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan. *Gut* 2020; 69: 1019–1026.
58. Kusunoki M, Yuki M, Ishitobi H, et al. Effect of age on effectiveness of vonoprazan in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med* 2019; 58: 1549–1555.

Список сокращений

ГТ- гибридная терапия

ДИ -доверительный интервал

ЖКТ-желудочно-кишечный тракт

ИАК - схема, включающая ингибитор протонной помпы, ампициллин и кларитромицин

ИАМ - схема, включающая ингибитор протонной помпы, амоксициллин и метронидазол

ИПП- ингибитор протонной помпы

ЛС - лекарственные средства

ПТ - последовательная терапия

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

СТ - сопутствующая терапия

ЧКТ- четырехкомпонентная терапия

BCQT - висмутсодержащая квадротерапия

CYP2C19 - клинически важный ген цитохрома P450, который кодирует изофермент 2C19, участвующий в метаболизме ряда лекарственных препаратов в печени

HDDT (*high-dose dual therapy*) - двойная терапия высокими дозами

HP (*Helicobacter pylori*) - хеликобактер пилори

ITT (*intention-to-treat*) - (согласно назначенному лечению) анализ данных всех пациентов, включенных в клиническое исследование

mBCQT - модифицированный вариант BCQT

PP (*per protocol* - согласно протоколу исследования) - анализ, в рамках которого проводится сравнение данных лишь тех пациентов, лечение которых проводилось в соответствии с протоколом клинического исследования

ABSTRACT

THE MODERN DIRECTIONS OF ANTI-HELICOBACTER THERAPY (REVIEW)

Sichinava I.V.¹, Ivardava M.I.²

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named I.M. Sechenov of Russian Federation Ministry of Health (Sechenov University). Department of Children's Diseases, Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov. Sechenov Center for Motherhood and Childhood.

²Pediatrics and Child Health Research Institute of Petrovsky National Research Center of Surgery

It performed an analysis of the literature data on modern approaches to the treatment of diseases caused by *Helicobacter pylori* (HP), its clinical effectiveness and safety. Various treatment options are being considered: triple therapy with proton pump inhibitors (PPIs), quadruple therapy without bismuth, and bismuth-containing quadruple therapy. It is indicated that the therapeutic effectiveness of these methods, as well as their role in reducing antibiotic resistance in HP eradication, remain the subject of active debate.

It is relevant to create regional databases on drug resistance, since in recent years the level of resistance to clarithromycin, metronidazole and levofloxacin has been increasing worldwide, which significantly reduces the effectiveness of traditional PPI-based triple therapy as first-line therapy.

In conclusion, it is noted that the most promising fundamental principle for the treatment of HP-associated diseases is personalized therapy, the basis of which is drug sensitivity testing, since triple therapy has been found to be highly effective against the pathogen even in regions with high drug resistance.

Keywords: diseases of the gastrointestinal tract, *Helicobacter pylori*, eradication, quadruple therapy, bismuth-containing quadruple therapy

რეზიუმე**ანტიჰელიკობაქტერიული თერაპიის თანამედროვე მიმართულებები (მიმოხილვა)**სიჭინავა ი. ვ.¹, ივარდავა მ. ი.²

¹ბავშვთა დაავადებათა დეპარტამენტი, ნ.ფ. ფილატოვის სახელობის ბავშვთა ჯანმრთელობის კლინიკური ინსტიტუტის ი.მ. სეჩენოვის უმაღლესი განათლების ფედერალური სახელმწიფო ავტონომიური საგანმანათლებლო დაწესებულება მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი რუსეთის ფედერაციის ჯანდაცვის სამინისტრო (სეჩენოვის უნივერსიტეტი);

²პედიატრიისა და ბავშვთა ჯანმრთელობის დაცვის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ბ. ვ. პეტროვსკის სახ. რუსეთის სახელმწიფო-სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი.

სამედიცინო ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით შესწავლილ იქნა ჰელიკობაქტერ პილორით () გამოწვეული დაავადებების მკურნალობის თანამედროვე მიდგომები, მათი კლინიკური ეფექტურობა და უსაფრთხოება. განხილულ იქნა მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდები: სამმაგი თერაპია პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებით (პტი), ოთხმაგი თერაპია ბისმუტის გარეშე და ოთხმაგი თერაპია ბისმუტით. აღინიშნა, რომ მკურნალობაში გამოყენებული მეთოდების თერაპიული ეფექტურობა, და ასევე, მათი როლი ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის შემცირებაში ერადიკაციისათვის, კვლავაც რჩება აქტიური დისკუსიის საკითხად. აქტუალურია წამლისადმი რეზისტენტობის შესახებ რეგიონალური მონაცემთა ბაზის შექმნა, რადგან უკანასკნელ პერიოდში მსოფლიოში იზრდება კლარიტრომიცინის, მეტრონიდაზოლის და ლევოფლოქსაცინის მიმართ რეზისტენტობის დონე, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს ტრადიციული პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებით მკურნალობის სამმაგი თერაპიის, როგორც პირველი რიგის თერაპიის, ეფექტურობას. დასასრულს, აღინიშნა, რომ ჰელიკობაქტერ პილორით გამოწვეული დაავადებების მკურნალობისთვის ყველაზე შედეგიანი პერსონალიზებული თერაპიაა, რომლის გამოყენების დროსაც ტარდება სამკუნალო საშუალებებისადმი და წამლისადმი მგრძობელობის ტესტირება, რადგან დადგინდა, რომ სამმაგი თერაპია ითვლება ყველაზე ეფექტურ მკურნალობად დაავადების პათოგენის წინააღმდეგ ისეთ რეგიონებშიც კი, სადაც წამლისადმი მაღალი რეზისტენტობა შეიმჩნევა.

საკვანძო სიტყვები: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებები, ჰელიკობაქტერ პილორი, ერადიკაცია, ოთხმაგი თერაპია, ბისმუტის ოთხმაგი თერაპია