

Высокодозовая двойная схема эрадикации *Helicobacter pylori*: эффективность и безопасность

Н.В. Бакулина¹, В.А. Пономаренко^{✉1}, А.Ш. Керимова¹, Т. Тхай Хиен¹, А.Ш. Шихмагомедова¹, А.М. Велиев², И.В. Савилова¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. В статье приведены результаты проспективного открытого сравнительного интервенционного исследования эффективности и безопасности высокодозовой двойной терапии (ВДДТ) для эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции.

Цель. Оценить эффективность и безопасность ВДДТ для эрадикации *H. pylori*, а также возможность повышения эффективности этой схемы добавлением ребамипида.

Материалы и методы. Все пациенты с верифицированной *H. pylori*-инфекцией рандомизированы на три группы в зависимости от схемы лечения. Группа Эра-АмИПП (Эрадикация амоксициллином и ингибитором протонной помпы – ИПП) ($n=24$) получала ВДДТ (эзомепразол 120 мг/сут и амоксициллин 3000 мг/сут) 14 дней. В группе Эра-РебАмИПП (Эрадикация ребамипидом, амоксициллином и ИПП) ($n=121$) применяли ВДДТ с добавлением ребамипида (Ребагит®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.) 300 мг/сут 14 дней. Группа сравнения ($n=101$) получала в течение 14 дней классическую тройную эрадикационную терапию, усиленную препаратом висмута трикалия дицитрата. Эффективность эрадикации оценивали на 4–6-й неделе после окончания терапии. Особое внимание уделяли оценке безопасности терапии, частоте развития нежелательных явлений и приверженности лечению.

Результаты. В исследование включены 246 пациентов. Показана недостаточная эффективность (87,5% [95% доверительный интервал – ДИ 69,0–95,7]) ВДДТ в группе Эра-АмИПП. Добавление ребамипида в дозе 300 мг/сут к ВДДТ в группе Эра-РебАмИПП повышало частоту достижения эрадикации до 96,3% (95% ДИ 90,9–98,6). Эффективность схемы Эра-РебАмИПП у ранее пролеченных классическими схемами эрадикации пациентов составила 91,7% (95% ДИ 64,6–98,5). Нежелательные явления составили 37,5% (95% ДИ 21,2–57,3) в группе Эра-АмИПП, 19,8% (95% ДИ 13,7–27,8) в группе Эра-РебАмИПП, 31,3% (95% ДИ 22,9–41,1) в группе сравнения ($p=0,07$).

Заключение. Эффективность схемы Эра-РебАмИПП сопоставима с классической трехкомпонентной терапией, усиленной висмутом. Для оценки эффективности данной схемы требуются более масштабные исследования в различных регионах нашей страны.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, ребамипид, ингибитор протонной помпы, эзомепразол, резистентность, повышение эффективности эрадикации

Для цитирования: Бакулина Н.В., Пономаренко В.А., Керимова А.Ш., Тхай Хиен Т., Шихмагомедова А.Ш., Велиев А.М., Савилова И.В. Высокодозовая двойная схема эрадикации *Helicobacter pylori*: эффективность и безопасность. Терапевтический архив. 2025;97(8):642–650. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203300

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Среди стран Восточной Европы Российская Федерация выделяется высокими показателями заболеваемости и смертности от рака желудка (РЖ) – 13,7 и 9,2 на 100 тыс. жителей соответственно [1]. Многочисленные исследования подтвердили, что около 90% случаев РЖ связаны с воздействием на слизистую оболочку желудка канцерогена I класса *Helicobacter pylori* [2, 3]. Основными методами профилактики РЖ являются выявление и эрадикация *H. pylori*. Согласно обновленным положениям Маастрихтского консенсуса (Маастрихт VI/Флорентийский консенсус), междисциплинарному консенсусу RE.GA.IN., клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации всем пациентам с *H. pylori*-инфекцией

ей (хеликобактерной инфекцией) показана эрадикационная терапия (ЭТ) [2–6]. Такая тактика позволяет устранить воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и предотвратить развитие предраковых состояний (атрофии, кишечной метаплазии) [7].

Результаты исследования распространенности *H. pylori* за 2015–2023 гг. ($n=50\ 884$) показали, что к 2023 г. уровень инфицирования *H. pylori* в г. Санкт-Петербурге снизился до 32,7%, а суммарная эффективность эрадикации составила 86,8% [8]. Согласно критериям, предложенным D. Graham и соавт. (2007 г.), такая частота достижения эрадикации является неприемлемой (ниже 90% по показателю ITT – намерение лечиться) [9]. Данные Европейского регистра по ведению пациентов с инфекцией *H. pylori* (Hp-EuReg) демонстрируют,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Пономаренко Виктория Александровна – аспирант каф. внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: ponomarenkotori@mail.ru

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, доц., проректор по науке и инновационной деятельности, зав. каф. внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Керимова Амина Шамхановна – студентка ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Тхай Хиен Тиеу – студентка ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

✉ Viktoriia A. Ponomarenko. E-mail: ponomarenkotori@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0377-6635

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Amina Sh. Kerimova. ORCID: 0009-0009-1927-7927

Tieu Thai Hien. ORCID: 0009-0004-4591-0398

The high-dose dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: efficacy and safety

Natalia V. Bakulina¹, Viktoriia A. Ponomarenko^{✉1}, Amina Sh. Kerimova¹, Tieu Thai Hien¹, Arina Sh. Shihmagomedova¹, Artur M. Veliev², Inna V. Savilova¹

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. The article presents the results of a prospective open-label comparative interventional study of the efficacy and safety of high-dose dual therapy (HDDT) for eradicating *Helicobacter pylori* infection.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of HDDT of the *H. pylori* eradication regimen, as well as the possible increase in the efficacy of this regimen with the addition of rebamipide.

Materials and methods. All patients with verified *H. pylori* infection were randomized into three groups depending on the treatment regimen. The Era-AmIPP group ($n=24$) received HDDT (esomeprazole 120 mg/day and amoxicillin 3000 mg/day) for 14 days. The Era-RebAmIPP group ($n=121$) received HDDT with rebamipide 300 mg/day for 14 days. The comparison group ($n=101$) received conventional triple eradication therapy enhanced with bismuth tripotassium dicitrate for 14 days. The effectiveness of eradication was evaluated at 4–6 weeks after the end of therapy. Particular attention was paid to assessing the safety of therapy, the incidence of adverse events, and treatment adherence.

Results. The study included 246 patients. Low efficacy (87.5% [95% confidence interval (CI) 69.0–95.7]) of HDDT was shown. Adding rebamipide 300 mg/day to HDDT increased the eradication rate to 96.3% (95% CI 90.9–98.6). The efficacy of the Era-RebAmIPP regimen in patients previously treated with conventional eradication regimens was 91.7% (95% CI 64.6–98.5). Adverse events were reported in 37.5% (95% CI 21.2–57.3) patients in the Era-AmIPP group, 19.8% (95% CI 13.7–27.8) in the Era-RebAmIPP group, and 31.3% (95% CI 22.9–41.1) in the comparison group ($p=0.07$).

Conclusion. The efficacy of the Era-RebAmIPP regimen is comparable to conventional triple therapy with bismuth. To assess the effectiveness of this regimen, larger-scale studies are required in various regions of our country.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, rebamipide, proton pump inhibitor, esomeprazole, resistance, increased eradication efficacy

For citation: Bakulina NV, Ponomarenko VA, Kerimova ASH, Thai Hien T, Shihmagomedova ASH, Veliev AM, Savilova IV. The high-dose dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: efficacy and safety. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):642–650. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203300

что только четырехкомпонентная терапия в течение 14 дней стабильно обеспечивает эффективность лечения $\geq 90\%$ [10].

Одной из основных причин неэффективности ЭТ является устойчивость *H. pylori* к антибиотикам, особенно к кларитромицину. Чувствительный *H. pylori* к кларитромицину растет из-за широкого назначения макролидов, преимущественно для лечения респираторных инфекций. Эффективность лечения снижается у пациентов, принимавших макролиды в течение года до эрадикации при использовании как тройной (60,8% против 92,9%; $p<0,0001$), так и сочетанной терапии (85,7% против 98,2%; $p=0,024$) [11]. Аналогичные данные получены в отечественном исследовании (относительный риск 0,21, 95% доверительный интервал – ДИ 0,06–0,69; $p=0,010$) [12]. Уровень резистентности к кларитромицину в г. Санкт-Петербурге составил 19–25% [13, 14].

Исследования показали, что уровень резистентности к амоксициллину остается ниже 1%, что делает его основным кандидатом для терапии 1-й линии при эрадикации *H. pylori*. Кроме того, использование амоксициллина несет минимальный риск вторичной резистентности [15, 16].

Важную роль в успешном лечении могут играть выбор ингибитора протонной помпы (ИПП), его дозировка и ин-

дивидуальные фармакогенетические особенности пациента. Влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на уровень эрадикации *H. pylori* нивелируется при использовании высоких доз ИПП и таких препаратов, как рабепразол и эзомепразол, имеющих ряд фармакокинетических преимуществ [17, 18].

К важным факторам, снижающим приверженность и эффективность ЭТ, следует отнести большое количество принимаемых препаратов, таблеток, плохую переносимость схем, включающих кларитромицин [19].

С учетом растущей резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, в целях повышения эффективности ЭТ и увеличения приверженности терапии международными экспертами предложена концепция высокодозовой двойной терапии (ВДДТ). ВДДТ состоит из антисекреторного препарата (высокой дозы ИПП или калий-конкурентного блокатора ПП) и высокой дозы амоксициллина ≥ 3 г в день. В исследовании с использованием ВДДТ в 2015 г. эрадикация *H. pylori* достигла 95,3%, что свидетельствовало о ее высоком потенциале [20].

В Российской Федерации не оценивали эффективность и безопасность ВДДТ.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность ВДДТ для эрадикации *H. pylori*, а также возмож-

Информация об авторах / Information about the authors

Шихмагомедова Арина Шамсудиновна – студентка ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Велиев Артур Мамедович – соискатель каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Савилова Инна Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Arina Sh. Shihmagomedova. ORCID: 0009-0001-9183-2923

Artur M. Veliev. ORCID: 0009-0006-2857-2475

Inna V. Savilova. ORCID: 0000-0001-6463-6663

ность повышения эффективности этой схемы добавлением ребамипида.

Материалы и методы

Проспективное открытое сравнительное интервенционное исследование проводили в 2023–2025 гг. на кафедре внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). На проведение исследования получено заключение локального этического комитета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №10 от 11.10.2023).

Все пациенты информированы о цели, задачах и методах исследования, дали согласие на участие в исследовании, соответствовали критериям включения и не имели критериев, не позволяющих участвовать в исследовании согласно протоколу.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, подписанное информированное согласие, адекватная контрацепция для женщин и мужчин; хеликобактерная инфекция, подтвержденная ^{13}C -уреазным дыхательным тестом (^{13}C -УДТ) и/или обнаружением антигена *H. pylori* в кале.

Критерии исключения: непереносимость любого компонента терапии; когнитивные расстройства; нарушения функции печени и/или почек, требующие коррекции режимов дозирования, злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами, нестероидными противовоспалительными или другими лекарственными препаратами с побочным действием на желудочно-кишечный тракт; нежелание или невозможность выполнить контрольный тест на хеликобактерную инфекцию; беременность, лактация. Кроме того, пациентов поставили в известность о добровольном характере участия в исследовании и праве отказаться от участия в нем в любой момент без каких-либо последствий.

Всех включенных в исследование пациентов последовательно случайным образом (рандомизацией методом конвертов) распределяли в три группы в зависимости от схемы лечения (14 дней):

1. Группа «Эра-АмИПП» (**Эрадикация амоксициллином и ИПП**) – ВДДТ с применением комбинации ИПП (эзомепразол 40 мг 3 раза в сутки) и антибиотика (амоксициллин 1000 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней.
2. Группа «Эра-РебАмИПП» (**Эрадикация ребамипидом, амоксициллином и ИПП**) – ВДДТ с добавлением ребамипида (Ребагит®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.), включающая комбинацию ИПП (эзомепразол 40 мг 3 раза в сутки), антибиотика (амоксициллин 1000 мг 3 раза в сутки) и цитопротектора (ребамипид 100 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней.
3. Группа сравнения – классическая тройная ЭТ, усиленная препаратом висмута трикалия дицитратом (эзомепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день) в течение 14 дней.

В экспериментальных схемах пациенты принимали амоксициллин 3000 мг/сут, что является off-label для лечения хеликобактерной инфекции. Однако такая доза не является максимальной. Согласно инструкции по применению амоксициллин при некоторых инфекциях рекомендован в дозе 6000 мг/сут до 4 нед. Препарат обладает большой терапевтической шириной, низкой токсичностью, как и эзомепразол.

В исследовании эзомепразол назначался в дозе 120 мг, off-label применительно к хеликобактерной инфекции. При синдроме Золлингера–Эллисона эзомепразол назначали в дозах до 240 мг в течение многих лет без серьезных нежелательных явлений (НЯ). Анализ литературных данных, опыта зарубежных коллег и иностранных клинических рекомендаций позволил выбрать указанные дозы препаратов в схемах лечения.

Эффективность эрадикации оценивали на 4–6-й неделе после окончания терапии ^{13}C -УДТ или определением антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом.

Первичной конечной точкой стала эффективность эрадикации *H. pylori*.

Эффективность изучали в трех подгруппах пациентов.

1. Анализ по протоколу ИТТ (intention-to-treat) – анализ данных всех пациентов, начавших терапию. Терапию пациентов, не прошедших контроль лечения, расценивали как неэффективную.
2. Анализ по протоколу РР (per-protocol) – анализ данных пациентов, которые приняли не менее 90% назначенных препаратов и полностью закончили терапию согласно протоколу.
3. Модифицированный ИТТ (mITT) включал всех пациентов, которые завершили все этапы наблюдения (прошли контроль эрадикации после терапии), вне зависимости от соблюдения условий приема препаратов по протоколу.

Вторичными конечными точками стали НЯ и приверженность лечению. НЯ оценивали путем опроса пациентов с помощью анкеты. Приверженность лечению оценивали методом контроля пустых блистеров. Приверженность считали высокой при приеме более 90% назначенных препаратов.

Полученные данные внесены в Европейский регистр *H. pylori* (Hp-EuReg). В онлайн-базу данных на платформе AEG-REDCap вносили возраст, пол, факт предшествующей ЭТ, способ диагностики *H. pylori*, диагноз и симптомы, которые определили показания к проведению эрадикации, сведения о ранее проводившихся курсах ЭТ, назначенную схему ЭТ, сроки и способ контроля ЭТ, НЯ, приверженность лечению (принято более 90% препаратов).

Статистическую обработку данных производили с использованием пакетов прикладных программ Excel, Statistica 10, GraphPad Prism 10.4.1. Проверку количественных показателей на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных показателей с нормальным распределением использовали среднее значение и стандартное отклонение $Me \pm SD$. Статистическую значимость различных значений определяли с использованием критерия хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетса (для малых выборок). ДИ рассчитывали на основе углового преобразования Фишера. Уровень значимости различий считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования диагностику *H. pylori* проводили 654 пациентам, из них у 289 подтверждена *H. pylori*-инфекция, 28 человек не соответствовали критериям включения, 15 отказались от участия в исследовании (**рис. 1**). В результате в исследование включены 246 пациентов с верифицированной *H. pylori*-инфекцией.

После включения в исследование 24–25 пациентов в каждую группу подведены промежуточные итоги оценки эффективности терапии, которые поставили под сомнение целесообразности лечения ВДДТ Эра-АмИПП, в связи с чем набор

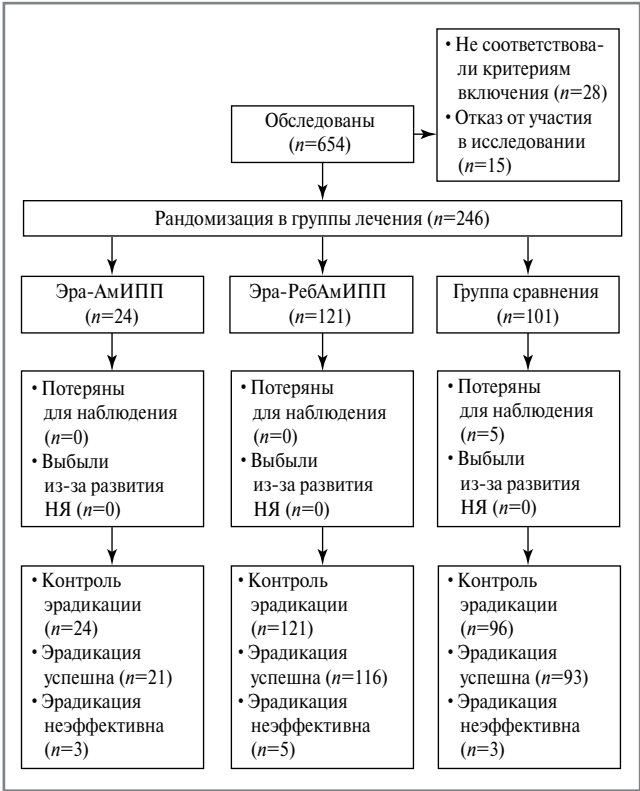


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

в эту группу был остановлен. Группу Эра-АмиПП составили 24 пациента. Набор пациентов в остальные группы продолжался. В группу ВДДТ Эра-РибАмиПП включен 121 пациент. Из этой группы 109 (90,1%) человек не получали ЭТ в прошлом (первичные, «наивные» пациенты), а у 12 (9,9%) была одна предшествующая ЭТ (повторные пациенты). Из анамнеза известно, что в качестве терапии 1-й линии среди повторных пациентов 3 человека на протяжении 14 дней принимали классическую тройную терапию, усиленную висмутом, 1 получил сочетанную терапию 14 дней, 8 пациентов – тройную терапию (из них 1 пациент – в течение 10 дней, остальные 7 – в течение 14 дней).

Группа сравнения включала 101 человека, которые ранее не проходили ЭТ.

Исходные характеристики пациентов

Средний возраст пациентов в группе двойной терапии – 44,7±11,8 года, в группе двойной терапии с добав-

лением ребамипида – 46,6±14,7 года, в группе сравнения – 46,3±14,4 года. Средний возраст в сравниваемых группах статистически не отличался (p=0,88). Во всех исследуемых группах преобладали женщины (62,5, 68,6 и 65,3% соответственно); p=0,79 (табл. 1). Среди первичных и повторных пациентов группы Эра-РибАмиПП достоверных различий по полу не выявлено. Однако повторные пациенты в группе Эра-РибАмиПП были старше по сравнению с первичными пациентами этой группы (55,8±14,6 против 45,6±14,4; p=0,04); табл. 2. Показание к назначению ЭТ у пациентов во всех группах – *H. pylori*-инфекция.

Оценка эффективности ЭТ

В группу двойной терапии (Эра-АмиПП) вошли 24 пациента, в группу двойной терапии с добавлением ребамипида (Эра-РибАмиПП) – 121 пациент, в группу сравнения – 101 пациент. В группе сравнения 5 (4,95%) пациентов были потеряны для наблюдения, а оценить эффективность проведенного у них лечения было невозможно.

Оценка эффективности эрадикации проведена в группе двойной терапии у 24 пациентов, в группе двойной терапии с добавлением ребамипида – у 121, в группе сравнения – у 96 (см. рис. 1).

По всем показателям (ITT, PP и mITT) эффективность эрадикации в группе двойной терапии составила 87,5% (95% ДИ 69,0–95,7). В связи с неприемлемым (низким) уровнем эффективности решено приостановить набор в эту группу пациентов по этическим соображениям.

Эффективность эрадикации по ITT среди первичных пациентов Эра-РибАмиПП составила 96,3% (95% ДИ 90,9–98,6), а среди пациентов, получавших данную терапию как эрадикацию 2-й линии, – 91,7% (95% ДИ 64,6–98,5). В группе сравнения эффективность ЭТ по показателю ITT составила 92,1% (95% ДИ 85,1–95,9); табл. 3.

При анализе PP в группе Эра-РибАмиПП эрадикация оказалась успешной у 105 пациентов из 109 (96,3; 95% ДИ 90,9–98,6), в группе двойной терапии – у 21 из 24 (87,5%; 95% ДИ 69,0–95,7), в группе сравнения – у 93 из 95 (97,9%; 95% ДИ 92,7–99,4); см. табл. 3. По показателю PP в группе сравнения была наиболее высокая эффективность ЭТ – 97,9% (95% ДИ 92,7–99,4), в группе двойной терапии – самая низкая, составившая 87,5% (95% ДИ 69,0–95,7). Соответственно, эффективность двойной схемы ЭТ, примененной в данном исследовании, без добавления ребамипида не соответствует современным критериям приемлемой терапии [9] и не может рассматриваться в качестве 1-й линии терапии хеликобактерной инфекции.

Результаты сравнения эффективности ЭТ у пациентов в группе Эра-РибАмиПП приведены в табл. 4. Наиболее успешная эрадикация отмечена среди первичных паци-

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the study patients

Показатель	Эра-АмиПП, n=24		Эра-РибАмиПП, n=121		Группа сравнения, n=101		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
	24	100,0	121	100,0	101	100,0	
Пол							
мужчины	9	37,5	38	31,4	35	34,7	0,79
женщины	15	62,5	83	68,6	66	65,3	
Возраст							
средний возраст (лет)	44,7±11,8		46,6±14,7		46,3±14,4		0,88

Таблица 2. Характеристики пациентов группы Эра-РебАмИПП
Table 2. Patient characteristics of the Era-RebAmIPP group

Показатель	Эра-РебАмИПП первичные, n=109		Эра-РебАмИПП повторные, n=12		p
	абс.	%	абс.	%	
	109	100,0	12	100,0	
Пол					
мужчины	37	33,9	1	8,3	0,14
женщины	72	66,1	11	91,7	
Возраст					
средний возраст (лет)	45,6±14,4		55,8±14,6		0,04*

*Достоверность различий.

ентов – у 96,3% (95% ДИ 90,9–98,6). Однако статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p>0,05$).

Оценка безопасности используемых схем эрадикации

Частота развития НЯ приведена в табл. 5.

В анализ вошли 24 (100%) пациента из группы двойной терапии, 121 (100%) – из группы Эра-РебАмИПП, 96 (95%) – из группы сравнения.

НЯ зарегистрированы у 9 пациентов (37,5%; 95% ДИ 21,2–57,3) из группы двойной терапии, у 24 человек (19,8%; 95% ДИ 13,7–27,8) из группы Эра-РебАмИПП и у 30 (31,3%; 95% ДИ 22,9–41,1) из группы сравнения. Число пациентов с НЯ в исследуемых группах было сопоставимо ($p=0,07$).

В группе двойной терапии чаще всего пациентов беспокоили диарея (25,0%; 95% ДИ 12,0–44,9), боль в животе (20,8%; 95% ДИ 9,2–40,5) и вздутие живота (25,0%; 95% ДИ 12,0–44,9). В группе Эра-РебАмИПП пациенты наиболее часто предъявляли жалобы на дискомфорт в животе (14,1%; 95% ДИ 8,9–21,4), абдоминальную боль (10,7%; 95% ДИ 6,4–17,5) и диарею (12,4%; 95% ДИ 7,7–19,5). В группе сравнения чаще всего отмечали дискомфорт в животе (18,8%; 95% ДИ 12,2–27,7) и диарею (13,5%; 95% ДИ 8,1–21,8). В группе сравнения возникали жалобы на головную боль (1,0%; 95% ДИ 0,2–5,7), кожные высыпания (4,2%; 95% ДИ

Таблица 3. Эффективность эрадикации в исследуемых группах «наивных» пациентов
Table 3. Eradication efficiency in the study groups of treatment-naive patients

Показатель	Эра-АмИПП	Эра-РебАмИПП	Группа сравнения	p
ITT				
Частота эрадикации, абс. (%)	21/24 (87,5)	105/109 (96,3)	93/101 (92,1)	0,20
95% ДИ	69,0–95,7	90,9–98,6	85,1–95,9	
PP				
Частота эрадикации, абс. (%)	21/24 (87,5)	105/109 (96,3)	93/95 (97,9)	0,06
95% ДИ	69,0–95,7	90,9–98,6	92,7–99,4	
mITT				
Частота эрадикации, абс. (%)	21/24 (87,5)	105/109 (96,3)	93/96 (96,9)	0,12
95% ДИ	69,0–95,7	90,9–98,6	91,2–98,9	

Таблица 4. Эффективность эрадикации в группе Эра-РебАмИПП
Table 4. Eradication efficiency in the Era-RebAmIPP group

Показатель	Первичные	Повторные	p
ITT (PP, mITT)			
Частота эрадикации, абс. (%)	105/109 (96,3)	11/12 (91,7)	0,99
95% ДИ	90,9–98,6	64,6–98,5	

1,6–10,2), а горечь/сухость/неприятный привкус во рту различной степени выраженности отмечали практически все пациенты. В группе двойной терапии и двойной терапии с ребамипидом таких НЯ не зарегистрировано.

Все указанные НЯ были незначительными или умеренно выраженными. Учащение стула до 3–4 раз в сутки и изменение формы кала (в основном 5–6-й тип по Бристольской шкале) чаще всего не доставляли пациентам значительного дискомфорта и не требовали отмены препаратов. Исключение составил один случай диареи в группе сравнения, потребовавший прекращения лечения. Диарея (6–7-й тип по Бристольской шкале) возникла в первый день лечения и продолжалась в течение 7 дней (стул до 10 раз в сутки), эрадикация не достигнута по результату дыхательного теста.

В группе двойной терапии статистически чаще встречалось вздутие живота (25,0%; 95% ДИ 12,0–44,9); $p=0,001$. В группе сравнения значимо меньше пациентов беспокоили боли в животе (3%; 95% ДИ 1,1–8,8); $p=0,01$. По другим НЯ статистически значимых различий между группами не выявлено. После завершения лечения побочные эффекты прекращались в среднем к 7–8-му дню.

Комплаентность оценивали у 246 пациентов. В группе двойной терапии и двойной терапии с ребамипидом у всех пациентов отмечена высокая приверженность лечению, а в группе сравнения – только у 94,1% (95/101). Остальные 5 пациентов из группы сравнения потеряны для наблюдения. Оценить у них прием хотя бы одной дозы препарата и развитие НЯ не представлялось возможным, а 1 пациент прекратил прием препаратов на 7-й день лечения из-за диареи.

Обсуждение

Анализ российских данных Европейского регистра отражает вариативность и сложность повседневной клини-

Таблица 5. Частота развития НЯ, абс. (%)

Table 5. Incidence of AE, n (%)

НЯ	Эра-АмИПП, n=24	Эра-РабАмИПП, n=121	Группа сравнения, n=96	p
Число пациентов с НЯ	9 (37,5)	24 (19,8)	30 (31,3)	0,07
Диспепсия	2 (8,3)	5 (4,1)	2 (2,1)	0,33
Тошнота	3 (12,5)	5 (4,1)	3 (3,1)	0,14
Рвота	0	0	2 (2,1)	0,21
Боль в животе	5 (20,8)	13 (10,7)	3 (3,1)	0,01*
Вздутие живота	6 (25,0)	4 (3,3)	8 (8,3)	0,001**
Дискомфорт в животе	4 (16,7)	17 (14,1)	18 (18,8)	0,65
Головная боль	1 (4,2)	0	1 (1,0)	0,12
Диарея	6 (25,0)	15 (12,4)	13 (13,5)	0,26
Изжога после окончания лечения	2 (8,3)	5 (4,1)	4 (4,2)	0,65
Запор после окончания лечения	0	2 (1,7)	5 (5,2)	0,20
Другие НЯ	0	2 (1,7)	6 (6,3)	0,11
Принято >90% препаратов	24 (100,0)	121 (100,0)	95 (98,9)	0,47

ческой практики [10]. Выбор схемы эрадикации в регионах с неизвестным уровнем резистентности или высокой резистентностью к кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу представляет определенные трудности. Резистентность к амоксициллину не превышает 2% и может не учитываться при выборе схемы [21].

Амоксициллин – бактерицидный антибиотик из группы пенициллина, который ингибирует транспептидазу, нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки, вызывая гибель бактерий. Доказано, что ключевым фактором успеха ВДДТ является создание и поддержание внутрижелудочного уровня кислотности (рН) выше 6 для оптимизации тканевой фармакокинетики и фармакодинамики амоксициллина. При сочетании с высокими дозами ИПП на фоне дозы амоксициллина 3 г происходит эрадикация микроорганизма не только на поверхности, в желудочных ямках, но и в слое слизи [22].

Обоснованием выбора эзомепразола в настоящем исследовании служит работа, в которой 346 пациентам с хеликобактерной инфекцией назначена схема эрадикации с эзомепразолом 40 мг 3 раза в день и амоксициллином 750 мг 4 раза в день в течение 14 дней (группа ЭА; n=173) либо рабепразолом 20 мг с амоксициллином 750 мг 4 раза в день в течение 14 дней (группа РА; n=173). Эффективность эрадикации между группами значимо различалась и составила 90,2% в группе ЭА и 80,9% в группе РА (p=0,014) [ИТТ] и 92,9 и 85,9% (p=0,039) [РР] соответственно. НЯ были сопоставимы в обеих группах [23].

Не менее впечатляющие результаты двухкомпонентной схемы продемонстрированы в португальском исследовании, в котором одна группа пациентов получала классическую квадротерапию в течение 10 дней, а вторая группа – ВДДТ в течение 14 дней. В обе схемы лечения в качестве ИПП выбран эзомепразол 40 мг 2 раза в день. Эффективность эрадикации была значительно выше у пациентов группы ВДДТ по сравнению с квадротерапией – 96,2 и 81,4% (p=0,022) [ИТТ], 95,9 и 81% (p=0,025) [РР] соответственно. Данные различия были еще более выражены при анализе эффективности терапии 2-й линии на уровне 100% (ВДДТ) против 62,5% (p=0,028). Побочные эффекты суще-

ственно не различались между группами ВДДТ и квадротерапии с висмутом – 2,0 и 7,0% (p=0,254) [ИТТ], 0 и 4,8% (p=0,210) [РР] соответственно [24].

Представляется перспективным применение ВДДТ в качестве терапии 2-й линии при неудачной попытке эрадикации. Так, в китайском исследовании назначали ВДДТ (эзомепразол 20 мг 4 раза в день и амоксициллин 750 мг 4 раза в день) в качестве терапии 2-й линии. Эффективность лечения составила по показателю ИТТ 93,6%, а по РР – 94,5%. НЯ зарегистрированы у 10 (9,2%) участников [25].

Результаты подтверждают систематический обзор и метаанализ, включающий 101 исследование с участием 21 745 пациентов. Таким образом, ВДДТ с ИПП и амоксициллином можно рассматривать как эффективную схему лечения *H. pylori* у первичных и повторных пациентов, что отражено в клинических рекомендациях ряда стран [26]. В России эффективность данной схемы не исследовали. Несмотря на зарубежные литературные данные, свидетельствующие об эффективности двойной терапии, проведенное нами пилотное исследование показало недостаточную эффективность ВДДТ (Эра-АмИПП), что не позволило в дальнейшем использовать эту схему. Возможно, в российской популяции с преобладанием быстрых и ультрабыстрых метаболитов ИПП потребуются другие антисекреторные препараты или еще большие дозы ИПП. К примеру, при нейроэндокринных опухолях желудка имеется опыт применения эзомепразола в дозах 240 мг/сут, что отражено в инструкции по применению.

Для повышения эффективности терапии при отсутствии объективной информации о резистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам в регионах Российской Федерации рекомендовано применять меры, повышающие результативность схемы эрадикации (добавлять соединения висмута, цитопротекторы, пробиотики и др.) [2]. С позиции доказанной эффективности проведенных исследований, накопленного российского и азиатского опыта применения особый интерес представляет добавление ребамипида к ЭТ, что позволяет увеличивать ее эффективность на 11,9% [27].

Ребамипид – оптически активное производное α -аминокислоты 2(1H)-хинолинона, являющееся цитопротекторным лекарственным препаратом, разработанным и внедренным в клиническую практику в Японии в 1990 г. [28]. Основным показанием к применению ребамипида является комплексная терапия эрозивно-язвенных, в том числе при хеликобактерной инфекции, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами поражений гастродуоденальной зоны [29].

Впервые свойства ребамипида улучшать показатели эрадикации описаны в 1998 г. в работе К. Nahm и соавт., где схема двойной терапии при добавлении ребамипида в течение 14 дней была эффективнее на 18% [30].

Отечественные исследования также подтверждают возможности оптимизации лечения при добавлении ребамипида к схемам эрадикации. В исследовании «Бастион» сравнивали эффективность классической тройной, четырехкомпонентной и оптимизированной ребамипидом схем ЭТ. Частота достижения эрадикации составила 75, 85 и 95% соответственно [31]. Применение ребамипида улучшало эффективность эрадикации как во время одновременно-го применения с антибиотиками (отношение шансов 1,16, 95% ДИ 0,32–4,24), так и при последующем продолжении лечения ребамипидом (отношение шансов 1,5, 95% ДИ 0,34–6,7) [32].

В настоящем исследовании добавление ребамипида увеличило уровень эрадикации *H. pylori* на 8,8% – с 87,5 до 96,3% (mITT; $p=0,21$).

Известно, что после неэффективной эрадикации резистентность к кларитромицину приближается к 80%, а резистентность к двум группам антибиотиков – к 63%, что снижает эффективность повторных курсов терапии [33]. При этом резистентность к амоксициллину остается крайне низкой даже после нескольких курсов эрадикации. В проведенном исследовании в группу Эра-РебАмИПП включены пациенты с неудачной попыткой эрадикации. Высокие дозы ИПП и амоксициллина, включение в схему ребамипида позволили достичь эффективности эрадикации 91,7% (95% ДИ 64,6–98,5). Безусловно, небольшой объем выборки повторных пациентов группы Эра-РебАмИПП и одноцентровой характер исследования не позволяют однозначно говорить о воспроизводимости результата. Требуется проведение отдельного, более масштабного исследования. Возможно, наше исследование может дать дополнительную информацию о том, как работают схемы у разных групп пациентов, и позволит использовать двойную терапию с ребамипидом в качестве терапии 2-й линии после включения в исследование большего числа таких пациентов.

Наряду с эффективностью важно отметить безопасность схем эрадикации, особенно с высокими дозами ИПП и амоксициллина, назначаемыми не по инструкции по применению. В работе показано, что количество НЯ в сравнимых группах статистически не отличалось ($p=0,07$).

Особое внимание в исследовании уделялось подробному инструктированию пациентов о необходимости четко соблюдать режим дозирования препаратов. Возможно, тесный контакт с врачом-исследователем и консультирование по всем вопросам, возникающим в рамках протокола, способствовали высокой приверженности лечению и также внесли вклад в эффективность всех схем эрадикации.

На основании проведенного исследования получен патент на изобретение №2834989 «Способ эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*». Набор пациентов в группу Эра-РебАмИПП продолжается для получения большего массива данных.

Заключение

Эффективность четырнадцатидневной двойной высокодозовой схемы ЭТ (Эра-АмИПП) не достигает 90%, что не соответствует современным критериям приемлемой терапии. Однако добавление к данной схеме цитопротекторного препарата ребамипида существенно повлияло на эффективность терапии и позволило добиться высокой эффективности эрадикации у 96,3% «наивных», не леченных ранее пациентов.

ЭТ по схеме Эра-РебАмИПП может быть рассмотрена в качестве 1-й линии терапии *H. pylori*, однако необходимо подчеркнуть юридические аспекты, возникающие при использовании препаратов off-label. В исследовании использовали амоксициллин и эзомепразол в дозировках, отличных от указанных в официальных инструкциях по применению препаратов для лечения *H. pylori*-инфекции. Предложенная схема не входит в клинические рекомендации по лечению хеликобактерной инфекции в нашей стране. Исследование проводится с одобрения этического комитета. Учитывая принятую правительством РФ стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности, поиск схем эрадикации с минимальным количеством антибиотиков представляется важной задачей. Для оценки эффективности данной схемы требуются более масштабные исследования в различных регионах нашей страны.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования.

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Н.В. Бакулина – концептуализация, методология, формальный анализ, хроматографическое исследование, курация данных, надзор, управление проектом, критический пересмотр текста, написание – рецензирование и редактирование, утверждение окончательного варианта; В.А. Пономаренко – концептуализация, исследование, методология, ресурсы, написание – первоначальный вариант, утверждение окончательного варианта; А.Ш. Керимова – курация данных, формальный анализ, написание – первоначальный вариант; Т.Х. Тиеу – курация данных, формальный анализ, визуализация, написание – первоначальный вариант; А.Ш. Шихмагомедова – курация данных, визуализация, написание – первоначальный вариант; А.М. Велиев – исследование, формальный анализ, написание – первоначальный вариант, ресурсы, визуализация; И.В. Савилова – формальный анализ, статистический анализ, визуализация, написание – первоначальный вариант, утверждение окончательного варианта.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE cri-

*Способ эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*. Патент на изобретение №2834989. Патентовладельцы: ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Изобретатели: Бакулина Наталья Валерьевна, Пономаренко Виктория Александровна, Савилова Инна Викторовна. Дата подачи заявки: 2 июля 2024 г. Дата выдачи патента: 19 февраля 2025 г.

teria. N.V. Bakulina – conceptualization, methodology, formal analysis, chromatographic analysis, data curation, supervision, project administration, critical editing of the text, writing – review & editing, approval of the final text; V.A. Ponomarenko – conceptualization, investigation, methodology, resources, writing – original draft preparation, approval of the final text; A.Sh. Kerimova – data curation, formal analysis, writing – original draft preparation; Tieu T.H. – data curation, formal analysis, visualization, writing – original draft preparation; A.Sh. Shihmagomedova – data curation, visualization, writing – original draft preparation; A.M. Veliev – investigation, formal analysis, writing – original draft preparation, resources, visualization; I.V. Savilova – formal analysis, statistical analysis, visualization, writing – review & editing, approval of the final text.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №10 от 11.10.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Mechnikov North-Western State Medical University (protocol No. 10 dated 11.10.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

ВДДТ – высокодозовая двойная терапия

ДИ – доверительный интервал

ИППП – ингибитор протонной помпы

НЯ – нежелательное явление

РЖ – рак желудка

Эра-АмИППП – эрадикация амоксициллином и ингибитором протонной помпы

Эра-РебАмИППП – эрадикация ребамипидом, амоксициллином и ингибитором протонной помпы

ЭТ – эрадикационная терапия

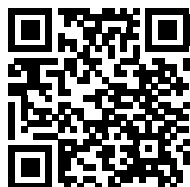
¹³С-УДТ – ¹³С-уреазный дыхательный тест

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GLOBOCAN 2022: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide and Russian Federation in 2022. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>. Accessed: 25.01.2025.
2. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
3. Шептулин А.А. Основные положения согласительного совещания «Маастрихт-VI» (2022) по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;32(5):70-4 [Sheptulin AA. The Main Statements of the Consensus “Maastricht-VI” (2022) on the Diagnostics and Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;32(5):70-4 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-5-70-74
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению H. pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;32(6):72-93 [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for H. pylori Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;32(6):72-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
5. Бордин Д.С., Мозговой С.И., Ливзан М.А., и др. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть I: дефиниции, Helicobacter pylori-ассоциированный и аутоиммунный гастрит. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(2):54-70 [Bordin DS, Mozgovoy SI, Livzan MA. Interdisciplinary Consensus RE.GA.IN.: What is New? Part I: Definitions, Helicobacter pylori-Associated and Autoimmune Gastritis. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(2):54-70 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-2-54-70
6. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407-41. DOI:10.1136/gutjnl-2023-331164
7. Ford AC, Yuan Y, Forman D, et al. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD005583. DOI:10.1002/14651858.CD005583.pub3
8. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Савилова И.В., и др. Динамика распространённости инфекции Helicobacter pylori с 2015 по 2023 годы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2023;15(3):41-51 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Savilova IV, et al. Dynamics of the prevalence of Helicobacter pylori infection from 2015 to 2023. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(3):41-51 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov623259
9. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter*. 2007;12(4):275-8. DOI:10.1111/j.1523-5378.2007.00518.x
10. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321372
11. Muñoz-Gómez P, Jordán-Castro JA, Abanades-Tercero M, et al. Macrolide use in the previous years is associated with failure to eradicate Helicobacter pylori with clarithromycin-containing regimens. *Helicobacter*. 2018;23(1). DOI:10.1111/hel.12452
12. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., и др. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2016;4:75-81 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavy YuA. The efficiency and safety of anti-Helicobacter pylori therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;18(4):75-81 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688475-81

13. Молостова А.С., Гладышев Н.С., Сварваль А.В., и др. Диагностика хеликобактериоза: проблемы и перспективы. *Медицинский алфавит*. 2020;(17):54-9 [Molostova AS, Gladyshev NS, Svarval AV, et al. Diagnosis of helicobacter pylori infection: problems and prospects. *Medical Alphabet*. 2020;(17):54-9 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2020-17-54-59
14. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б., и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач*. 2015;4:91-5 [Simanenkova VI, Zakharova NV, Zhebrun AB, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* according to bacteriological testing. *Lech vrach*. 2015;(4):91-5 (in Russian)].
15. Liang CM, Tai WC, Hsu PI, et al. Trend of changes in antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* from 2013 to 2019: a multicentre report from Taiwan. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820976990. DOI:10.1177/1756284820976990
16. Bujanda L, Nyssen OP, Vaira D, et al. Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in the Period 2013–2020: Results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9):1058. DOI:10.3390/antibiotics10091058
17. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16029-36. DOI:10.3748/wjg.v20.i43.16029
18. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., и др. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):34-40 [Bakulina NV, Maev IV, Savilova IV, et al. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):34-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000380
19. Du Y, Zhu H, Liu J, et al. Consensus on eradication of *Helicobacter pylori* and prevention and control of gastric cancer in China (2019, Shanghai). *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(4):624-2. DOI:10.1111/jgh.14947
20. Attumi TA, Graham DY. High-dose extended-release lansoprazole (dexlansoprazole) and amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Helicobacter*. 2014;19(4):319-22. DOI:10.1111/hel.12126
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(30):16-23 [Maev IV, Andreev DN, Bordin DS, et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in the Russian Federation. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(30):16-23 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22
22. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(1):5-12. DOI:10.1093/jac/39.1.5
23. Tai WC, Wu IT, Wang HM, et al. The multicenter real-world report of the efficacies of 14-day esomeprazole-based and rabeprazole-based high-dose dual therapy in first-line *Helicobacter pylori* eradication in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2024;57(4):601-10. DOI:10.1016/j.jmii.2024.02.009
24. Macedo Silva V, Lima Capela T, Freitas M, et al. A "new" option in *Helicobacter pylori* eradication: High-dose amoxicillin dual therapy outperforms bismuth quadruple therapy in a high dual resistance setting. *Helicobacter*. 2023;28(3):e12962. DOI:10.1111/hel.12962
25. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):895-905.e5. DOI:10.1016/j.cgh.2014.10.036
26. Li J, Shi H, Zhou F, et al. The Efficacy and Safety of Regimens for *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in China: A Systemic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(1):12-23. DOI:10.1097/MCG.0000000000001902
27. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):84-90 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789284-90
28. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl. 1):S3-S11. DOI:10.1007/s10620-005-2800-9
29. Бакулина Н.В., Пономаренко В.А., Бакулин И.Г. Ребамипид – тридцатилетний опыт применения. *Терапевтический архив*. 2025;96(12):1217-22 [Bakulina NV, Ponomarenko VA, Bakulin IG. Rebamipide: thirty years of experience. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;96(12):1217-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.12.203041
30. Hahm KB, Lee KJ, Kim YS, et al. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl.):192S-9S.
31. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Филь Т.С., Хубиева А.Х. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования БАСТИОН. *Фарматека*. 2017;65-71 [Simanenkova VI, Bakulina NV, Fil TS, Khubieva AKh. Evaluation of efficiency of *H. pylori* eradication in case of addition of cytoprotective preparation rebamipide to the treatment: results of the bastion trial. *Farmateka*. 2017;65-71 (in Russian)].
32. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890827-32
33. Xie J, Peng J, Liu D, et al. Treatment failure is a key factor in the development of *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter*. 2024;29(3):e13091. DOI:10.1111/hel.13091

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.03.2025



OMNIDOCTOR.RU