

Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С

Д.Н. АНДРЕЕВ, И.В. МАЕВ, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Д.Т. ДИЧЕВА, Е.В. ПАРЦВАНИЯ-ВИНОГРАДОВА

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

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности двух схем эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С (ХГС) в зависимости от стадии фиброза печени (ФП).

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое исследование в параллельных группах. В 1-ю группу вошли (НСV-) 50 пациентов с ассоциированной с *H. pylori* язвенной болезнью (ЯБ) желудка/двенадцатиперстной кишки (ДПК), во 2-ю (НСV+) — 50 пациентов с сочетанием ассоциированной с *H. pylori* ЯБ желудка/ДПК и ХГС. Каждая группа разделена на 2 подгруппы в зависимости от назначаемой схемы ЭТ: трехкомпонентная (ингибитор протонного насоса — ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день 10 дней) или последовательная (первые 5 дней: ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, последующие 5 дней: ИПН в стандартной дозе + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день). Фиброз печени (ФП) оценивали методом непрямой эластометрии. Эффективность ЭТ определяли при дыхательном тесте (через 4 нед) с проведением анализа в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat — ИТТ) и от полученного лечения (per-protocol — РР). Побочные явления регистрировались пациентом в специально разработанных дневниках.

Результаты. В 1-й группе эффективность ЭТ составила 74% (ИТТ) и 80,4% (РР), во 2-й группе — 76% (ИТТ) и 79,1% (РР). В обеих группах отмечалась тенденция к большей эффективности последовательной терапии по сравнению с классической трехкомпонентной на 11,9—12,4% (РР). Частота суммарно выявленных побочных эффектов составила 20% в 1-й группе и 28% во 2-й. При применении последовательной ЭТ частота побочных эффектов оказалась ниже, чем при классической. Эффективность ЭТ достоверно не зависела от стадии ФП. Только наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа и использование макролидов (за 12 мес до лечения) достоверно снижали эффективность ЭТ. Наличие ФП независимо от выраженности достоверно определяло риск развития побочных явлений на фоне ЭТ. К группе с максимальным риском развития побочных явлений относились пациенты с циррозом печени.

Заключение. Пациентам с сопутствующим ХГС в рамках терапии заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, целесообразно назначать последовательную схему ЭТ как более эффективную и безопасную. ФП увеличивает риск развития побочных явлений на фоне ЭТ.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, НСV, гепатит С, фиброз печени, цирроз печени, антихеликобактерная терапия, побочные явления.

The efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C

D.N. ANDREEV, I.V. MAEV, YU.A. KUCHERYAVYI, D.T. DICHEVA, E.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA

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

Aim. To evaluate the efficiency and safety of two eradication therapy (ET) regimens for *Helicobacter pylori* infection in patients with concomitant chronic hepatitis C (CHC) in relation to the stage of liver fibrosis (LF).

Subjects and methods. A prospective clinical trial was conducted in parallel groups. Group 1 included 50 HCV-negative patients with *H. pylori*-associated peptic ulcer of the stomach or duodenum; Group 2 consisted of 50 HCV-positive patients with *H. pylori*-associated peptic ulcer of the stomach or duodenum concurrent with CHC. Each group was divided in 2 subgroups according to the used triple ET (a proton pump inhibitor (PPI) in a standard dose + amoxicillin 1000 mg twice daily + clarithromycin 500 mg twice daily for 10 days) or sequential therapy (PPI in a standard dose + amoxicillin 1000 mg twice daily within the first 5 days and then PPI in a standard dose + clarithromycin 500 mg twice daily + metronidazole 500 mg twice daily for the next 5 days). LF was assessed using indirect elastometry. The efficiency of ET was evaluated by a breath test (after 4 weeks) and an analysis depending on intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) treatments. A patients recorded adverse events in specially developed diaries.

Results. The efficiency of ET was 74% (ITT) and 80.4% (PP) in Group 1 and 76 (ITT) and 79.1% (PP) in Group 2. Both groups displayed a tendency towards an 11.9—12.4% increase in the efficiency of the sequential therapy versus the classical triple (PP) one. The rate of totally found side effects was 20% in Group 1 and 28% in Group 2. During sequential therapy, the rate of side effects was lower than that during the classical one. The efficiency of ET did not significantly depend on the stage of LF. Only the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus and the use of macrolides (12 months before treatment) significantly lowered the efficiency of ET (OR 0,21; 95% CI 0,06—0,69, p=0,0102 and OR 0,27 95% CI 0,08—0,9, p=0,0342). LF regardless of its magnitude significantly determined the risk of adverse events during ET (OR 3,33 95% CI 1,19—9,31, p=0,0217). A group at the highest risk of adverse events included patients with liver cirrhosis (OR 4,87; 95% CI 1,01—23,5, p=0,0492).

Conclusion. It is appropriate to prescribe a sequential ET regimen as more effective and safe for patients with concomitant CHC during therapy for *H. pylori* infection-associated diseases. LF increases the risk of adverse events during ET.

Keywords: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, HCV, hepatitis C, liver fibrosis, liver cirrhosis, anti-*Helicobacter pylori* therapy, adverse events.

ДИ — доверительный интервал
 ДПК — двенадцатиперстная кишка
 ИПН — ингибитор протонного насоса
 ОШ — отношение шансов
 СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
 ФП — фиброз печени
 ХГС — хронический гепатит С
 ЦП — цирроз печени

ЭТ — эрадикационная терапия
 ЯБ — язвенная болезнь
 HCV — вирус гепатита С
 ИТТ — (intention-to-treat) — анализ эффективности в зависимости от назначенного лечения
 РР — (per-protocol) — анализ эффективности в зависимости от полученного лечения

Инфекция *Helicobacter pylori* и вирусный гепатит С — одни из наиболее распространенных патогенных инфекций современного человечества. В мире около 3,5 млрд человек инфицированы *H. pylori* [1]. Данная бактериальная инфекция рассматривается как важный этиопатогенетический фактор целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны, склонных к осложненному течению, включая язвенную болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), аденокарциному и MALT-лимфому желудка [2, 3]. Вирусом гепатита С (HCV) инфицированы более 200 млн человек в мире [4, 5]. Этот вирус является ведущей причиной хронической патологии печени, ассоциированной с формированием фиброза печени (ФП), цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы [6].

Согласно различным исследованиям, частота развития сочетанной инфекции *H. pylori* и HCV высока и достигает 73,1—88,6%, что определяет большую вероятность развития ассоциированных с *H. pylori* заболеваний в этой группе пациентов [7—9]. При этом аспекты влияния сопутствующей HCV-инфекции на эффективность и безопасность эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori* изучены мало. В литературе существует только одно исследование, проведенное в Японии, в котором оценивалось влияние сопутствующего хронического гепатита С (ХГС) на эффективность ЭТ инфекции *H. pylori* [8]. Авторы выявили более высокую эффективность лечения в когорте больных ХГС по сравнению с HCV-негативными лицами. При этом в данной работе отмечена корреляция эффективности ЭТ с выраженностью стадии ФП. Так, у пациентов с ФП F₀₋₁ (по METAVIR) эффективность составила 83,3%, при F₂₋₃ — 93,1% и при F₄ — 95%. Однако в этом исследовании использовался лишь один режим ЭТ — 7-дневная классическая трехкомпонентная схема, эффективность которой в настоящее время является субоптимальной в большинстве регионов мира [2, 3]. Более того, в работе японских коллег не оценивалась безопасность ЭТ в зависимости от выраженности ФП.

В связи с этим цель нашего исследования состояла в оценке эффективности и безопасности двух современных схем ЭТ инфекции *H. pylori* у пациентов с сопутствующим ХГС в зависимости от стадии ФП.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, чл.-корр. РАН, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ

Кучерявый Юрий Александрович — к.м.н., доцент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Личева Диана Тодаровна — к.м.н., доцент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Паривания-Виноградова Екатерина Владимировна — аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Материалы и методы

На клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России проведено проспективное клиническое исследование в параллельных группах. В 1-ю группу (HCV-) вошли 50 пациентов с ассоциированной с *H. pylori* ЯБ желудка/ДПК. Во 2 группу (HCV+) включили 50 пациентов с сочетанием ассоциированной с *H. pylori* ЯБ желудка или ДПК и ХГС. Каждая группа разделена на 2 подгруппы в зависимости от назначаемой схемы ЭТ: трехкомпонентная (ингибитор протонного насоса — ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день на протяжении 10 дней) или последовательная (первые 5 дней: ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, последующие 5 дней: ИПН в стандартной дозе + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день).

Диагноз ЯБ желудка или ДПК устанавливали на основании жалоб пациента на боли в эпигастриальной области и пилородуоденальной зоне, явлений диспепсии, анамнеза заболевания, данных объективного обследования больного с окончательной верификацией путем эзофагогастродуоденоскопии. В исследование также включали пациентов с ЯБ желудка или ДПК в стадии ремиссии, у которых на момент обследования идентифицирована инфекция *H. pylori*, а ЭТ ранее не проводилась. Верификацию ХГС осуществляли лабораторными методами (anti-HCV и HCV RNA). Оценку ФП проводили при помощи метода непрямой эластографии на аппарате Fibroscan («EchoSens», Франция) с использованием датчиков Probe M и Probe XL. Неинвазивную экспресс-диагностику инфекции *H. pylori* при скрининге и контроле эрадикации осуществляли с помощью дыхательной тест-системы ХЕЛИК с индикаторной трубкой («АМА», Россия). Контроль эрадикации микроорганизма проводили не ранее чем через 4 нед после проведенного лечения. Побочные явления назначенной ЭТ регистрировали в первичную документацию, после чего переносили в индивидуальные регистрационные карты. Регистрации подлежали наиболее специфичные для ЭТ побочные явления, определенные в опроснике, предложенном специалистами Европейской группы по изучению *H. pylori* и включающем изменение вкуса во рту, потерю аппетита, тошноту, диарею и кожные высыпания [10].

Протокол настоящего исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения Statistica 8.0 («StatSoft», США) и MedCalc 15.8 («MedCalc Software», Бельгия). Основные критерии оценки (эффективность лечения и развитие побочных эффектов) оценивали как качественные переменные. Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью непараметрических (критерий U Манна—Уитни, критерий T Вилкоксона) и параметрических (точный критерий Фишера) критериев. Различия расценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Результаты

Анализ эффективности ЭТ в обеих группах пациентов проводили в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat — ИТТ) и от полученного лечения (per-protocol — РР). Итоговую выборку РР составили 46 пациентов 1-й группы (НСV-) и 48 пациентов 2-й группы (НСV+). Исключены из выборки РР 4 пациента 1-й группы и 2 пациента из 2-й группы в связи с тем, что не явились на контрольное обследование.

При сравнении эффективности ЭТ независимо от назначенной схемы лечения в обеих группах результаты оказались фактически сопоставимыми (рис. 1, а). В 1-й группе (НСV-) эффективность ЭТ составила 74% (ИТТ), 80,4% (РР), а во 2-й группе (НСV+) — 76 и 79,1% соответственно.

При сравнительной оценке эффективности классической трехкомпонентной терапии и последовательной те-

рапии в обеих группах получены следующие результаты (см. рис. 1, б). Эффективность последовательной терапии оказалась выше классической в обеих группах примерно на 10%. Так, в 1-й группе (НСV-) эффективность последовательной схемы составила 80% (ИТТ) и 86,3% (РР), а трехкомпонентной терапии — 68 и 73,9% соответственно. При анализе результатов, полученных у пациентов 2-й группы (НСV+), отмечалась схожая закономерность: при применении последовательной схемы эффективность составила 80% (ИТТ) и 86,9% (РР), против 72% (ИТТ) и 75% (РР) при использовании классической трехкомпонентной терапии.

Проведенный анализ безопасности назначавшихся схем ЭТ свидетельствует об удовлетворительной переносимости проводившейся терапии. Частота суммарно выявленных побочных эффектов составила 20% в 1-й группе (НСV-) и 28% во 2-й группе (НСV+) ($p=0,48$). Все отмеченные у пациентов побочные явления не требовали отмены терапии и купировались самостоятельно после ее окончания.

Анализ частоты развития побочных явлений в зависимости от схемы ЭТ продемонстрировал, что последовательная терапия сопровождалась статистически незначимым более редким развитием побочных явлений (22%) по сравнению с классической трехкомпонентной (26%) в обеих группах ($p=0,81$).

При раздельном анализе частоты каждого из выявленных побочных явлений доминировали такие проявления, как потеря аппетита, тошнота, изменение вкуса и диарея. Все описанные побочные явления чаще регистрировались во 2-й группе (НСV+), за исключением кожной сыпи, которая оказалась наиболее редким побочным явлением и зарегистрирована суммарно лишь в 3 случаях (рис. 2, а).

При сравнении двух схем ЭТ по частоте развития побочных между собой отмечено, что последовательная терапия более безопасна. Действительно такие нежелательные явления, как изменение вкуса, тошнота, диарея и сыпь, при применении последовательной терапии регистрировались реже, чем на фоне трехкомпонентной терапии. Эта тенденция отмечалась в обеих группах (см. рис. 2, б).

В рамках оценки влияния ФП на эффективность ЭТ во 2-й группе (НСV+) мы решили комбинировать стадии ФП по принципу $F_0 + F_1, F_2 + F_3, F_4$ для сопоставления результатов с работой N. Fugusyo и соавт. [8]. Анализ результатов в этой группе пациентов показал фактически сопоставимую эффективность ЭТ. Так, эффективность ЭТ у пациентов с ФП F_{0-1} составила 80%, с F_{2-3} — 81% и с ФП F_4 — 83,3% больных, однако различия между подгруппами статистически незначимы (рис. 3, а).

В связи с тем что ФП $F_1 - F_3$ отмечался и у 12 пациентов 1-й группы (НСV-) мы также проанализировали общую выборку больных. При этом получены практически сопоставимые показатели эрадикации с минимальным трендом к увеличению с прогрессией стадии ФП: 79,6% (F_{0-1}), 82,1% (F_{2-3}), 83,3% (F_4) без статистически значимых различий между подгруппами (см. рис. 3, б).

Таким образом, эффективность ЭТ достоверно не зависит от стадии ФП. В нашем исследовании только наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа (СД-2) и использование макролидов (за 12 мес до лечения) статистически значимо снижали эффективность ЭТ (отноше-

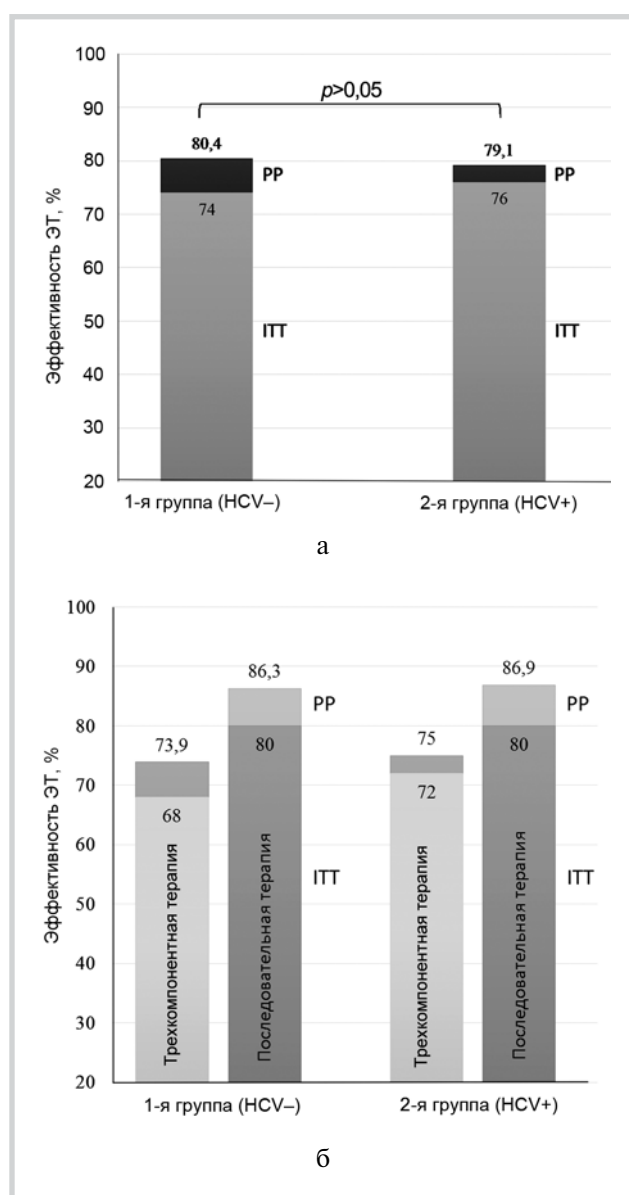


Рис. 1. Сравнительная оценка эффективности ЭТ (а) и двух разных схем ЭТ (б) у пациентов 1-й и 2-й групп.

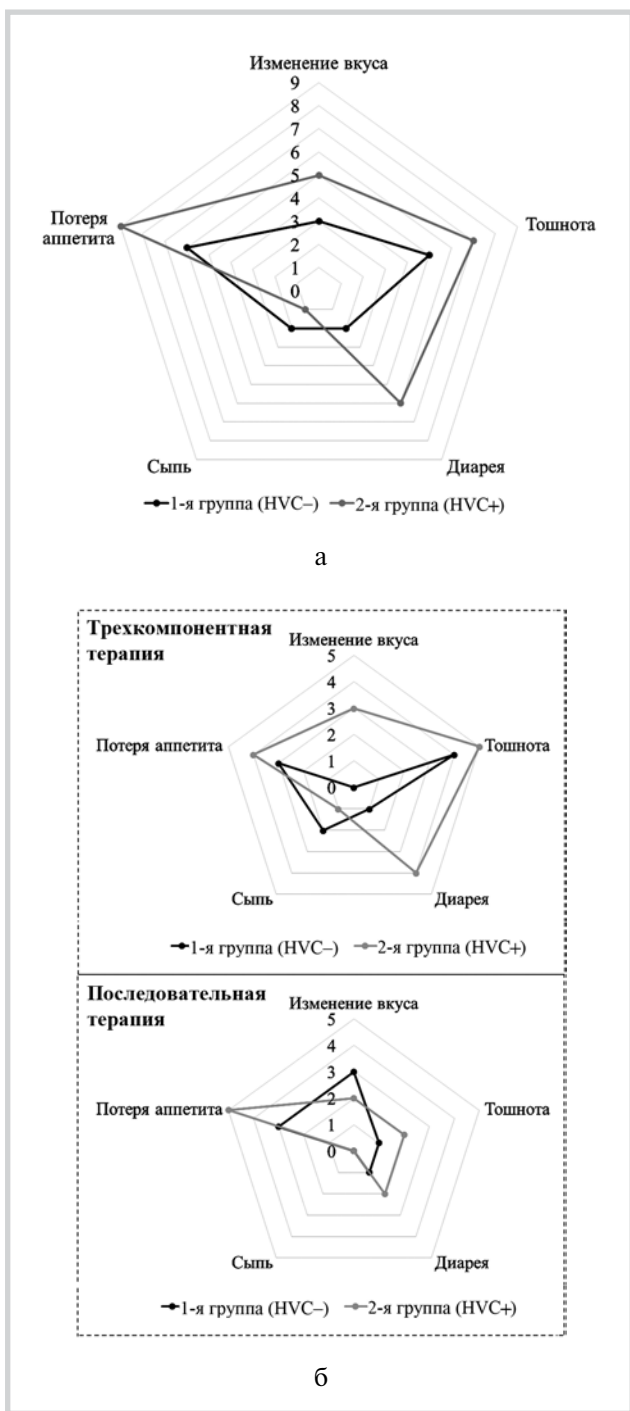


Рис. 2. Сравнительная оценка структуры побочных явлений у пациентов 1-й и 2-й групп.

а — общая; б — в зависимости от схемы ЭТ.

ние шансов — ОШ 0,21 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,06 до 0,69; $p=0,0102$ и ОШ 0,27 при 95% ДИ от 0,08 до 0,9; $p=0,0342$ соответственно).

При сопоставлении частоты побочных явлений у пациентов с различными стадиями ФП отмечалась тенденция к большей частоте развития нежелательных явлений у пациентов с выявленным ФП по сравнению с больными

без ФП. Так, при анализе общей выборки пациентов отмечено, что максимальная частота побочных явлений отмечалась в когорте больных с ЦП (рис. 4). При этом частота побочных явлений в зависимости от стадии ФП составила 13% (F_0), 35,3% (F_1), 23,1% (F_2), 29,4% (F_3), 57,1% (F_4). При статистическом анализе результатов отмечены статистически значимые различия по частоте нежелательных явлений при сравнении F_0 с F_4 ($p=0,018$), а также F_0 с F_1-F_4 ($p=0,02$).

Для иллюстрации указанных тенденций мы рассчитали ОШ развития побочных явлений при применении ЭТ в общей выборке пациентов, а также во 2-й группе (HCV+) (рис. 5). Так, наличие ФП независимо от его выраженности (F_1-F_4) статистически значимо определяет риск развития побочных явлений (ОШ 3,33 при 95% ДИ от 1,19 до 9,31; $p=0,0217$). Во 2-й группе (HCV+) наличие ФП (F_1-F_4) определяет риск развития побочных явлений (ОШ 3,13 при 95% ДИ от 0,34 до 28,1; $p=0,3072$). Максимальный риск побочных явлений выявлен у пациентов с ЦП (ОШ 4,87 при 95% ДИ от 1,01 до 23,5; $p=0,0492$) в общей выборке больных.

Обсуждение

В настоящей работе эффективность ЭТ инфекции *H. pylori* у пациентов с сопутствующим ХГС достоверно не отличалась от группы лиц без данной патологии печени (РР 79,1% против 80,4%; $p>0,05$). При этом эффективность последовательной терапии оказалась выше классической трехкомпонентной в обеих группах примерно на 10%. Полученные данные соответствуют результатам двух последних метаанализов L. Gatta и соавт. [11] и L. Feng и соавт. [12], демонстрирующих более высокую эффективность последовательной терапии (84,1—84,3%) по сравнению с 10-дневной классической трехкомпонентной (75,1—75,3%). Частота суммарно выявленных побочных явлений составила 20% в 1-й группе (HCV-) и 28% во 2-й группе (HCV+) ($p=0,48$). В целом частота побочных явлений, отмеченная в исследовании, соответствует результатам последнего метаанализа, демонстрирующего, что в среднем риск побочных явлений при применении ЭТ составляет 14—34% [13].

В нашей работе, как и в работе японских коллег [8], отмечен экспоненциальный тренд к повышению эффективности ЭТ с прогрессированием ФП, однако он был минимальным. Так, эффективность ЭТ в общей выборке пациентов составила 79,6% при F_{0-1} , 82,1% при F_{2-3} и 83,3% при F_4 . Достоверных различий между подгруппами не выявлено. Возможным объяснением данной ассоциации может служить изменение профиля фармакокинетики препаратов на фоне хронического заболевания печени [14, 15]. Однако для верификации такой гипотезы необходимо проведение комплексных фармакокинетических исследований. В процессе статистического анализа среди факторов, влияющих на эффективность ЭТ, нами выявлено, что только наличие сопутствующего СД-2 и использование макролидов (за 12 мес до лечения) достоверно негативно влияли на эффективность ЭТ. Эти данные согласуются с имеющимися в литературе [16—18] и позволяют сделать вывод, что в этих когортах пациентов необходимо оптимизировать эффективность ЭТ за счет известных способов (двойные дозы ИПН, добавление препарата

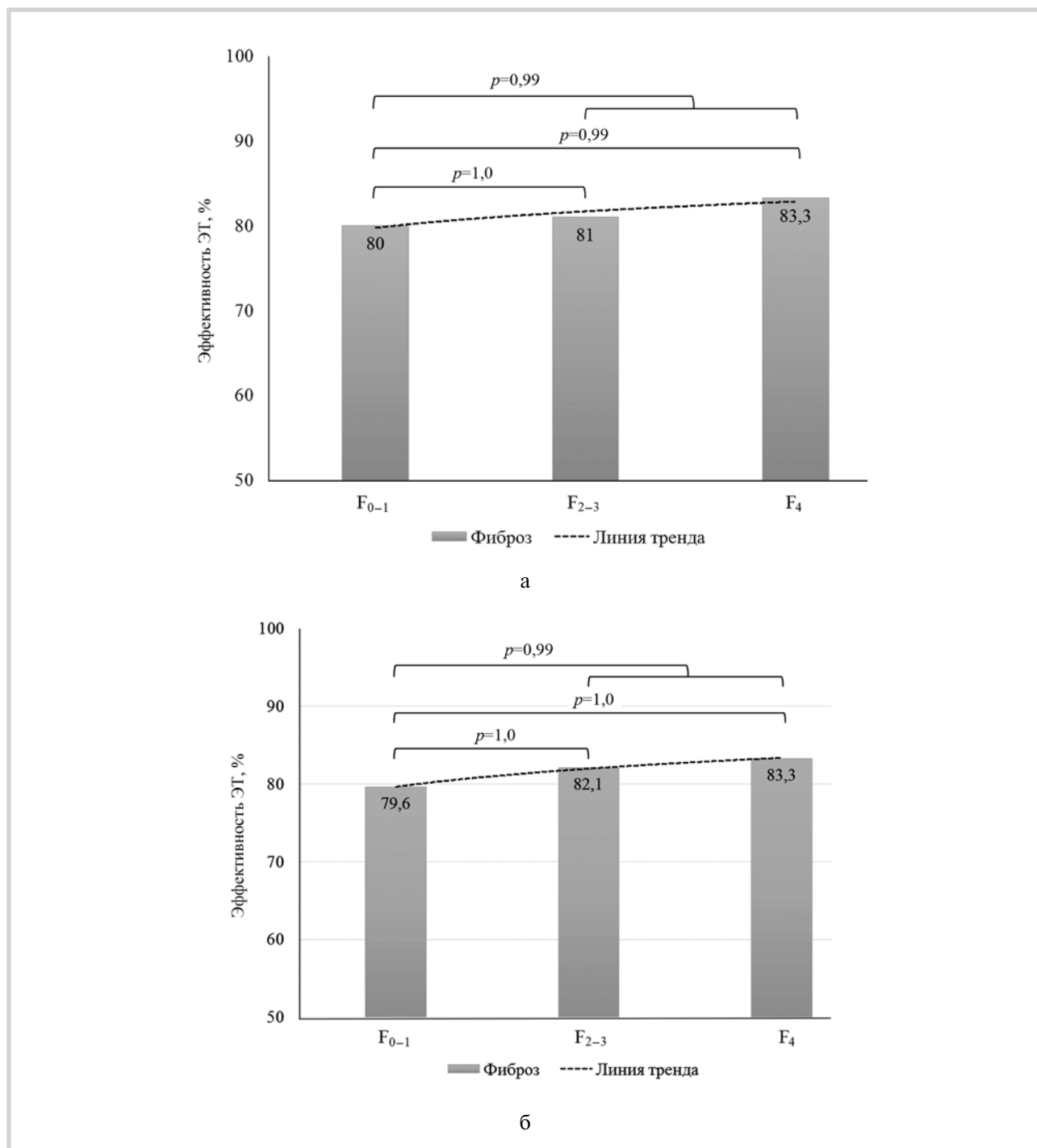


Рис. 3. Влияние выраженности ФП на эффективность ЭТ во 2-й группе (а) и обеих группах (б) при комбинированной оценке стадий ФП.

висмута в схему, использование адъювантной терапии с пробиотиками) [19, 20].

При оценке влияния ФП на безопасность ЭТ нами показано, что наличие ФП независимо от его выраженности (F₁—F₄) достоверно определяет риск развития побочных явлений. Максимальный риск побочных явлений выявлен у пациентов с ЦП. Действительно, согласно данным литературы пациенты с ЦП относятся к группе достоверно высокого риска развития побочных явлений ввиду

снижения метаболизма и клиренса лекарственных веществ, а также более высокой вероятности негативных лекарственных взаимодействий [21—24].

Заключение

Таким образом, пациентам с сопутствующим ХГС в рамках терапии заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, целесообразно назначать последователь-

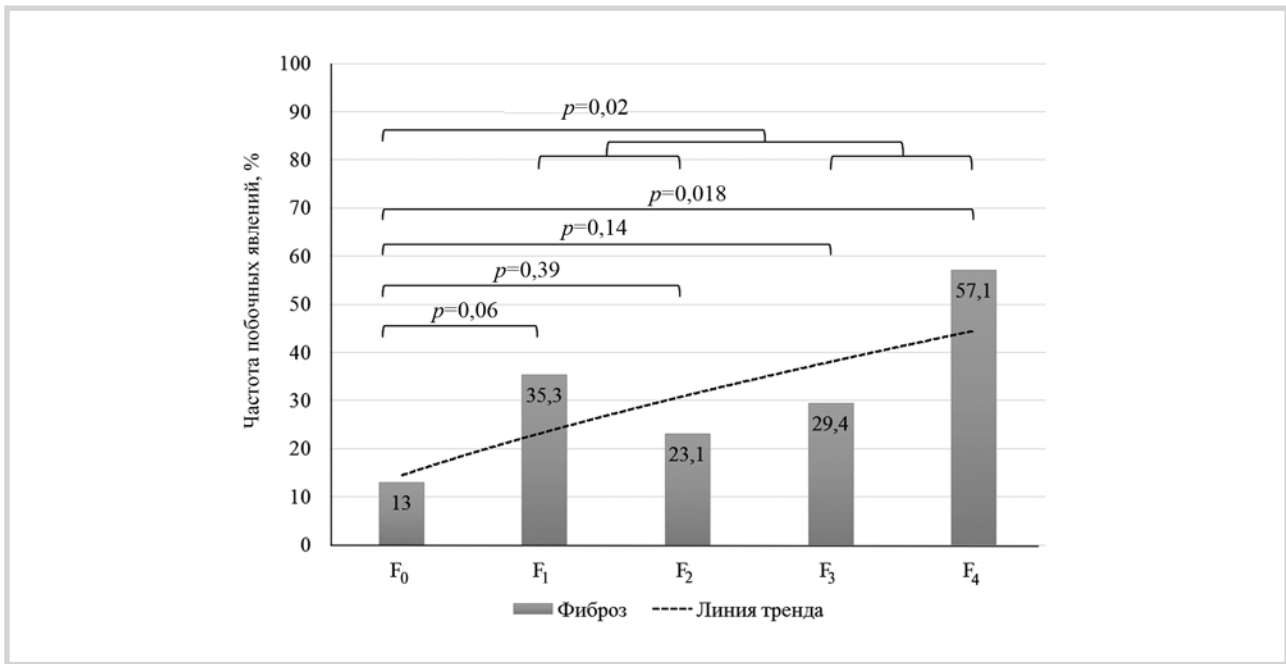


Рис. 4. Влияние выраженности ФП на безопасность ЭТ у пациентов 1-й и 2-й групп.

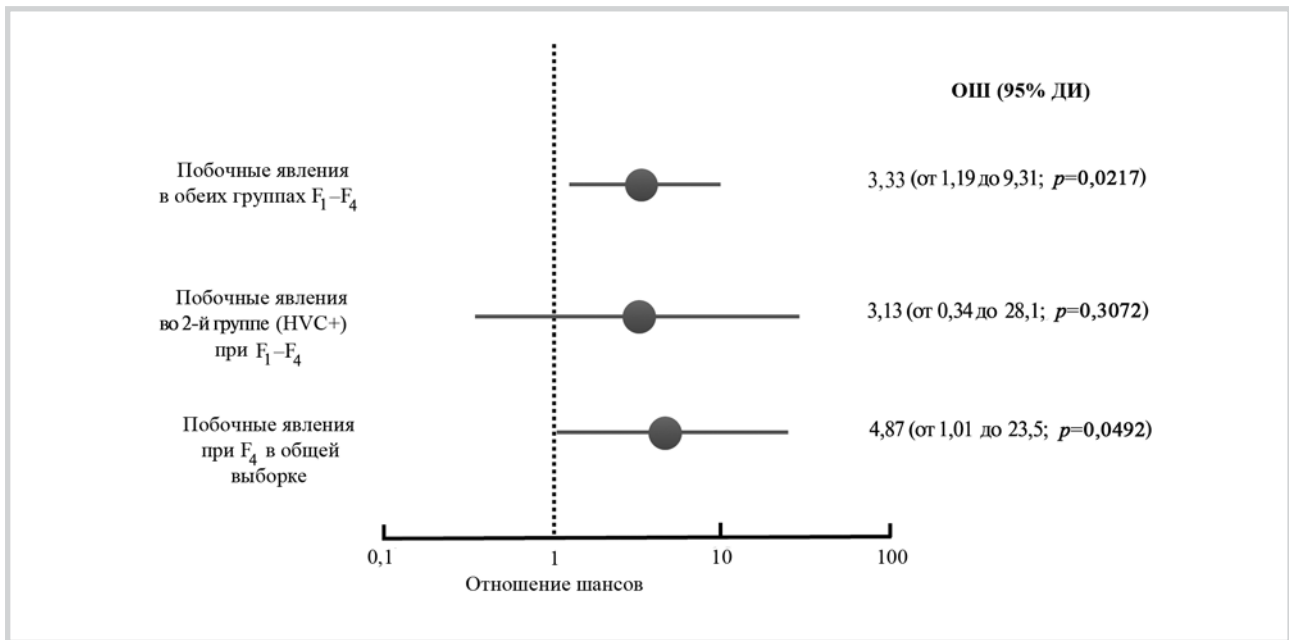


Рис. 5. ОШ развития побочных явлений в зависимости от стадии ФП.

ную схему ЭТ как более эффективную и безопасную. Для более точной идентификации влияния ФП на эффективность и безопасность ЭТ необходимо проведение даль-

нейших проспективных клинических исследований, а также фармакокинетических анализов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Болезни желудка*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Коровина Т.И. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*. 2013;8:4-12.
3. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(10):628-638. doi:10.1038/nrgastro.2014.99.

4. Morgan DR, Crowe SE. Helicobacter pylori infection. In.: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Ed. by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
5. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis*. 2014;46 Suppl 5:S158-164.
doi:10.1016/j.dld.2014.09.023.
6. Wedemeyer H. Hepatitis C. In.: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Ed. by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
7. El-Masry S, El-Shahat M, Badra G, Aboel-Nour MF, Lotfy M. Helicobacter pylori and Hepatitis C Virus Coinfection in Egyptian Patients. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(1):4-9.
doi:10.4103/0974-777X.59244.
8. Furusyo N, Walaa AH, Eiraku K, Toyoda K, Ogawa E, Ikezaki H, Ihara T, Hayashi T, Kainuma M, Murata M, Hayashi J. Treatment for Eradication of Helicobacter pylori Infection among Chronic Hepatitis C Patients. *Gut Liver*. 2011;5(4):447-453.
doi:10.5009/gnl.2011.5.4.447.
9. Ponzetto A, Pellicano R, Redaelli A, Rizzetto M, Roffi L. Helicobacter pylori infection in patients with Hepatitis C Virus positive chronic liver diseases. *New Microbiol*. 2003;26(4):321-328.
doi:10.1034/j.1600-0641.2000.033004648.x.
10. de Boer WA, Thys JC, Borody TJ, Graham DY, O'Morain C, Tytgat GN. Proposal for use of a standard side effect scoring system in studies exploring Helicobacter pylori treatment regimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(7):641-643.
11. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;347:f4587.
doi:10.1136/bmj.f4587.
12. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for Helicobacter pylori Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther*. 2015 Jan 7. [Epub ahead of print]
13. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang C, Li P, Ye QL, Guo B, Mao C, Ye DQ. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052.
doi:10.1136/bmj.h4052.
14. Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, Chaves-Gnecco D, Rabino-vitz M, Shaikh OS, Branch RA. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(3):235-245.
doi:10.1016/j.clpt.2006.05.006.
15. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(5):399-431.
doi:10.2165/00003088-199937050-00004.
16. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y, Study Group participants. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42.
doi:10.1136/gutjnl-2012-302254.
17. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyi YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*. 2014;30:134-140.
doi:10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61.
18. Sargyn M, Uygur-Bayramicli O, Sargyn H, Orbay E, Yavuzer D, Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1126-1128.
doi:10.3748/wjg.v9.i5.1126.
19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции Helicobacter pylori: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;3:94-99.
20. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2014;4:73-79.
21. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*. 2005;28(6):529-545.
doi:10.2165/00002018-200528060-00005.
22. Franz CC, Hildbrand C, Born C, Egger S, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(8):1565-1573.
doi:10.1007/s00228-013-1502-z.
23. Naranjo CA, Busto U, Mardones R. Adverse drug reactions in liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1978;13(6):429-434.
doi:10.1007/BF00566321.
24. Halilovic J, Heintz BH. Antibiotic dosing in cirrhosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(19):1621-1634.
doi:10.2146/ajhp140031.

Поступила 15.12.2015