



Г. Д. Фадеенко, Е. В. Колесникова  
ГУ «Национальный институт терапии  
имени Л. Т. Малої НАМН України», Харьков

## Новые данные о лечении инфекции *Helicobacter pylori*: анализ последних исследований

В обзоре обобщены результаты исследований, касающиеся терапии *Helicobacter pylori*. Согласно обновленным Европейским рекомендациям квадротерапия с использованием препаратов висмута и без них рекомендована в качестве терапии первой линии. Использование стандартной тройной терапии остается в настоящее время приемлемым и многообещающим. Приведены результаты изучения эффективности квадротерапии с использованием препаратов висмута в качестве терапии первой линии. Квадротерапию без препаратов висмута рекомендуют как сопутствующую терапию, а не как последовательный режим. Показано преимущества гибридной терапии (сочетание последовательной и сопутствующей терапии) по сравнению с последовательной терапией. Включение левофлоксацина в схемы второй и третьей линии эрадикационной терапии позволяет частично преодолеть антибиотикорезистентность. Назначение пробиотиков является эффективным с точки зрения снижения количества побочных эффектов, однако эти данные продолжают оставаться дискуссионными.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, гибридная терапия, сопутствующая терапия.

За прошедший год был опубликован целый ряд дискуссионных статей, посвященных оценке эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, включая обновленный European Consensus Guidelines on *H. pylori*-therapy (Маастрихт IV) [40]. Учитывая неоднозначность имеющихся результатов, мы попытались систематизировать полученные на сегодняшний день научные факты, которые касаются прежде всего оценки эффективности стандартной тройной терапии, а также изучения новых схем терапии первой линии, а именно оптимизированной тройной терапии и квадротерапии без использования препаратов висмута. В центре нашего внимания были вопросы антибиотикорезистентности, а также возможные пути ее преодоления, в частности с использованием фторхинолонов. Детально рассмотрены вопросы кислотосупрессии, проведения адьювантной терапии, а также использования пробиотиков. В настоящее время борьба с инфекцией *H. pylori* признана глобальной проблемой, решение которой позволит предупредить развитие ряда осложнений, связанных с

этой инфекцией, начиная от диспепсии, язвенной болезни и заканчивая раком желудка. В 2012 г. опубликованы интересные данные относительно роли эрадикации *H. pylori* в предотвращении рецидивов кровотечений у больных с пептическими язвами. Показано, что эрадикация *H. pylori* предупреждает развитие рецидивов кровотечений у данной категории больных и не требует проведения антисекреторной терапии в дальнейшем [19].

### Тройная терапия

Стандартная тройная терапии в составе ингибитора протонной помпы (ИПП), амоксициллина и кларитромицина остается наиболее часто назначаемой схемой эрадикации *H. pylori*. По результатам двух исследований, проведенных в последнее десятилетие, использование тройной терапии было успешным относительно эрадикации *H. pylori* в 85–90 % случаев у жителей Кореи [27] и Сингапура [2]. Результаты исследования, проведенного в Таиланде, демонстрируют 100 % эффективность 14-дневной терапии с использованием высоких доз ИПП и кларитромицина длительного действия. В публикациях авторов из

Испании, Индии, Мексики, Греции и Японии [18, 23, 26] приведены данные о неудовлетворительной эрадикации — от 49 до 78 % случаев.

Изучению продолжительности тройной терапии посвящено исследование, проведенное в Кении, согласно результатам которого не выявлено существенной разницы между 7- и 14-дневным курсом тройной терапии на основе кларитромицина [32].

Неожиданные результаты получены израильскими учеными, показавшими, что добавление гиполипидемических средств, а именно симвастина, приводило к повышению эффективности эрадикационной терапии. У пациентов, получавших тройную терапию с кларитромицином и симвастином, частота эрадикации составила 86 %, в группе плацебо — 69 % [39].

Увеличение резистентности к кларитромицину обосновывает целесообразность поиска эффективности тройной терапии в составе ИПП, амоксициллина и метронидазола. Использование у 136 пациентов в течение 10 дней тройной терапии (в качестве ИПП назначали эзомепразол в высоких дозах) было эффективно в 82,4 % случаев. Результаты японского исследования показали, что эффективность тройной терапии с использованием метронидазола как первой линии 7-дневной тройной терапии составляет 96,4 %, тогда как терапии с применением кларитромицина — 74,5 %. Подтверждением эффективности метронидазола как компонента терапии второй линии является более чем 90 % эрадикация после 7-дневной терапии [40]. К сожалению, подобные результаты не были воспроизведены на африканской когорте [29], в которой резистентность к метронидазолу составляла 60 %. Исследование итальянских ученых [13] продемонстрировало 86 % эрадикацию на фоне 10-дневного применения ИПП, макролида — миокамина и тинидазола, против стандартной тройной терапии — 57 %.

### **Квадротерапия без использования препаратов висмута**

Активно обсуждаемой остается последовательная терапия, изучению которой посвящен ряд исследований. Применение данной схемы терапии в целом показывает превосходство над тройной терапией, хотя и с разными результатами эффективности. Данная схема терапии предусматривает назначение в течение 5 дней ИПП + амоксициллин, в течение последующих 5 дней — ИПП с двумя другими антибиотиками, как правило, кларитромицином и метронидазолом. На Тайване, где резистентность к кларитромицину

составляет 9 %, проведено рандомизированное многоцентровое исследование сравнительной эффективности 14- и 10-дневной последовательной терапии и 14-дневной тройной терапии (с использованием кларитромицина). По данным исследователей, частота эрадикации составила 90,7, 87,0 и 82,3 % соответственно [37]. У представителей белой [41] и темной рас [20] эффективность эрадикации составляет 92,5 и 84,5 % соответственно. Результаты исследований, проведенных в Иране, Индии, Корее и Китае [4, 7, 26], свидетельствуют об эффективности данной схемы терапии в 76,7, 76,0, 75,9 и 82 %, 78,3 %, соответственно. Два систематических обзора по ступенчатой терапии подтвердили преимущества последовательного режима по сравнению со стандартной тройной терапией [50].

Квадротерапия без препаратов висмута, так называемая сопутствующая терапия, была предложена в качестве альтернативы последовательной терапии, которая является более понятной для пациента, что облегчает соблюдение рекомендаций. Она включает использование одновременно всех трех антибиотиков и ИПП в течение 10—14 дней. В испанском исследовании показано, что эта схема эффективна у больных с кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori*, а частота эрадикации составляет почти 90 %. Исследование, проведенное С. Kongchayanun (2012) у жителей Таиланда, также демонстрирует высокую эффективность 10-дневного курса квадротерапии (96 %) [28].

В течение 2013 г. в Греции, Корее и Японии проведены исследования сравнительной эффективности тройной и квадротерапии [18, 27]. Все они показали преимущество «сопутствующей» терапии (90,5 против 73,8 %, 91,4 против 86,1 % и 94,9 против 68,3 % соответственно). Два сравнительных исследования эффективности последовательной и сопутствующей терапии без использования препаратов висмута продемонстрировали преимущество квадротерапии с частотой успешной эрадикации (75,6 и 80,8 %, 80,0 и 88,1 % соответственно) [25, 35]. Обновленный обзор, посвященный эффективности квадротерапии (2070 пациентов, 19 исследований), продемонстрировал среднюю частоту эрадикаций до 88 %, что явно превосходит результаты тройной терапии и подтверждает профиль ее безопасности [20].

Терапевтическая инновация, так называемая гибридная терапия, представляет собой сочетание последовательной и «сопутствующей» терапии. Она состоит из двойной терапии ИПП (стандартная доза два раза в сутки) и амоксициллина (1 г два раза в сутки) в течение 7 дней,

далее одновременная квадротерапия с ИПП (стандартная доза два раза в сутки), амоксициллином (1 г два раза в сутки), кларитромицином (500 мг два раза в сутки) и метронидазолом (500 мг два раза в сутки) в течение 7 дней. Изучение гибридной терапии Н. Sardarian и соавт. (2013) подтвердило ее эффективность по сравнению с последовательной терапией (89,5 против 76,7 %) [46]. В исследовании, проведенном группой лауреатов Нобелевской премии в Австралии, показано, что эффективность новой схемы терапии (ИПП, амоксициллина, рифабутин и цiproфлоксацина) составляет 95,2 %, а в случае развития аллергии к пенициллину и замены амоксициллина на висмут — 94,2 % [48].

### Терапия с использованием препаратов висмута

В этом году были проведены исследования, посвященные изучению эффективности терапии на основе препаратов висмута. Что касается терапии первой линии, то пилотное исследование показало, что при использовании 14-дневной классической квадротерапии с препаратами висмута у испаноязычных пациентов в США частота эрадикации составляет 97,1 %. Этот показатель значительно снижался в случаях сокращения длительности терапии до 10 дней или меньше. В исследовании, проведенном в Турции, частота эрадикации составляла 81 % на фоне 14-дневной последовательной терапии с препаратами висмута. В качестве альтернативы препаратам висмута был предложен противоязвенный препарат — экабет натрия (Ecbet sodium). Исследование, проведенное в районе Китая с высоким уровнем антибиотикорезистентности, продемонстрировало сопоставимую частоту эрадикации для экабета натрия и терапии с использованием висмута — 68,4 и 68,0 % соответственно [33]. По данным корейских исследователей, использование терапии второй линии в течение 7 дней эффективно в 83,5 % случаев, при 14-дневном курсе терапии на основе препаратов висмута — в 87,7 %. С. Н. Куо и соавт. (2013) сообщили о результатах эрадикации *H. pylori* на Тайване с использованием терапии на основе препаратов висмута и левофлоксацина (78,9 %), а также метронидазола (79,7 %) [30]. По данным Н. Fakheri (2012), включение фуразолидона в схемы терапии второй линии на основе висмута обеспечивало эрадикацию в 80,6 % случаев [15].

### Исследования использования фторхинолонов

Левофлоксацин может быть эффективным средством для эрадикации *H. pylori* по ряду пара-

метров как в составе терапии первой или второй линии, так и в составе тройной, последовательной или сопутствующей терапии. При проведении тройной терапии первой линии в течение 7 дней частота эрадикации составляла 85,5 и 78,1 % в Китае и Индии соответственно [42], в то время как увеличение длительности приема до 10 дней приводило к увеличению частоты эрадикации до 82,8 % в Испании [9]. При этом в двух исследованиях не выявлено существенных различий между тройной стандартной терапией и тройной терапией на основе левофлоксацина [9]. Использование левофлоксацина как основы 10-дневной последовательной терапии позволило достичь эрадикации в 82,8 % случаев [16]. В исследовании, проведенном в Италии, показано, что 5-дневный режим сопутствующей терапии был также эффективен, как и 10-дневная последовательная терапия с частотой эрадикации 92,2 против 93,3 %, при этом короткий сопутствующий режим был значительно дешевле [23]. В исследовании левофлоксацина как компонента тройной терапии J. P. Gisbert и соавт. (2013) установили достаточный уровень эрадикации (73,8 %), который оставался стабильным в течение 5 лет [22]. Похожие результаты были получены тайванскими учеными: 78,1 % эрадикаций получено на фоне тройной терапии с использованием левофлоксацина в течение недели по сравнению с 75 % эрадикаций на фоне использования тетрациклина [5].

Исследования, проведенные в Китае, показали, что более высокая частота эрадикаций (86,3 %) может быть получена в результате увеличения длительности тройной терапии на основе левофлоксацина до 14 дней. Тем не менее у 32 % пациентов, включенных в исследование, имела место резистентность к левофлоксацину, а эффективность эрадикации была значительно выше у больных, чувствительных к левофлоксацину, при этом частота эрадикаций составляла 33 против 92 % [6]. Метаанализ показал, что тройная терапия на основе левофлоксацина является более эффективной по сравнению с квадротерапией второй линии, а частота эрадикаций достигает 76,5 против 67,4 % [11].

В качестве эрадикационной терапии первой линии изучают и другие фторхинолоны. Итальянское исследование показало, что добавление висмута к 10-дневной тройной терапии на основе моксифлоксацина значительно увеличило эффективность эрадикации (92 против 77 %) [8]. Результаты китайских ученых демонстрируют, что добавление фуразолидона к тройной терапии с использованием левофлоксацина способ-

ствуует повышению частоты эрадикации (86 против 67 %) [39]. Получены первые доказательства эффективности нового фторхинолона — гемифлоксацина, который имеет более высокую антимикробную активность по сравнению с левофлоксацином *in vitro*, и потенциальные возможности преодоления резистентности к фторхинолонам [3].

### Терапия второй линии

Назначение фторхинолонов, препаратов висмута и квадротерапии — варианты терапии второй линии. При назначении терапии второй линии необходимо руководствоваться такими принципами: не рекомендуется повторять терапию первой линии; при выборе препаратов для лечения *H. pylori* необходимо применять как минимум один из ранее не использовавшихся антибиотиков. Выбор медикаментозной терапии второй линии зависит от того, какие из препаратов были использованы в составе терапии первой линии. Согласно действующим в настоящее время рекомендациям Маастрихт IV, если тройная терапия в составе ИПП, амоксициллина и кларитромицина неэффективна, то предпочтительно использование квадротерапии с назначением препаратов висмута или тройной терапии на основе левофлоксацина [40].

### Вспомогательная терапия

Согласно Европейским рекомендациям, третья линия терапии основывается на чувствительности к антибиотикам, установленной по результатам изучения образцов тканей, полученных при биопсии [40]. В связи с этим интересными являются данные трех исследований, проведенных в Китае [34], Тайване [36] и Италии [17]. В исследовании X. Liang (2013) квадротерапия на основе висмута с использованием амоксициллина, тетрациклина, фуразолидона или метронидазола позволила достичь эрадикации более чем у 90 % пациентов с одним или несколькими неэффективными курсами антихеликобактерной терапии и даже с резистентностью к метронидазолу [34]. По результатам исследования J. M. Liou (2013), индивидуальные режимы эрадикационной терапии, разработанные с учетом определения чувствительности *H. pylori* по данным полимеразной цепочечной реакции генотипирования, позволили добиться эрадикации у 78,9, 92,2 и 71,4 % пациентов, получавших соответственно последовательную терапию на основе кларитромицина, левофлоксацина и тетрациклина [36]. По данным итальянских исследователей, выбор препарата, основанный на определении чувстви-

тельности к антибиотикам, позволил достичь эрадикации при использовании тройной терапии на основе левофлоксацина в 90,0 % случаев, а на основе рифабутина — в 88,6 %. С другой стороны, результаты одного из последних исследований позволяют предположить, что 99,5 % эрадикаций можно достичь путем эмпирического назначения третьей линии терапии [17].

Использование левофлоксацина и рифаксимина в составе тройной терапии третьей линии обеспечивало эрадикацию в 65 % случаев, а применение квадротерапии с препаратами висмута в Китае было не эффективно. Исследование, проведенное в Корее, показало преимущество использования для эрадикации рифабутина в составе тройной терапии по сравнению с левофлоксацином (71,4 против 57,1 %). В Италии успешная эрадикация была достигнута у 67,2 % пациентов на фоне использования третьей линии терапии с левофлоксацином и у 65 % — на фоне использования терапии цiproфлоксацином в комбинации с ИПП и метронидазолом [13]. В двух исследованиях, проведенных в Японии, получены обнадеживающие результаты относительно использования препарата нового поколения фторхинолонов — ситафлоксацина в качестве компонента терапии третьей линии. В пилотном исследовании тройная терапия, включающая ситафлоксацин, обеспечила эрадикацию в 75 % случаев [24]. Результаты другого многоцентрового исследования свидетельствуют о том, что использование ситафлоксацина в составе тройной терапии было более эффективно, чем применение левофлоксацина, при этом частота эрадикаций составила 70 против 43,1 % соответственно. Исследователи из Японии предположили, что 14-дневный курс двойной терапии с использованием высоких доз ИПП и амоксициллина будет более эффективным вариантом (63 % случаев эрадикации), особенно для пациентов с низкой обсемененностью *H. pylori* по данным уреазного дыхательного теста. Изучение влияния рифабутина как препарата четвертой линии терапии *H. pylori* показало невысокую частоту эрадикации (50 %) по результатам двух независимых исследований [10, 21].

### Антибиотикорезистентность

В 2013 г. в разных странах были проведены исследования по изучению резистентности *H. pylori*. Результаты многоцентрового европейского исследования свидетельствуют об уровне резистентности к кларитромицину 17,5 %, к левофлоксацину — 14,1 %, к метронидазолу — 34,9 %. Установлена взаимосвязь между амбула-



торным использованием антибиотиков и развитием резистентности к ним [43]. Резистентность к амоксициллину, тетрациклину и рифабутину приближалась к нулю. Показатели резистентности в азиатских странах гораздо выше, о чем свидетельствуют исследования, проведенные в Китае и Корее. В Китае резистентность к кларитромицину, метронидазолу, левофлоксацину, амоксициллину, гентамицину и фуразолидону составила 21,5; 95,4; 20,6; 0,1; 0,1 и 0,1 % соответственно. Более 25 % пациентов обладали резистентностью к нескольким антибиотикам. В Корее резистентность к амоксициллину составила 14,9 %, к кларитромицину — 23,7 %, к левофлоксацину — 28,1 % [32]. В Сенегале не документировалась резистентность к тетрациклину и амоксициллину, регистрировались очень низкие показатели резистентности к кларитромицину (1 %) и значительная устойчивость к метронидазолу (85 %).

### Антисекреторная терапия

Экспериментальное исследование антагониста  $H_2$ -рецепторов латифудина (Latifudine) показало, что он может обеспечить аналогичные показатели эрадикации по сравнению с использованием ИПП со значительно меньшими затратами [29]. Несмотря на то, что двукратный прием ИПП является стандартом в лечении инфекции *H. pylori*, исследование, проведенное F. C. Куо и соавт. (2012), показало большую эффективность тройной эрадикационной терапии с однократным приемом эзомепразола по сравнению с использованием пантопразола [31]. Результаты метаанализа продемонстрировали более высокую частоту эрадикаций для эзомепразола (82,3 %) и рабепразола (80,5 %), по сравнению с ИПП первого поколения (76,2—77,6 %) [49].

### Пробиотики

Использование пробиотиков в качестве адъювантной терапии в эрадикации *H. pylori* представляет значительный интерес. В большинстве исследований в качестве пробиотика использовали виды рода *Lactobacillus*, который в настоящее время считают наиболее перспективным. Показано значительное увеличение эрадикации на фоне приема наряду со стандартной тройной терапией два раза в день *L. acidophilus* (81,6 против 61,5 %) [14]. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием иранских детей продемонстрировало положительный эффект добавления смеси пробиотиков (в основном *Lactobacillus sp.*) к ИПП, амоксициллину и фуразолидону на частоту эрадикации *H. pylori* (90 против 69 %) [1]. При ис-

пользовании в составе второй линии эрадикационной терапии левофлоксацина в сочетании с *L. reuteri* повышается частота эрадикаций и снижается количество побочных эффектов. Тем не менее два исследования стандартной тройной терапии и терапии с использованием препаратов висмута, проведенные в Иране [42, 44], а также три итальянских исследования [16, 42] применения тройной и последовательной терапии не показали преимуществ эрадикационной терапии на фоне приема пробиотиков, несмотря на снижение риска развития антибиотикассоциированных побочных явлений (диареи и тошноты). Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование также не продемонстрировало повышения эффективности эрадикации, уменьшения количества побочных эффектов после добавления пробиотика к тройной терапии в составе лансопразола, тетрациклина и фуразолидона [45]. Фактом, доказывающим эффективность монотерапии пробиотиками, является снижение уровня воспаления и эффективное подавление собственно *H. pylori* *L. johnsonii* МН 68 и *L. salivarius subsp. salidnius* AP-32 [49].

### Рецидив инфекции

Согласно данным многоцентрового исследования, проведенного в Латинской Америке, риск рецидива хеликобактерной инфекции составляет 11,5 %. Развитие рецидива в значительной степени связывают с особенностями местоположения, несоблюдением режима терапии первой линии и наличием детей в семье. Эти факторы обуславливают более высокую частоту рецидивов, чем ранее документировалось.

### Выводы

В течение последнего года опубликовано много исследований, касающихся эрадикации *H. pylori* и зачастую содержащих противоречивые результаты. В настоящее время приоритетным остается использование стандартной тройной терапии, несмотря на продолжающиеся поиски более эффективных вариантов лечения. Относительно квадротерапии без использования препаратов висмута прослеживается тенденция к преимущественному применению сопутствующей терапии по сравнению с последовательным режимом эрадикационной терапии, несмотря на то, что это ассоциировано с большими финансовыми затратами и, вероятно, более высокой частотой развития побочных эффектов. Большие надежды возлагают на исследования, которые позволят разработать конкретные показания к проведению гибридной терапии, то есть сочетанию

последовательной и сопутствующей терапии. Использование препаратов висмута как компонента терапии второй линии остается оправданным. Показана высокая эффективность включения левофлоксацина в комбинации с антибиотиками в эрадикационную терапию первой, второй и третьей линии. Нерешенной проблемой остается резистентность к фторхинолонам, которая может быть частично решена при использовании нового поколения фторхинолонов, а именно ситафлоксацина, моксифлоксацина или гемифлоксацина. Опубликованы перспективные работы, посвященные эрадикационной терапии с использованием индивидуализированных схем, основанных на исследовании чувствительности к антибиотикам. Применение пробиотиков, особенно исполь-

зование *Lactobacillus sp.*, позволяет снизить количество побочных эффектов, связанных с проведением антибиотикотерапии. Однако в настоящее время отсутствуют четкие данные, свидетельствующие о том, что использование пробиотиков способствует повышению эффективности эрадикационной терапии. Рецидив инфекции *H. pylori* встречается чаще, чем считалось ранее, что обусловлено несоблюдением требований к тестированию, направленному на контроль эрадикации, и вызывает озабоченность мировой научной общности.

Новые подходы открывают новые возможности для решения проблемы специфической профилактики заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*.

## Список литературы

- Ahmad K. et al. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial // *Iran J. Pediatr.* — 2013. — Vol. 23. — P. 79–84.
- Ang T.L. et al. Is there still a role for empiric first-line triple therapy using proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin for *Helicobacter pylori* infection in Singapore? Results of a time trend analysis // *J. Dig. Dis.* — 2013. — Vol. 14. — P. 100–104.
- Chang W.L. et al. Gemifloxacin can partially overcome quinolone resistance of *H. pylori* with *gyrA* mutation in Taiwan // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17. — P. 210–215.
- Choi H.S. et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for *Helicobacter pylori* infection // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18. — P. 2377–2382.
- Chuah S.K. et al. Randomized comparison of two non-bismuth-containing second-line rescue therapies for *Helicobacter pylori* // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17. — P. 216–223.
- Chuah S.K. et al. The efficacy of second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy using an extended 14-day levofloxacin/amoxicillin/proton-pump inhibitor treatment: a pilot study // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17. — P. 374–381.
- Chung J.W. et al. Ten-day sequential versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective, open-label, randomized trial // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 1675–1680.
- Ciccaglione A.F. et al. Quadruple therapy with moxifloxacin and bismuth for first-line treatment of *Helicobacter pylori* // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18. — P. 4386–4390.
- Cuadrado-Laviñ A. et al. Levofloxacin versus clarithromycin in a 10 day triple therapy regimen for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a single-blind randomized clinical trial // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2012. — Vol. 67. — P. 2254–2259.
- D'Elios M. M. et al. *Helicobacter pylori*: usefulness of an empirical fourth-line rifabutin-based regimen // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 6. — P. 437–439.
- Di Caro S. et al. Levodioxacin/amoxicillin-based schemes vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18. — P. 5669–5678.
- Dore M.P. et al. Miocamycin-Containing triple therapy for *H. pylori* infection // *Helicobacter.* — 2013. — Vol. 18 (4). — P. 285–289.
- Dore M.P. et al. Efficacy of a «Rescue» ciprofloxacin-based regimen for eradication of *Helicobacter pylori* infection after treatment failures // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012. — V484591.
- Du Y.Q. et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18. — P. 6302–6307.
- Fakheri H. et al. A modified bismuth-containing quadruple therapy including a short course of furazolidone for *Helicobacter pylori* eradication after sequential therapy failure // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17. — P. 264–268.
- Federico A. et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 143. — P. 55–61.
- Fiorini G. et al. Culture-based selection therapy for patients who did not respond to previous treatment for *Helicobacter pylori* infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11 (5). — P. 507–510.
- Georgopoulos S. et al. Nonbismuth quadruple «concomitant» therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 14 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 47. — P. 228–232.
- Gisbert J.P. et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1197–1204.
- Gisbert J.P., Calvel X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori* // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 5. — P. 23–34.
- Gisbert J.P. et al. Fourth-line rescue therapy with rilabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35. — P. 941–947.
- Gisbert J.P. et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: lime trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 patients // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 47. — P. 130–135.
- Gonzalez-Huezo M.S. et al. *Helicobacter pylori* eradication frequency with the conventional triple therapy in adult patients at the Centro Medico fssemym // *Gastroenterol. Mex.* — 2012. — Vol. 77. — P. 114–118.
- Hirata Y. et al. Sitalloxacin resistance in *Helicobacter pylori* isolates and sitafloxacin-based triple therapy as a third-line regimen in Japan // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2012. — Vol. 39. — P. 352–355.
- Huang Y.K. et al. Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication // *J. Dig. Dis.* — 2012. — Vol. 3. — P. 232–238.

26. Javid G. et al. Efficacy and safety of sequential therapy versus standard triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in Kashmir India: a randomized comparative trial // *Ind. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 32. — P. 190—194.
27. Kim S. Y. et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates with 5-day quadruple «concomitant» therapy and 7-day standard triple therapy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 47. — P. 21—26.
28. Kongchayanun C. et al. Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant *Helicobacter pylori* eradication therapy in Thailand // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17. — P. 282—285.
29. Kudo T. et al. Comparison of lafutidine and rabeprazole in 7-day second-line amoxicillin- and metronidazole-containing triple therapy for *Helicobacter pylori*: a pilot study // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17. — P. 277—281.
30. Kuo C. H. et al. Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line *Helicobacter pylori* therapy: a randomized controlled trial // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2013. — Vol. 68. — P. 222—228.
31. Kuo F. C. et al. Comparison between single-dose esomeprazole- and pantoprazole-based triple therapy on the effectiveness for *Helicobacter pylori* eradication in Taiwanese population // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012. — P. 674324.
32. Lee J. W. et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012 // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 18. — P. 206—214.
33. Liang J. et al. *Helicobacter pylori* eradication with ecabets sodium, omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin versus bismuth, omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin quadruple therapy: a randomized, open-label, phase IV trial // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17. — P. 458—465.
34. Liang X. et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11 (7). — P. 802—807.
35. Lim J. H. et al. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized pilot study // *Helicobacter.* — 2013. — Vol. 18. — P. 180—186.
36. Liou J. M. et al. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2013. — Vol. 68. — P. 450—456.
37. Liou J. M. et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial // *Lancet.* — 2013. — Vol. 381. — P. 205—213.
38. Lohmari H. et al. Clarithromycin versus metronidazole in first-line *Helicobacter pylori* eradication. Prospective randomized study of 85 Tunisian adults // *Tunis Med.* — 2012. — Vol. 90. — P. 31—35.
39. Ma H. J., Wang J. L. Quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 931—935.
40. Malfertheiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 646—664.
41. Manfredi M., Bizzarri B., de'Angelis G. L. *Helicobacter pylori* infection: sequential therapy followed by levofloxacin-containing triple therapy provides a good cumulative eradication rate // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17. — P. 246—253.
42. Manfredi M. et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17. — P. 254—263.
43. Mcgraud F. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 34—42.
44. Mirzaee V., Reza Hosseini O. Randomized control trial: comparison of triple therapy plus probiotic yogurt vs. standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication // *Iran Red. Crescent Med. J.* — 2012. — Vol. 14. — P. 657—666.
45. Navarro-Rodriguez T. et al. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decrease the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *BMC Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 56.
46. Sardarian H. et al. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial // *Helicobacter.* — 2013. — Vol. 18. — P. 129—134.
47. Shah A. et al. Safety and efficacy of 1-week levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer disease in Kashmir, India // *Ind. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 32. — P. 32—36.
48. Tay C. Y. et al. *Helicobacter pylori* eradication in Western Australia using novel quadruple therapy combinations // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 1076—1083.
49. Wang Z. H., Gao Q. Y., Fang J. Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 47. — P. 25—32.
50. Zullo A. et al. Standard triple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication: an update // *Eur. J. Int. Med.* — 2013. — Vol. 24. — P. 16—19.

Г. Д. Фадеєнко, О. В. Колеснікова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## Нові дані про лікування інфекції *Helicobacter pylori*: аналіз останніх досліджень

В огляді узагальнено результати досліджень, які стосуються терапії *Helicobacter pylori*. Згідно з оновленими Європейськими рекомендаціями квадротерапію з використанням препаратів вісмуту і без них рекомендовано як терапію першої лінії. Використання стандартної потрібної терапії залишається нині прийнятним і обнадійливим. Наведено результати вивчення ефективності квадротерапії з використанням препаратів вісмуту як терапії першої лінії. Квадротерапію без препаратів вісмуту рекомендують як супутню терапію, а не як послідовний режим. Показано переваги гібридної терапії (поєднання послідовної та супутньої терапії) порівняно з послідовною терапією. Включення левофлоксацину в схеми другої і третьої лінії ерадикаційної терапії дає змогу частково подолати антибіотикорезистентність. Призначення пробіотиків є ефективним з точки зору зниження кількості побічних ефектів, проте ці дані продовжують залишатися дискусійними.

**Ключові слова:** *Helicobacter pylori*, ерадикаційна терапія, гібридна терапія, супутня терапія.

G. D. Fadeenko, O. V. Kolesnikova

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

## New facts about the treatment of infection *Helicobacter pylori*: the analysis of recent researches

The review summarizes the results of the studies, concerning *Helicobacter pylori* therapy. In accordance with the updated European recommendations, quadrotherapy using bismuth preparations and without them, is recommended as first line treatments. The use of standard triple therapy is currently acceptable and promising. The paper presents the results of a study of the effectiveness of quadruple using bismuth preparations as a first line therapy. The quadruple therapy without bismuth is recommended as a concomitant therapy rather than sequential regimen. The advantages of «hybrid» therapy (combination of sequential and concomitant therapy over sequential therapy) have been shown. The inclusion of levofloxacin in the schemes of eradication therapy of the second and third line can permit the partial overcome of antibiotics' resistance. The administration of probiotics is effective in terms of side effects' reduction however these data remain debatable.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication therapy, a hybrid therapy, concomitant therapy.

---

### Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»  
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а  
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

*Стаття надійшла до редакції 14 жовтня 2013 р.*