

Причины неэффективности антигеликобактерной терапии

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

The causes for inefficacy of antihelicobacter therapy

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, D.N. Andreyev

State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Суммировать и проанализировать основные каузативные факторы, определяющие неэффективность современных схем антигеликобактерной терапии.

Основные положения. Эффективность эрадикационной терапии (ЭТ) может зависеть от целого ряда факторов, которые в целом можно разделить на три основные группы в зависимости от происхождения: факторы, детерминированные микроорганизмом (бактерией); факторы, детерминированные макроорганизмом (пациентом); факторы, детерминированные врачом. При этом в клинической практике нередки случаи, когда у одного пациента имеется сочетание сразу нескольких независимых факторов, определяющих неудачу проводимого лечения.

Заключение. Эффективность ЭТ зависит от достаточно широкого спектра гетерогенных причин. На настоящий момент, безусловно, главным фактором, определяющим неэффективность назначенного лечения, является рост антибиотикорезистентности *H. pylori* к основным препаратам, используемым в схемах ЭТ первой линии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, антибиотикорезистентность, комплайнс, полиморфизм, CYP2C19, MDR1, IL-1 β , дженерики, кларитромицин.

The aim of review. To summarize and analyze main causative factors determining inefficacy of modern algorithms of antihelicobacter therapy.

Key points. Efficacy of *eradication therapy* (ET) can depend on a lot of factors which generally can be divided in three main groups in relation to origin: factors determined by microorganism (bacteria); factors determined by macroorganism (patient); the factors determined by doctor. Hence, in clinical practice cases a single patient may have combination of several independent factors determining failure of provided treatment.

Conclusion. Efficacy ET depends upon wide spectrum of heterogeneous mechanisms. For the present moment, the primary factor determining inefficacy of treatment, is increase of *H. pylori* antibiotic resistance to the basic drugs, applied in modes of the first line of ET.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, antibiotic resistance, compliance, polymorphism, CYP2C19, MDR1, IL-1 β , generic drugs, clarithromycin.

Маев Игорь Вениаминович — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Mayev Igor V. — MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov». Contact information: proped@mail.ru

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Kucheryavy Yury A. — MD, senior lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov»

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: e-mail — dna-mit8@mail.ru

Andreyev Dmitry N. — assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov». Contact information: dna-mit8@mail.ru

В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* относится к одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций человека. Согласно эпидемиологическим данным, более 50% населения мира (примерно три миллиарда человек) инфицировано данным микроорганизмом [70]. При этом исследователями многих стран наглядно показана прямая корреляционная зависимость степени инфицированности жителей от общего экономического развития страны, уровня жизни и образования, а также санитарно-гигиенических условий проживания [70, 86]. Так, в индустриально развитых странах от 20 до 50% взрослого населения инфицировано *H. pylori*, а в развивающихся странах уровень инфицированности превышает 80% (рис. 1) [34].

На сегодняшний день наличие *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим фактором развития хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, а также аденокарциномы желудка [14, 70]. Помимо этого инфекция *H. pylori* рассматривается как аддитивная составляющая в патогенезе функциональной диспепсии, НПВП-индуцированной гастропатии и болезни Менетрие [14, 72]. В последние десятилетия появился также ряд исследований, демонстрирующих возможную прямую или опосредованную связь *H. pylori* с формированием идиопатической железодефицитной анемии и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [49, 80].

Фактически четверть века практического применения антигеликобактерной терапии с целью эрадикации микроорганизма и сотни проведенных клинических исследований однозначно говорят об отсутствии гарантированного успеха вне зависимости от выбранной схемы эрадикационной терапии (ЭТ). Другими словами – лечение инфекции *H. pylori* остается относительно сложной задачей ввиду отсутствия схем, гарантирующих 100%-й успех. Интерес ученых к недостаточной эффективности ЭТ подчеркивается колоссальным числом публикаций, включающим на сегодняшний

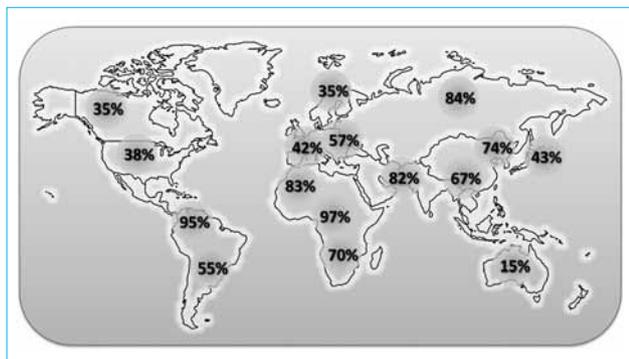


Рис. 1. Распространенность инфекции *H. pylori* в мире среди взрослого населения (по данным А.С. Ford и А.Т. Axon [34])

день более 120 мета-анализов контролируемых исследований, посвященных различным аспектам данной проблемы. Наибольшее число мета-анализов (более 25) посвящено оценке эффективности схем первой линии ЭТ, традиционно включающих *ингибитор протонной помпы* (ИПП), кларитромицин и амоксициллин (или метронидазол) [29]. Этот интерес сегодня абсолютно понятен, так как за последние годы эффективность тройной терапии первой линии прогрессивно снижается [44]. Если в середине 90-х годов прошлого столетия эффективность указанной схемы составляла 90%, то в настоящее время во многих регионах мира редко превышает 60% [40].

Причины неэффективности ЭТ

Неэффективность ЭТ может зависеть от ряда факторов, которые в целом можно разделить на три основные группы в зависимости от происхождения (см. таблицу):

- факторы, детерминированные микроорганизмом (бактерией);
- факторы, детерминированные макроорганизмом (пациентом);
- факторы, детерминированные врачом.

При этом в клинической практике нередко случается, когда у одного пациента имеется сочетание нескольких независимых факторов, определяющих неудачу проводимой ЭТ [29].

Факторы, детерминированные бактерией

Резистентность к антибактериальным препаратам. На настоящий момент резистентность *H. pylori* к антибактериальным средствам рассматривается как главный фактор, негативно влияющий на эффективность различных схем ЭТ [8, 29, 42, 44]. В основе формирования механизмов резистентности лежат преимущественно точечные мутации, обуславливающие альтерацию механизмов действия антибиотиков [92]. В свою очередь, главной причиной столь драматического роста антибиотикорезистентности *H. pylori* можно считать бесконтрольный и подчас необоснованный прием антибактериальных средств в популяции [40].

По данным литературы, распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* растет во всем мире [28, 42, 44, 72]. Спектр резистентности охватывает фактически все препараты, используемые в целях эрадикации микроорганизма. При этом среди антибиотиков, применяемых в схемах первой линии ЭТ, наиболее остро проблема резистентности стоит к метронидазолу и кларитромицину, в то время как устойчивость к амоксициллину и тетрациклину остается на довольно низком уровне [28, 44]. Так, согласно систематическому обзору

Факторы, определяющие неэффективность ЭТ

Факторы		
детерминированные микроорганизмом (бактерией)	детерминированные макроорганизмом (пациентом)	детерминированные врачом
Резистентность к антибактериальным препаратам	Низкий комплайнс пациента	Некорректное назначение ЭТ
Реактивация кокковых форм <i>H. pylori</i> в спиралевидные	Гиперсекреция соляной кислоты	Использование дженериков в схемах ЭТ
Высокая бактериальная нагрузка	Полиморфизм CYP2C19	
Вирулентность штамма бактерии (CagA-отрицательные, VacA s2m2)	Полиморфизм MDR1	
	Полиморфизм IL-1 β	
	Курение	
	Избыточная масса тела/ожирение	
	Сахарный диабет	

de Francesco и соавт., в общемировой популяции отмечаются следующие показатели резистентности *H. pylori* к основным антибиотикам, применяемым в схемах ЭТ [28]:

- кларитромицин – 17,2% (95% ДИ 16,5–17,9),
- метронидазол – 26,7% (95% ДИ 25,2–28,1),
- амоксициллин – 11,2% (95% ДИ 9,6–12,7),
- левофлоксацин – 16,2% (95% ДИ 14,4–18,0),
- тетрациклин – 5,9% (95% ДИ 4,7–7,1),
- рифабутин – 1,4% (95% ДИ 0,81–9,0),
- полирезистентность – 9,6% (95% ДИ 8,5–10,7).

К сожалению, в России на текущий момент отсутствуют сведения федерального уровня относительно антибиотикорезистентности *H. pylori*. Ориентируясь на ряд региональных исследований в этом направлении, можно сделать вывод, что показатель резистентности к кларитромицину, по обобщенным данным, не превышает в нашей стране 15% [1, 3, 4, 17]. В свою очередь, резистентность к метронидазолу уже выше 50% [5]. Таким образом, высокий уровень устойчивости к метронидазолу не делает обоснованным широкое применение этого препарата в схемах тройной ЭТ в России [19].

Безусловно, резистентность к кларитромицину имеет большое значение [42, 44, 52], что нашло свое отражение в консенсусе Маастрихт IV, рекомендуя дифференцированный подход к назначению схем ЭТ в зависимости от показателя кларитромициновой резистентности в популяции [61]. Данный факт базируется на результатах мета-анализа 93 исследований, проведенного L. Fischbach и E.L. Evans, которые показали большую зависимость эффективности антигеликобактерной терапии от резистентности к кларитромицину, чем к метронидазолу [33].

Реактивация кокковых форм *H. pylori* в спиралевидные. Кокковые формы рассматриваются как естественный эволюционный этап спиралевидных *H. pylori*. Трансформация бакте-

рий в кокковую форму может происходить при неблагоприятных воздействиях факторов окружающей среды (рН, температура), а также при нерациональном применении антибиотиков [70]. Кокковые формы *H. pylori* утрачивают ферментативную активность и способность к делению, тем самым создаются благоприятные условия для их сохранения в просвете кишечника, а также во внешней среде, откуда они могут передаваться человеку фекально-оральным путем [6]. В желудке происходит реактивация кокковых форм в активные спиралевидные с последующей колонизацией слизистой оболочки органа. Клиническое значение кокковых форм обусловлено главным образом их невосприимчивостью к антибактериальным препаратам, которые действуют только на активно делящиеся микроорганизмы [56].

Высокая бактериальная нагрузка. Некоторые исследования показали, что высокая бактериальная нагрузка является существенным фактором риска неэффективности стандартных схем ЭТ [58, 69]. Во многом это может быть обусловлено вероятностью присутствия на момент начала антибактериальной терапии резистентных штаммов [54].

Одним из широко применяемых методов определения бактериальной нагрузки является ¹³C-уреазный дыхательный тест (УДТ). Считается, что значение δ , превышающее 35% по сравнению с исходным (δ over baseline; DOB) при проведении УДТ, может указывать на значительный риск неудачи ЭТ [29]. Тем не менее, стоит отметить, что в ряде исследований не было установлено достоверной корреляционной связи между показателями УДТ и терапевтическим исходом [31].

Вирулентность штамма бактерии. Существуют данные, свидетельствующие, что некоторые факторы вирулентности *H. pylori* могут оказывать влияние на чувствительность бактерий к антибактериальной терапии. В частно-

сти, установлено, что CagA-положительные штаммы являются более восприимчивыми к антибиотикам по сравнению с CagA-отрицательными. Кроме того, присутствие аллеля VacA s1m1 также увеличивает чувствительность *H. pylori* по сравнению с аллелем VacA s2m2 [88]. Такая вариабельность чувствительности микроорганизма к антибиотикам может быть опосредована более активным делением CagA-положительных и VacA s1m1 штаммов бактерии [30].

Факторы, детерминированные хозяином (пациентом)

Низкий комплаинс пациента. Несоблюдение больным правил применения антигеликобактерной терапии является нередкой причиной ее неэффективности [29, 44, 63]. К сожалению, данная проблема достаточно актуальна для российского контингента пациентов.

Еще 20 лет назад D.Y. Graham и соавт. продемонстрировали, что у больных с хорошим комплаинсом отмечается более высокая эффективность ЭТ (96%), чем у лиц с низким комплаинсом (69%) [45]. К числу главных причин снижения комплаинса относят развитие побочных эффектов на фоне проводимого лечения. Актуальность этой проблемы определена не только тем, что все схемы ЭТ первой линии включают сразу два антибактериальных препарата в высоких дозах, но и длительностью самого курса лечения, который может составлять до 14 дней [63].

Частота побочных эффектов при использовании различных схем терапии весьма вариабельна. По данным зарубежных авторов, при назначении 7-дневной схемы ЭТ число побочных проявлений достигало 41%, а у 3–10% больных служило причиной отмены лечения [50]. Пролонгация курса до 10–14 дней, как правило, сопровождается развитием побочных эффектов в более чем половине случаев [70, 71].

Таким образом, профессионализм врача, его способность к убеждению пациента, умение строить доверительные отношения имеют фундаментальное значение в контексте успеха ЭТ.

Гиперсекреция соляной кислоты. Как известно, активность различных антибиотиков *in vitro* значительно уменьшается или полностью нивелируется в условиях *in vivo* при очень низких значениях pH желудочного сока. Во многом этот факт объясняет необходимость включения ИПП в схемы ЭТ. В то же время сегодня мы знаем, что *H. pylori* находится в нереплицирующемся, но жизнеспособном состоянии (т. е. становится фенотипически резистентным), когда окружающая его среда имеет pH от 3 до 6 [77]. Повышение pH >6 дает бактериям возможность перейти в репликативное состояние, и тогда они становятся чувствительными к амоксициллину и кларитро-

мицину. При таких же значениях pH отмечается наибольшая устойчивость (максимальный период полураспада) амоксициллина и кларитромицина [32]. В пользу указанных выше наблюдений следует отнести и преимущество эффективности ЭТ у лиц с нормальностью на момент начала приема антибиотиков по сравнению с пациентами с исходно избыточным кислотообразованием [25]. Таким образом, у пациентов, страдающих заболеваниями, ассоциированными с гиперсекрецией соляной кислоты (синдром Золлингера–Эллисона, идиопатическая гиперсекреция соляной кислоты, системный мастоцитоз), как правило, отмечается более низкая эффективность стандартных схем ЭТ [29, 47, 64].

Полиморфизм гена CYP2C19. С учетом значимости ИПП в схемах ЭТ принципиально важны фенотипические отличия в метаболизме данного класса препаратов. Основным путем метаболизма ИПП является энзимная система цитохрома P450 в печени с участием двух изоформ – CYP2C19 (преимущественно) и CYP3A4 [9, 10, 43]. Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП, в первую очередь, детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19 [11, 26]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19 популяцию можно подразделить на три фенотипические группы [7, 26]:

- «быстрые» метаболизаторы (гомозиготы, нет мутаций):
 - ◊ wt/wt (CYP2C19*1/*1);
- «промежуточные» метаболизаторы (гетерозиготы, мутация в одном аллеле):
 - ◊ wt/m1 (CYP2C19*1/*2),
 - ◊ wt/m2 (CYP2C19*1/*3);
- «медленные» метаболизаторы (мутация в обоих аллелях):
 - ◊ m1/m1 (CYP2C19*2/*2),
 - ◊ m1/m2 (CYP2C19*2/*3),
 - ◊ m2/m2 (CYP2C19*3/*3).

У пациентов с фенотипом «быстрых» метаболизаторов отмечается быстрый метаболизм ИПП, следовательно, антисекреторный эффект от приема последних имеет у них меньшую выраженность, чем у лиц с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [9, 11]. Разница в антисекреторном эффекте может определить более низкий уровень эрадикации *H. pylori* у «быстрых» метаболизаторов [7, 8, 11, 29]. Так, в мета-анализе S. Padol и соавт. была продемонстрирована более высокая эффективность ЭТ у пациентов с фенотипами «медленных» (88,9%) и «промежуточных» (82,7%) метаболизаторов по сравнению с «быстрыми» (70,9%) – рис. 2 [65].

Среди представителей ИПП рабепразол и эзомепразол отличаются минимальной зависимостью от фенотипически-детерминированных вариантов печеночного метаболизма. Рабепразол частично метаболизируется неэнзиматическим путем,

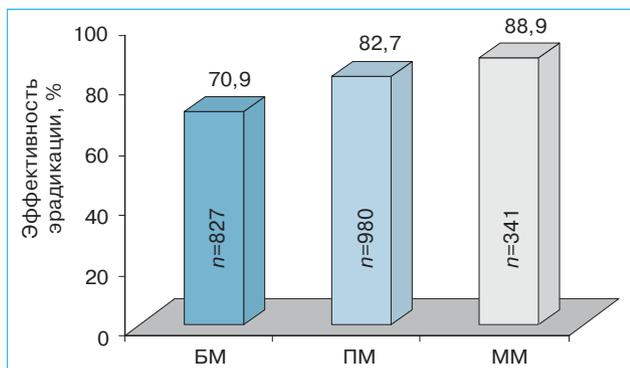


Рис. 2. Влияние различных фенотипов CYP2C19 на эффективность ЭТ [65].

БМ – «быстрые» метаболизаторы, ПМ – «промежуточные» метаболизаторы, ММ – «медленные» метаболизаторы

за счет чего менее зависим от полиморфизма гена CYP2C19 [7, 9, 78]. Эзомепразол является S-энантиомером омепразола: это свойство в рамках феномена стереоселективности обуславливает его более медленную биотрансформацию системой цитохрома P450 в отличие от рацемата (омепразола) [9, 78].

В силу того, что молекулярно-генетические исследования малодоступны практикующему врачу, заподозрить «быстрых» метаболизаторов можно ориентируясь на сохранение болевого абдоминального синдрома на 3–4-е сутки от начала приема ИПП, а также принимая во внимание

медленную эндоскопическую динамику при эпителизации эрозий и рубцевании язвенных дефектов у пациента. В свою очередь, недостаточность антисекреторного эффекта от терапии с применением ИПП можно верифицировать методом 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии [9].

Стоит отметить, что использование двойной дозы препарата у «быстрых» метаболизаторов не всегда позволяет рассчитывать на терапевтический успех [26, 29, 78]. Так, в работе J.C. Yang и соавт. было показано, что увеличение дозы омепразола (с 20 до 40 мг) повышает эффективность ЭТ у «быстрых» метаболизаторов, однако в других исследованиях не было получено аналогичных результатов [59, 67, 93].

Полиморфизм гена MDR1. Как известно, на абсорбцию многих пероральных лекарств может влиять полиспецифичный АТФ-зависимый эффлюксный транспортер – P-гликопротеин (P-гп) [43, 46, 60]. Осуществляя эффлюкс ксенобиотиков из цитозоля через плазматическую мембрану в межклеточное пространство, он представляет важный компонент гомеостаза клетки [46]. ИПП являются субстратом P-гп, ввиду чего активность последнего может влиять на эффективность антисекреторной терапии, а следовательно, на успешность ЭТ [68].

Экспрессия и функциональная активность P-гп определяется полиморфизмом гена MDR1 (ABCB1), который кодирует данный белок [48, 60]. Наиболее изученной вариацией указанного гена является однонуклеотидный полиморфизм в позиции 3435 экзона 26 [24, 48]. Считается, что генотипы MDR1 3435 C/T и C/C характеризуются высоким и умеренным уровнем экспрессии P-гп на апикальном полюсе мембран энтероцитов кишечника. В свою очередь, генотип MDR1 3435 T/T ассоциирован с низким уровнем экспрессии P-гп, что обуславливает более высокий уровень абсорбции лекарственного вещества в системный кровоток по сравнению с генотипами C/T и C/C (рис. 3) [22, 79].

Исследований по оценке влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность ЭТ не так много. В работе В. Gawronska-Szklarze и соавт. генотип MDR1 3435 T/T был ассоциирован с более высоким уровнем эрадикации *H. pylori*, чем генотип C/C [41]. Однако в исследовании Т. Furata и соавт. получены противоположные результаты [37]. В частности, генотип MDR1 3435 T/T характеризу-

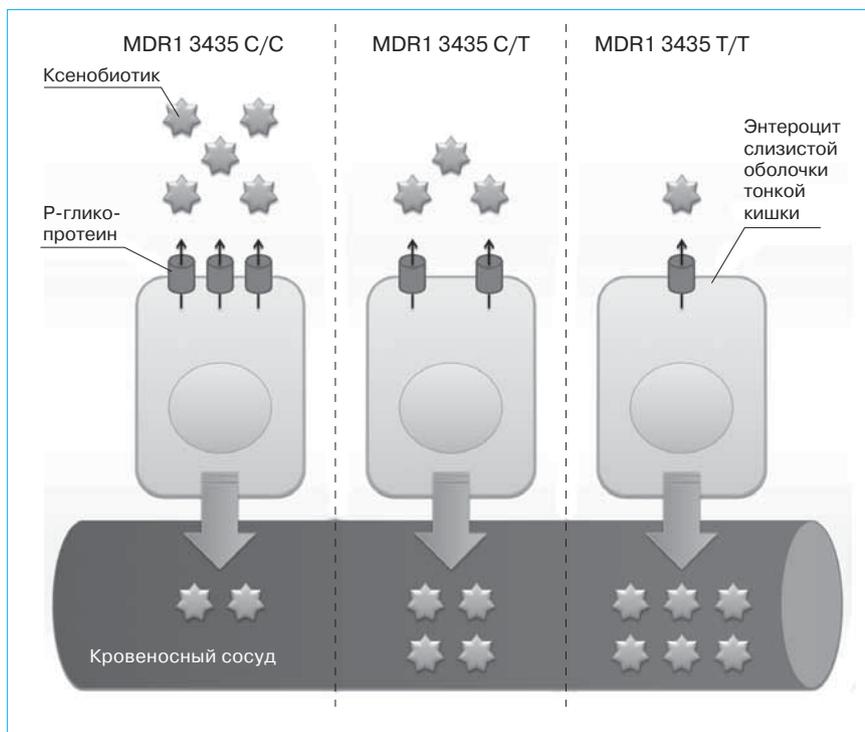


Рис. 3. Влияние экспрессии P-гликопротеина на абсорбцию ксенобиотиков в зависимости от полиморфизма гена MDR1 3435 [22, 60, 79]

вался более низкой частотой эрадикации *H. pylori* (67%) по сравнению с генотипами С/Т (81%) и С/С (82%). Скорее всего гетерогенность полученных результатов может быть обусловлена различным влиянием полиморфизма гена MDR1 на фармакокинетику лекарственных средств у европеоидов и азиатов [55]. Кроме того, нельзя исключать, что на экспрессию Р-гп могут влиять параллельные однонуклеотидные полиморфизмы в других локусах гена MDR1 [27, 48].

Полиморфизм гена IL-1 β . Интерес к провоспалительному цитокину IL-1 β в контексте эффективности ЭТ обусловлен широкой вариабельностью биологической активности данного цитокина, в первую очередь его способностью ингибировать продукцию соляной кислоты париетальными клетками желудка [12, 90]. В многочисленных работах было показано, что IL-1 β является одним из самых сильных среди известных ингибиторов кислотной продукции [21, 89, 90]. Так, М.М. Wolfe и D.J. Nompoggi в одном из исследований оценили, что антисекреторный эффект IL-1 β в 100 раз мощнее, чем у омепразола, и в 6000 раз – чем у циметидина [91].

Ингибирующая способность влияния IL-1 β на желудочное кислотообразование реализуется как напрямую, через воздействие непосредственно на париетальные клетки, так и опосредованно [21, 90]. Прямое супрессивное действие на кислотообразование, как полагают W. Scherr и соавт., может осуществляться через особые рецепторы IL-1 β на париетальных клетках [76]. В свою очередь, опосредованное ингибирующее действие может реализовываться через активацию рецепторов в центральной нервной системе, расположенных в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, а также через стимуляцию синтеза простагландинов группы E [73, 74].

Таким образом, полиморфизм гена IL-1 β может детерминировать различный антисекреторный эффект данного цитокина. Сегодня наиболее изучен его биаллельный полиморфизм в позиции -511, который представляется заменой цитозина на тимин (С→Т) [12]. Доказано, что полиморфные варианты гена IL-1 β являются высокопродуцирующими IL-1 β [51]. У лиц, гомо- (Т/Т) или гетеро (С/Т) зиготных по высокопродуцирующему аллелю IL-1 β , продуцируется соответственно в 4 и 2 раза больше этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по немутантному аллелю (С/С) этого гена [35, 51].

Проведенные к настоящему времени исследования зарубежных авторов констатируют, что полиморфизм гена IL-1 β -511 существенно влияет на эффективность ЭТ: при наличии Т-аллеля процент эрадикации выше [36, 81, 85]. Согласно обзору М. Sugimoto и соавт., эффективность ЭТ при генотипе IL-1 β -511 С/С составляет 77,4% (95% ДИ 71,9–92,3), что значительно ниже по сравнению с генотипами С/Т и Т/Т (87,2%; 95% ДИ

84,5–89,5, $p=0,0002$) – рис. 4 [82]. Аналогичные результаты получены в нашем исследовании, проведенном в смешанной популяции пациентов Москвы и Московской области [13].

Курение. Накопленные данные свидетельствуют, что курение негативно влияет на эффективность ЭТ [23, 53, 83]. Например, в мета-анализе Т. Suzuki и соавт. было продемонстрировано, что эффективность эрадикации *H. pylori* на 8,4% выше у некурящих лиц (95% ДИ 3,3–13,5%, $p<0,01$). В свою очередь, отношение шансов (ОШ) неудачи ЭТ у курильщиков составило 1,95 (95% ДИ 1,55–2,45, $p<0,01$) [83].

Истинная причина сказанного неизвестна. Считается, что курение может приводить к снижению желудочного кровотока и секреции слизи, в результате чего уменьшается доставка антибиотиков в слизистую оболочку желудка [29]. Помимо этого существует предположение, что курение способно модулировать активность CYP2C19, тем самым изменяя фармакокинетику ИПП [84]. Другим возможным объяснением может являться тот факт, что курение приводит к гиперсекреции соляной кислоты, которая, в свою очередь, снижает показатели активности и стабильности антибиотиков [57].

Избыточная масса тела/ожирение. В исследовании М. Abdullahi и соавт. установлена достоверная ассоциация между низкой эффективностью ЭТ и избыточной массой тела или ожирением у пациентов без сахарного диабета. Так, эффективность эрадикации у этой категории больных составила 55,0% по сравнению с 85,4% у лиц с ИМТ <25 кг/м² (ОШ 4,77; 95% ДИ 1,64–13,87, $p<0,005$) [20]. Механизмы влияния избыточной массы тела и ожирения на результаты ЭТ являются темой для дискуссий: скорее всего подобные взаимосвязи могут быть объяснены изменением параметров фармакокинетики (увеличение объема распределения) лекарственных средств, в первую очередь антибиотиков [43, 66].

Сахарный диабет. В ряде исследований выявлено отрицательное влияние сопутствующего сахарного диабета (как 1-го, так и 2-го типа) на

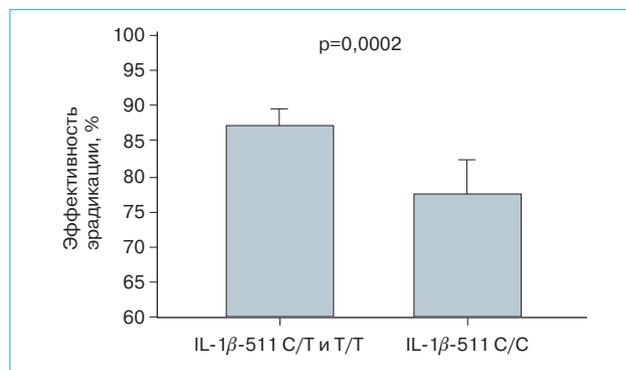


Рис. 4. Влияние полиморфизма гена IL-1 β -511 на эффективность ЭТ [82]

эффективность ЭТ. Так, в сравнении с контрольными группами изучавшийся показатель у этой категории больных, как правило, был на 30% ниже [15, 38, 39, 75]. Вероятнее всего это обусловлено диабетической ангиопатией слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, приводящей к нарушению абсорбции антибактериальных препаратов [75]. Помимо этого пациенты с сахарным диабетом более склонны к бактериальным инфекциям, а следовательно, чаще применяют антибиотики, провоцируя формирование резистентных штаммов *H. pylori* [15, 75].

Факторы, детерминированные врачом

Некорректное назначение ЭТ. На сегодняшний день приходится констатировать, что несмотря на доступность и адекватность европейских и российских рекомендаций по рациональному лечению инфекции *H. pylori*, в практическом здравоохранении часто наблюдаются существенные отклонения от стандарта. В свою очередь, нерациональная ЭТ является фоном для усугубления негативной ситуации, вызванной ростом антибиотикорезистентности *H. pylori*.

Ввиду объективных трудностей, связанных с изучением дефектов в работе практикующих врачей, мы до сих пор имеем, пожалуй, единственное крупное исследование при поддержке Российской гастроэнтерологической ассоциации, показавшее доминирующую частоту ошибок в назначении ЭТ [18]:

- диагностика *H. pylori* до лечения – 22,5%;
- контроль эффективности ЭТ – 6,7%;
- нерациональная ЭТ (неправильные схемы, неадекватные дозы, препараты с недоказанной эффективностью) – 81%.

Таким образом, можно признать, что мировой опыт лечения инфекции *H. pylori* к настоящему времени частично перенят российскими врачами несмотря на активную работу национальных ассоциаций, большое количество научных публикаций, конференций, симпозиумов и т. п.

Использование дженериков в схемах ЭТ. Значимую часть фармацевтического рынка, в том числе в России, на текущий момент занимают дженерические препараты, основным преимуществом которых перед оригинальными лекарствами является их ценовая доступность [2]. Тем не менее, далеко не всегда дженерик обладает должной биологической, фармацевтической и терапевтической эквивалентностью с оригинальным препаратом, в связи с чем практикующий врач нередко сталкивается с проблемой недостаточной эффективности дженерических препаратов [87]. Эти вопросы актуальны не только для гастроэнтерологии, но и для других областей медицины. Такой негативный тренд может быть обусловлен целым рядом при-

чин, зависящих от производителя лекарственного средства [87]:

- использование некачественных субстанций;
- применение некачественных вспомогательных веществ;
- малодоступность стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции (Индия, Китай, Пакистан, и др.).

В России важность данной проблемы подчеркивается действующими законодательными актами, регламентирующими врачу выписывать медикаменты только по международному непатентованному названию [16]. С одной стороны, это нивелирует эффект «пролоббирования» определенного препарата медицинскими представителями, а с другой, повышает шанс применения дженерика некачественного производства, ведь законодательная база в области контроля качества дженерических средств в России только развивается.

Применение дженериков антибактериальных препаратов в схемах ЭТ может отрицательно сказаться на эффективности проводимого лечения. В этой связи представляют интерес результаты исследования С.Н. Nightingale, в котором сравнивалось качество оригинального кларитромицина (Клацид[®]; Abbott) с 65 воспроизведенными аналогами [62]:

- 9% дженериков не соответствовали стандартам компании-производителя по заявленному содержанию действующего вещества;
- 34% дженериков при растворении высвободили меньшее количество активного вещества, чем оригинальный препарат;
- 28% дженериков содержали высокое количество производственной примеси 6,11 ди-О-метил-эритромицина А.

Такое несоответствие дженерика по сравнению с оригинальным препаратом может опосредовать не только снижение эффективности лечения, но и повышение частоты побочных явлений, что, в свою очередь, может отразиться на комплайнсе пациента. Вследствие этого в схемах ЭТ целесообразно использовать оригинальный кларитромицин.

Заключение

Таким образом, эффективность антигеликобактерной терапии зависит от достаточно широкого спектра гетерогенных причин. На настоящий момент, безусловно, главным фактором, определяющим неэффективность назначенного лечения, является рост антибиотикорезистентности *H. pylori* к основным препаратам, используемым в схемах ЭТ первой линии. В России уровень резистентности к кларитромицину пока не является критическим, что обуславливает приоритетный выбор стандартной тройной ЭТ с кларитромицином как основной схемы эрадикации инфекции.

Тем не менее, некорректное назначение ЭТ, в том числе использование некачественных дженериков кларитромицина, может являться фактором недостаточной эффективности ЭТ, а также причиной

прогрессирования антибиотикорезистентности в нашей стране. Ввиду сказанного представляется разумным преимущественное назначение оригинального кларитромицина в схемах ЭТ.

Список литературы

1. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии // *Consilium Medicum*. — 2013. — Т. 15, № 8. — С. 5–9.
1. *Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A.* Factors of micro- and macroorganism, influencing efficacy of anti-*H. pylori* therapy // *Consilium Medicum*. — 2013. — Vol. 15, N 8. — P. 5–9.
2. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. — 2003. — № 7–8. — С. 4–10.
2. *Belousov Yu.B.* Generic drugs — myths and realities // *Remedium. Magazine on the Russian market of medicines and medical equipment*. — 2003. — N 7–8. — P. 4–10.
3. Бокарев А.А., Перфилова К.М. и др. Устойчивость *H. pylori* к макролидам у больных с *H. pylori*-позитивной гастродуоденальной патологией // *Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням*. Москва, 29–31 марта 2010 г.
3. *Bokarev A.A., Perfilova K.M., et al.* Resistance of *H. pylori* to macrolides at *H. pylori*-positive gastroduodenal diseases // *Proceedings of II Annual All-Russia congress on infectious diseases*. Moscow, March, 29–31, 2010.
4. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2011. — Т. 21, № 2. — С. 37–42.
4. *Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Punin A.A., et al.* Antibiotic resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional study // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2011. — Vol. 21, N 2. — P. 37–42.
5. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России // *Эксп. клин. гастроэнтерол.* — 2003. — № 3. — С. 4–5.
5. *Kudryavtseva L.V.* Antibiotic resistance status of *Helicobacter pylori* in Russia // *Eksp. klin. gastroenterol.* — 2003. — N 3. — P. 4–5.
6. Кудрявцева Л.В., Щербakov П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии: Пособие для врачей. — М., 2004.
6. *Kudryavtseva L.V., Scherbakov P.L., Ivanikov I.O., Govorun V.M.* *Helicobacter pylori*-infection: modern aspects of diagnostics and therapy: Manual for physicians. — M., 2004.
7. Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // *Эксп. клин. гастроэнтерол.* — 2009. — № 4. — С. 128–132.
7. *Kucheryavy Yu.A.* Effect of CYP2C19 gene polymorphism on efficacy of *Helicobacter pylori* infection eradication // *Eksp. klin. gastroenterol.* — 2009. — N 4. — P. 128–132.
8. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // *Медицинский совет*. — 2013. — № 10. — С. 11–15.
8. *Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N., Barkalova Ye.V.* Clinical and molecular aspects of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance // *Meditsinsky sovet*. — 2013. — N 10. — P. 11–15.
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // *Медицинский вестник МВД*. — 2013. — № 3. — С. 9–14.
9. *Mayev I.V., Andreyev D.N., Dicheva D.T., Goncharenko A.Yu.* Pharmacotherapeutical aspects of proton pump inhibitors application // *Meditsinsky vestnik MVD*. — 2013. — N 3. — P. 9–14.
10. Маев И.В., Годило-Годлевский В.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Генетические детерминанты эффективности антихеликобактерной терапии // *Медицинский вестник МВД*. — 2013. — № 5. — С. 35–39.
10. *Mayev I.V., Godilo-Godlevsky V.A., Andreyev D.N., Barkalova Ye.V.* Genetic determinants of anti-*H. pylori* therapy efficacy // *Meditsinsky vestnik MVD*. — 2013. — N 5. — P. 35–39.
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Момыналиев К.Т. и др. Полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью // *Фарматека*. — 2008. — № 13. — С. 98–102.
11. *Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Momynaliyev K.T., et al.* Polymorphism of CYP2C19 gene and anti-*H. pylori* therapy efficacy at peptic ulcer // *Farmateka*. — 2008. — N 13. — P. 98–102.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 бета при хеликобактериозе // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 4–11.
12. *Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Oganesyans T.S.* Allelic polymorphism of interleukin-1 beta at helicobacteriosis // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2008. — Vol. 18, N 5. — P. 4–11.
13. Маев И.В., Момыналиев К.Т., Говорун В.М. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL-1β-511 // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 27–32.
13. *Mayev I.V., Momynaliyev K.T., Govorun V.M., et al.* Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer in relation to IL-1β-511 gene polymorphism // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2008. — Vol. 18, N 6. — P. 27–32.
14. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // *Клин. мед.* — 2013. — Т. 91, № 8. — С. 4–12.
14. *Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N., et al.* Clinical role of *Helicobacter pylori* infection // *Klin. med.* — 2013. — Vol. 91, N 8. — P. 4–12.
15. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баурова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2010. — № 1. — С. 77–79.
15. *Mkrtumyan A.M., Kazyulin A.N., Bayrova K.I.* Frequency and degree of *Helicobacter pylori* contamination at 2 type diabetes mellitus // *Diabetes mellitus*. — 2010. — N 1. — P. 77–79.
16. Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения: Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н.
16. Statement on appointment and prescription of drugs, and variants of prescription forms for drugs, registration of specified forms, their account and storage: Order of Ministry of healthcare of Russia. December, 20, 2012 No 1175n.
17. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалте Ю.Д., Чернова Л.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2012. — Т. 22, № 5 (прил. 40). — С. 36.

17. Osipenko M.F., Bikhulatova Ye.A., Shakalite Yu.D., Chernova L.N. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Novosibirsk // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 5 (enc. 40). – P. 36.
18. Страчунский Л.С., Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового российского фармакоэпидемиологического исследования // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 6. – С. 16–21.
18. Strachunsky L.S., Ivashkin V.T., Lapina T.L., et al. Management of patients with peptic ulcer in out-patient – polyclinic conditions: results of multicenter Russian pharmacoepidemiologic study // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2005. – Vol. 15, N 6. – P. 16–21.
19. Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Буторин Н.Н. и др. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori* // Тер. арх. – 2013. – № 2. – С. 73–75.
19. Tsukanov V.V., Amelchugova O.S., Butorin N.N., et al. Modern aspects of *Helicobacter pylori* eradication // Ter. arkh. – 2013. – N 2. – P. 73–75.
20. Abdullahi M., Annibale B., Capoccia D. et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI) // Obes. Surg. – 2008. – Vol. 18, N 11. – P. 1450–1454.
21. Beales I.L., Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways // Gut. – 1998. – Vol. 42. – P. 227–234.
22. Brinkmann U., Roots I., Eichelbaum M. et al. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy // Drug Discov. Today. – 2001. – Vol. 6, N 16. – P. 835–839.
23. Camargo M.C., Piazuelo M.B., Mera R.M. et al. Effect of smoking on failure of *H. pylori* therapy and gastric histology in a high gastric cancer risk area of Colombia // Acta. Gastroenterol. Latinoam. – 2007. – Vol. 37, N 4. – P. 238–245.
24. Cascorbi I., Gerloff T., Johne A. et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects // Clin. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 69. – P. 169–174.
25. Chang C.S., Yang C.Y., Wong F.N. et al. The effect of intragastric acidity on *Helicobacter pylori* eradication with bismuth-metronidazole-amoxicillin // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46, N 28. – P. 2713–2717.
26. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors // Indian J. Med. Res. – 2008. – Vol. 127, N 6. – P. 521–530.
27. Chowbay B., Li H., David M. et al. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 60. – P. 159–171.
28. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // J. Gastrointest. Liver Dis. – 2010. – Vol. 19, N 4. – P. 409–414.
29. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 3, N 4. – P. 68–73.
30. De Francesco V., Zullo A., Margiotta M. et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19. – P. 407–414.
31. De Francesco V., Zullo A., Perna F. et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and [13C]urea breath test values // J. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 59 (Pt. 5). – P. 588–591.
32. Erah P.O., Goddard A.F., Barrett D.A. et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection // J. Antimicrob. Chemother. – 1997. – Vol. 39, N 1. – P. 5–12.
33. Fischbach L., Evans E.L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 26, N 3. – P. 343–357.
34. Ford A.C., Axon A.T. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications // Helicobacter. – 2010. – Vol. 15 (suppl. 1). – P. 1–6.
35. Furuta T., Shirai N., Takashima M. et al. Effect of genetic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori* // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 112. – P. 141–143.
36. Furuta T., Shirai N., Xiao F. et al. Polymorphism of interleukin-1 beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2. – P. 22–30.
37. Furuta T., Sugimoto M., Shirai N. et al. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 26, N 5. – P. 693–703.
38. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35, N 3. – P. 260–263.
39. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 11, N 7. – P. 713–716.
40. Gasparotto M., Pescarin M., Guariso G. *Helicobacter pylori* eradication therapy: Current availabilities // ISRN Gastroenterol. – 2012. – Vol. 2012. – P. 186–734.
41. Gawronska-Szklarz B., Wrzesniewska J., Starzynska T. et al. Effect of CYP2C19 and MDR1 polymorphisms on cure rate in patients with acid-related disorders with *Helicobacter pylori* infection // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 61. – P. 375–379.
42. Georgopoulos S.D., Papastergiou V., Karatapanis S. *Helicobacter pylori* eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012. – Vol. 2012. – P. 757–926.
43. Goodman L.S., Gilman A., Brunton L.L. et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. – New York: McGraw-Hill, 2011.
44. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. – 2010. – Vol. 59, N 8. – P. 1143–1153.
45. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P. 493–496.
46. Higgins C.F. ABC transporters: from microorganisms to man // Annu Rev. Cell Biol. – 1992. – Vol. 8. – P. 67–113.
47. Hirschowitz B.I., Haber M.M. *Helicobacter pylori* effects on gastritis, gastrin and enterochromaffin-like cells in Zollinger-Ellison syndrome and non-Zollinger-Ellison syndrome acid hypersecretors treated long-term with lansoprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 87–103.
48. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 3473–3478.
49. Huang X., Qu X., Yan W. et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*

- // Postgrad. Med. J. – 2010. – Vol. 86, N 1015. – P. 272–278.
50. Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A. et al. Successful *H. pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1995. – Vol. 9. – P. 47–50.
 51. Hwang I.R., Kodama T., Kikuchi S. et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 beta production in *Helicobacter pylori* infection // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 1793–1803.
 52. Iwańczak F., Iwańczak B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the aspect of increasing antibiotic resistance // Adv. Clin. Exp. Med. – 2012. – Vol. 21, N 5. – P. 671–680.
 53. Kamada T., Haruma K., Miyoshi E. et al. Cetraxate, a mucosal protective agent, combined with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin increases the eradication rate of *Helicobacter pylori* in smokers // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 1089–1094.
 54. Kawai T., Kawakami K., Kataoka M. et al. A study of the relationship between *Helicobacter pylori* microbial susceptibility, ¹³C-urea breath test values // Hepatogastroenterology. – 2008. – Vol. 55. – P. 786–790.
 55. Komoto C., Nakamura T., Sakaeda T. et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer // Drug Metab. Pharmacokinet. – 2006. – Vol. 21. – P. 126–132.
 56. Kusters J.G., Gerrits M.M., van Strijp J.A., Vandenbroucke-Grauls C.M. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death // Infect. Immun. – 1997. – Vol. 65. – P. 3672–3679.
 57. Labenz J., Stolte M., Blum A.L. et al. Intra-gastric acidity as a predictor of the success of *Helicobacter pylori* eradication: a study in peptic ulcer patients with omeprazole and amoxicillin // Gut. – 1995. – Vol. 37. – P. 39–43.
 58. Lai Y.C., Yang J.C., Huang S.H. Pre-treatment urea breath test results predict the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P. 991–994.
 59. Lee J.H., Jung H.Y., Choi K.D. et al. The influence of CYP2C19 polymorphism on eradication of *Helicobacter pylori*: A prospective randomized study of lansoprazole and rabeprazole // Gut Liver. – 2010. – Vol. 4, N 2. – P. 201–206.
 60. Leonard G.D., Fojo T., Bates S.E. The role of ABC transporters in clinical practice // Oncologist. – 2003. – Vol. 8, N 5. – P. 411–424.
 61. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61, N 7. – P. 646–664.
 62. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries // Clin. Drug Investig. – 2005. – Vol. 25, N 2. – P. 135–152.
 63. O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 2, N 5. – P. 273–279.
 64. Osefo N., Ito T., Jensen R.T. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2009. – Vol. 11, N 6. – P. 433–441.
 65. Padol S., Yuan Y., Thabane M. et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, N 7. – P. 1467–1475.
 66. Pai M.P., Bearden D.T. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients // Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 27, N 8. – P. 1081–1091.
 67. Pan X., Li Y., Qiu Y. et al. Efficacy and tolerability of first-line triple therapy with levofloxacin and amoxicillin plus esomeprazole or rabeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection and the effect of CYP2C19 genotype: a 1-week, randomized, open-label study in Chinese adults // Clin. Ther. – 2010. – Vol. 32, N 12. – P. 2003–2011.
 68. Pauli-Magnus C., Rekersbrink S., Klotz U., Fromm M.F. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P glycoprotein // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2001. – Vol. 364. – P. 551–557.
 69. Perri F., Clemente R., Festa V. et al. Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 30. – P. 146–150.
 70. Peura D.A., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* // Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. – 9th ed. – Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010: chap 50.
 71. Peura D.A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection // Therapy of digestive disorders / Ed. M.M. Wolfe. – Philadelphia: Elsevier, 2006. – P. 277.
 72. Ruggiero P. *Helicobacter pylori* infection: what's new // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 25, N 3. – P. 337–344.
 73. Saperas E., Taché Y. Central interleukin-1 beta-induced inhibition of acid secretion in rats: specificity of action // Life Sci. – 1993. – Vol. 52, N 9. – P. 785–792.
 74. Saperas E., Yang H., Taché Y. Interleukin-1 beta acts at hypothalamic sites to inhibit gastric acid secretion in rats // Am. J. Physiol. – 1992. – Vol. 263, N 3 (Pt. 1). – P. 414–418.
 75. Sargın M., Uygur-Bayramicli O., Sargın H. et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9, N 5. – P. 1126–1128.
 76. Schepp W., Dehne K., Herrmuth H. et al. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275, N 5 (Pt. 1). – P. 1094–1105.
 77. Scott D., Weeks D., Melchers K., Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori* // Gut. – 1998. – Vol. 43 (suppl. 1). – P. 56–60.
 78. Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 64, N 10. – P. 935–951.
 79. Siegmund W., Ludwig K., Giessmann T. et al. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 72. – P. 572–583.
 80. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B. et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review // Blood. – 2009. – Vol. 113, N 6. – P. 1231–1240.
 81. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Influences of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy // Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 80. – P. 41–50.
 82. Sugimoto M., Furuta T., Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori* // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 24, N 11. – P. 1725–1732.
 83. Suzuki T., Matsuo K., Ito H. et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119. – P. 217–224.
 84. Suzuki T., Matsuo K., Sawaki A. et al. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on *H. pylori* eradication success // Epidemiol. Infect. – 2007. – Vol. 135, N 1. – P. 171–176.
 85. Take S., Mizuno M., Ishiki K. et al. Interleukin-1 beta genetic polymorphism influences the effect of cytochrome

- P 2C19 genotype on the cure rate of 1-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 2403–2408.
86. Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // Helicobacter. – 2012. – Vol. 17 (suppl. 1). – P. 1–8.
87. Tschabitscher D., Platzer P., Baumgärtel C., Müllner M. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability // Wien. Klin. Wochenschr. – 2008. – Vol. 120, N 3–4. – P. 63–69.
88. Van Doorn L.J., Schneeberger P.M., Nouhan N. et al. Importance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment // Gut. – 2000. – Vol. 46. – P. 321–326.
89. Wallace J.L., Cucala M., Mugridge K., Parente L. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion // Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 261. – P. 559–564.
90. Wang M., Furuta T., Takashima M. et al. Relation between interleukin-1 beta messenger RNA in gastric fundic mucosa and gastric juice pH in patients infected with *Helicobacter pylori* // J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 34 (suppl. 11). – P. 10–17.
91. Wolfe M.M., Nompleggi D.J. Cytokine inhibition of gastric acid secretion – a little goes a long way // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P. 2177–2178.
92. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012. – Vol. 2012. – ID 723183.
93. Yang J.C., Wang H.L., Chern H.D. et al. Role of omeprazole dosage and cytochrome P450 2C19 genotype in patients receiving omeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Pharmacotherapy. – 2011. – Vol. 31, N 3. – P. 227–238.