

Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований

Д.Н. Андреев^{✉1}, И.В. Маев¹, Д.С. Бордин¹⁻³, С.В. Лямина¹, Д.Т. Дичева¹, А.К. Фоменко¹, А.С. Багдасарян¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Цель. Систематизировать данные о влиянии ребамипида на эффективность и безопасность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у российского контингента пациентов в рамках метаанализа.

Материалы и методы. Основной поиск оригинальных исследований проводился в электронной базе данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе Научной электронной библиотеки (НЭБ – Elibrary.ru). Для «серого» поиска использовалась поисковая система Google (Google.com). Все российские контролируемые исследования, сравнивающие эффективность и/или безопасность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, включались в итоговый анализ.

Результаты. В 6 включенных контролируемых исследованиях с кумулятивной популяцией (учитывая двойные сравнения между несколькими группами) 531 пациент (273 – в группах с ребамипидом, 258 – в группах без ребамипида) обобщенная эффективность эрадикации составила 90,376% (95% доверительный интервал – ДИ 86,311–93,560) у пациентов, принимавших ребамипид, и 81,681% (95% ДИ 76,499–86,141) у пациентов, получавших схемы эрадикации без ребамипида. Метаанализ показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения (отношение шансов 2,162, 95% ДИ 1,268–3,685; $p=0,005$). Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ($p=0,863$; $I^2=0,00\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов. Помимо этого метаанализ включенных исследований показал, что в группах, принимавших ребамипид, отмечается снижение частоты побочных явлений (отношение шансов 0,569, 95% ДИ 0,333–0,970; $p=0,038$). Этот эффект ребамипида, несомненно, заслуживает особого внимания и требует дополнительного изучения, так как результат получен на границе статистической значимости при субанализе трех работ с большим перевесом в сторону снижения риска в одной из них (с самой крупной выборкой пациентов).

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации *H. pylori* достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента пациентов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, эрадикационная терапия, побочные явления, ребамипид

Для цитирования: Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К., Багдасарян А.С. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. Consilium Medicum. 2022;24(5):333–338. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials

Dmitry N. Andreev^{✉1}, Igor V. Maev¹, Dmitry S. Bordin¹⁻³, Svetlana V. Lyamina¹, Diana T. Dicheva¹, Aleksei K. Fomenko¹, Armine S. Bagdasarian¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Aim. To perform a meta-analysis of the data on Rebamipide efficacy and safety as a part of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russian patients.

Materials and methods. A search for original studies was conducted in the electronic database of the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Scientific Electronic Library (SEL — Elibrary.ru). Google (Google.com) was used for the "grey" search. All Russian controlled studies comparing the efficacy and/or safety of Rebamipide as a part of the regimen of *H. pylori* eradication therapy were included in the final analysis.

Results. In 6 included controlled trials with a cumulative population (considering double comparisons between multiple groups) of 531 patients (273 in Rebamipide groups and 258 in groups without Rebamipide), the pooled eradication effectiveness was 90.376% (95% confidence interval – CI 86.311–93.560) in patients receiving Rebamipide and 81.681% (95% CI 76.499–86.141) in patients receiving eradication regimens without Rebamipide. The meta-analysis showed that the Rebamipide addition to eradication regimens significantly improved efficacy (odds ratio 2.162, 95% CI 1.268–3.685; $p=0.005$). No significant heterogeneity was found between study results ($p=0.863$; $I^2=0.00\%$); therefore, a fixed effects model was used in the resulting analysis. In addition, the meta-analysis of included studies showed a reduction of adverse events (odds ratio 0.569, 95% CI 0.333–0.970) in the groups receiving Rebamipide; $p=0.038$). This effect of Rebamipide deserves special attention and requires additional study, as the result was at the border of statistical significance in the subanalysis of three studies with a large margin of risk reduction in one of them (with the largest sample of patients).

Conclusion. The present meta-analysis demonstrated that the Rebamipide addition to *H. pylori* eradication regimens significantly improves the treatment effectiveness in the Russian patient population.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, eradication therapy, adverse events, Rebamipide

For citation: Andreev DN, Maev IV, Bordin DS, Lyamina SV, Dicheva DT, Fomenko AK, Bagdasarian AS. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. Consilium Medicum. 2022;24(5):333–338. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

[✉]Dmitry N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Введение

Helicobacter pylori является одним из наиболее распространенных патогенов человека, вызывающих целый ряд заболеваний гастродуоденальной зоны [1, 2]. Согласно последнему систематическому обзору 44,3% (95% доверительный интервал – ДИ 40,9–47,7) мировой популяции инфицировано данным микроорганизмом [3]. В Российской Федерации распространенность инфекции *H. pylori* по состоянию на 2019 г. составляет 35,3% и имеет тенденцию к снижению, наблюдаемую в ряде других стран мира [4].

Для разрешения воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), ассоциированных с *H. pylori*, всем инфицированным пациентам рекомендуется назначение эрадикационной терапии [5–9]. Вместе с тем вследствие роста антибиотикорезистентности данного патогена последние данные крупных исследований и метаанализов свидетельствуют о прогрессивном снижении эффективности схем эрадикации [10–13]. С учетом отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем эрадикации [14, 15]. В этом направлении убедительные данные, подтвержденные крупнейшими метаанализами, продемонстрированы при добавлении препарата висмута в состав схем, использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП), в наименьшей степени зависящих от фенотипических вариантов клиренса (рабепразол и эзомепразол), удвоении суточной дозировки ИПП в рамках эрадикации, добавлении пробиотиков в состав схем эрадикации [16–21]. Помимо этого достаточно перспективным представляется добавление гастропротектора ребамипида к схемам эрадикации [22, 23]. Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка, а также снижает активацию NF-κB и продукцию интерлейкина-8, индуцированную *H. pylori* [24, 25]. В двух независимых метаанализах, проведенных к настоящему времени, показано, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии достоверно повышает эффективность лечения (отношение шансов – ОШ 1,737, 95% ДИ 1,194–2,527; ОШ 1,753, 95% ДИ 1,312–2,343) [26, 27]. Однако эти работы систематизировали исследования из разных регионов мира без дополнительной эффективной субпопуляционной оценки

по индивидуальным странам. Этот аспект является очень важным, учитывая этнические различия в паттернах метаболизма лекарственных препаратов, которые могут обуславливать вариативность эффективности эрадикационной терапии [28, 29]. Беря во внимание этот факт, основной целью настоящего метаанализа мы определяем систематизацию данных о влиянии ребамипида на эффективность и безопасность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у российского контингента пациентов.

Материалы и методы

Поиск исследований. Основной поиск оригинальных исследований проводился в электронной базе данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе Научной электронной библиотеки (НЭБ – Elibrary.ru). Для «серого» поиска использовалась поисковая система Google (Google.com), в которой анализировался пул работ из абстракт-буков и постеров. В названных электронных базах нами анализировались заголовки и абстракты (аннотации). Для поиска использовались следующие комбинации ключевых слов: «ребамипид» и «*Helicobacter*» или «ребамипид» и «эрадикация». Глубина поиска составила 7 лет: с января 2016 г. (год появления ребамипида на российском рынке) до июля 2022 г. (включительно).

Критерии отбора исследований. Критериями включения в метаанализ были российские контролируемые исследования как минимум с двумя группами сравнения; назначение ребамипида одновременно с назначением эрадикационной схемы; первичная диагностика и последующий контроль эрадикации при помощи валидированных тестов (уреазный дыхательный тест, быстрый уреазный тест, гистологическое или культуральное исследование); контроль эрадикации не ранее чем через 4 нед после окончания курса эрадикационной терапии.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.023 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Результаты представлены в ОШ и 95% ДИ улучшения эффективности при использовании ребамипид-содержащих схем эрадикационной терапии в сравнении со схемами без ребамипида. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и I²-критерия. При результатах $p < 0,05$ и I² > 50 констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

Лямина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8300-8988

Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9224-7382

Фоменко Алексей Константинович – преподаватель каф. фармакологии, аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1794-7263

Багдасарян Армине Сейрановна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0528-2903

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Dmitry S. Bordin – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Tver State Medical University. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Svetlana V. Lyamina – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-8300-8988

Diana T. Dicheva – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-9224-7382

Aleksei K. Fomenko – Lecturer, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-1794-7263

Armine S. Bagdasarian – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-0528-2903

Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.

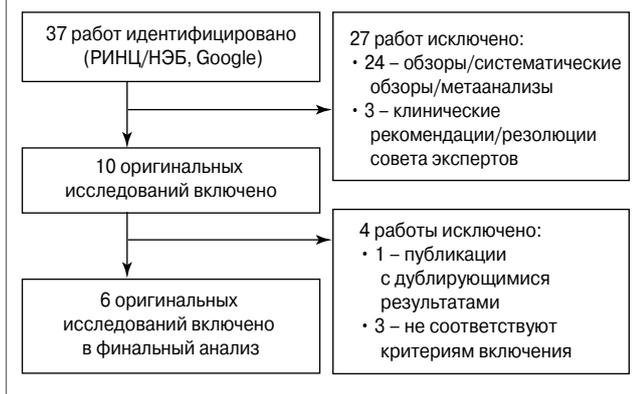


Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. Pylori*.

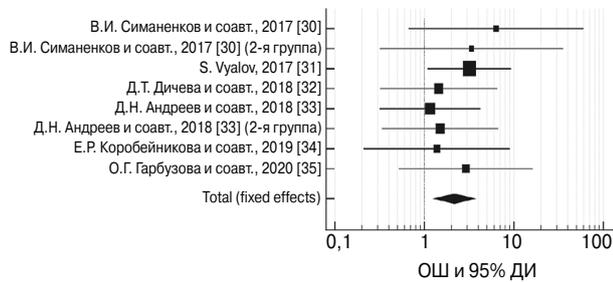
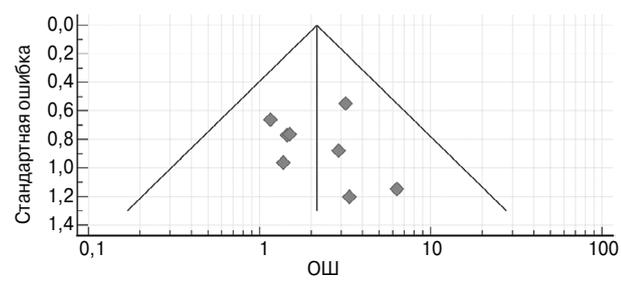


Рис. 3. Воронкообразный график для оценки вероятности наличия публикационной ошибки.



ошибки оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета корреляционного теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера.

Результаты

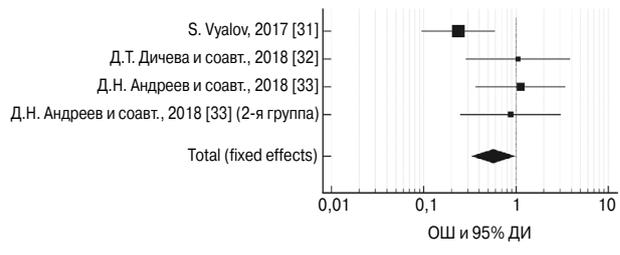
Поиск исследований. Поиск по электронным базам данных выявил 37 работ для последующего анализа. Из них 27 исследований исключено, так как они не являлись оригинальными клиническими исследованиями (24 – обзоры/систематические обзоры/метаанализы; 3 – клинические рекомендации/резолуции совета экспертов). Отобранные 10 работ детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 4 исследования было исключено (рис. 1). В итоге 6 оригинальных исследований включено в настоящий метаанализ [30–35] (табл. 1).

Эффективность. В 6 контролируемых исследованиях с кумулятивной популяцией (учитывая двойные сравнения между несколькими группами) 531 пациент (273 – в группах с ребамипидом, 258 – в группах без ребамипида) обобщенная эффективность эрадикации составила 90,376% (95% ДИ 86,311–93,560) у пациентов, принимавших реба-

Таблица 1. Характеристика отобранных исследований

Автор, год, исследование	Схема(ы) с включением ребамипида	Схема(ы) сравнения
В.И. Симаненков и соавт., 2017 [30]	Тройная терапия с омепразолом и препаратом висмута – 10 дней; ребамипид – 4 нед	Тройная терапия с омепразолом – 10 дней
		Тройная терапия с омепразолом и препаратом висмута – 10 дней
S. Vyalov, 2017 [31]	Тройная терапия с эзомепразолом – 14 дней; ребамипид – 14 дней	Тройная терапия с эзомепразолом – 14 дней
Д.Т. Дичева и соавт., 2018 [32]	Тройная терапия с омепразолом – 10 дней; ребамипид – 10 дней	Тройная терапия с омепразолом – 10 дней
Д.Н. Андреев и соавт., 2018 [33]	Тройная терапия с омепразолом – 10 дней; ребамипид – 10 дней	Тройная терапия с омепразолом – 10 дней
		Тройная терапия с омепразолом – 10 дней
Е.Р. Коробейникова и соавт., 2019 [34]	Тройная терапия с пантопрозолом – 14 дней; ребамипид – 14 дней	Тройная терапия с пантопрозолом – 14 дней
О.Г. Гарбузова и соавт., 2020 [35]	Тройная терапия с рабепразолом – 14 дней; ребамипид – 4 нед	Тройная терапия с рабепразолом – 14 дней

Рис. 4. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ безопасности включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.



мипид, и 81,681% (95% ДИ 76,499–86,141) у пациентов, получавших схемы эрадикации без ребамипида. Метаанализ показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 2,162, 95% ДИ 1,268–3,685; $p=0,005$); рис. 2. Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ($p=0,863$; $I^2=0,00\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов. При исключении из метаанализа исследования, в котором ребамипид использовался в схеме тройной терапии с добавлением висмута, значимый результат сохранялся (ОШ 1,924, 95% ДИ 1,088–3,404; $p=0,025$; $I^2=0,00\%$).

Вероятность наличия публикационной ошибки оценена при помощи построения воронкообразного графика, а также расчета теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразного графика (рис. 3) выраженной асимметрии не выявлено. Помимо этого, значимая публикационная ошибка исключена по результатам теста Бегга–Мазумдара (Kendall's tau b – 0,3571; $p=0,2160$) и теста регрессии Эггера ($p=0,6278$).

Безопасность. Из 6 контролируемых исследований данные о частоте развития побочных явлений на фоне эрадикационной терапии были доступны только в 3 работах [31–33]. Метаанализ частоты побочных явлений продемонстрировал, что в группах, принимавших ребамипид, отмечается снижение частоты побочных явлений на границе статистической значимости (ОШ 0,569, 95% ДИ 0,333–0,970; $p=0,038$); рис. 4. Значимой гетерогенности

между результатами исследований не выявлено ($p=0,1015$; $\Gamma^2=51,74\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов.

Обсуждение

Инфекция *H. pylori* является ведущим этиологическим фактором различных заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1, 2, 7]. Согласно последним национальным и международным рекомендациям эрадикационная терапия должна назначаться всем *H. pylori*-инфицированным пациентам [8, 36]. Традиционно в клинической практике для эрадикации данного патогена используется комбинация ИПП и антибактериальных препаратов [6]. Однако, как показывают последние крупные исследования, частота неэффективного лечения при использовании данной комбинации составляет примерно 20–30% [16]. Во многом это определено ростом количества резистентных штаммов микроорганизма в популяции [37, 38]. Учитывая отсутствие принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori*, особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем эрадикации [14–16]. Как показывают проведенные метааналитические работы, достаточно перспективным представляется включение ребамипида в схемы эрадикационной терапии [26, 27]. Данный препарат не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка, а также оказывает противовоспалительное действие, заключающееся в снижении продукции интерлейкина-8, индуцированной *H. pylori* [24, 25].

Основной целью настоящего метаанализа являлась актуализация данных о влиянии ребамипида на эффективность и безопасность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у российского контингента пациентов, так как в ранних метааналитических работах происходила систематизация результатов из разных стран без эффективной субпопуляционной оценки по индивидуальным странам. Результаты данного метаанализа, обобщившего 6 контролируемых исследований, показали, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ 2,162, 95% ДИ 1,268–3,685; $p=0,005$). Эти результаты полностью согласуются с ранними метаанализами (ОШ 1,737, 95% ДИ 1,194–2,527; ОШ 1,753, 95% ДИ 1,312–2,343) [26, 27]. Вместе с тем в нашей работе впервые показано, что у пациентов, принимавших ребамипид, отмечается снижение частоты побочных явлений на границе статистической значимости (ОШ 0,569, 95% ДИ 0,333–0,970; $p=0,038$). Хотя стоит отметить, что этот результат требует осторожной интерпретации и дополнительного изучения, так как получен на границе статистической значимости при субанализе трех работ с большим перевесом в сторону снижения риска в одной из них (с самой крупной выборкой пациентов). С другой стороны, в литературе имеются данные о способности ребамипида редуцировать диспепсические симптомы и клинические проявления со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, однако при этом препарат, как правило, использовался достаточно длительно [39–42].

В метаанализе имеются недостатки, в частности существенная гетерогенность между включенными в анализ контролируемыми исследованиями, заключающаяся в длительности эрадикационной терапии и выборе ИПП. Помимо этого, в одной работе использовалась модифицированная тройная терапия с одновременным использованием как ребамипида, так и препарата висмута [30]. Несмотря на это, настоящая работа впервые показала, что ребамипид достоверно повышает эффективность эрадикации при добавлении к тройной схеме терапии у российского контин-

гента пациентов. Для последующей объективизации роли ребамипида в рамках повышения эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* и влияния на регресс побочных явлений требуются дальнейшие, более крупные, контролируемые исследования в нашей стране.

Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации *H. pylori* достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

Литература/References

- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 11th ed. 2020.
- Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current Helicobacter pylori Diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1458. DOI:10.3390/diagnostics11081458
- Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76.
- Bordin D, Plavnik R, Tivanova E, et al. Trends in the prevalence of Helicobacter pylori in Russia. *Helicobacter*. 2020;25(Suppl. 1):e12745:64-65.
- Lee YC, Chen THH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676-82.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori. *Медицинский Совет*. 2012;8:10-9 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniia infektsii Helicobacter pylori. *Meditsinskiy Sovet*. 2012;8:10-9 (in Russian)].
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека*. 2016;6:24-33 [Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, et al. Evoliutsiia predstavlenii o definitsii, klassifikatsii, diagnostike i lechenii gastrita, assotsirovannogo s infektsiei Helicobacter pylori (po materialam Kiotskogo konsensusa, 2015). *Farmateka*. 2016;6:24-33 (in Russian)].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70-99 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70-99 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53-74 [Ivashkin VT, Maev IV, Kaprin AD, et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53-74 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74

10. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, et al. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther*. 2016;23(3):e880-93.
11. Puig I, Baylina M, Sánchez-Delgado J, et al. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *Helicobacter pylori* first-line treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2740-53.
12. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al; Hp-EuReg Investigators. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2020;70(1):40-54. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321372
13. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16-24 [Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG, et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):16-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000156
14. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;2:76-83 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Vozmozhnosti optimizatsii eradikatsionnoi terapii infektsii *Helicobacter pylori* v sovremennoi klinicheskoi praktike. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;2:76-83 (in Russian)].
15. Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Готовы ли врачи первичного звена соблюдать протоколы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: результаты опроса 2020–2021 годов. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):455-68 [Bordin DS, Krolevets TS, Livzan MA. Gotovy li vrachi pervichnogo звена sobliudat' protokoly diagnostiki i lecheniia zabolevaniy, assotsiirovannykh s *Helicobacter pylori*: rezul'taty oprosa 2020–2021 godov. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2021;49(7):455-68 (in Russian)].
16. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4). DOI:10.1111/hel.12392
17. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870-8. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311019
18. Alkim H, Koksar AR, Boga S, et al. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017;24(6):e751-7. DOI:10.1097/MJT.0000000000000389
19. Wang F, Feng J, Chen P, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41(4):466-75. DOI:10.1016/j.clinre.2017.04.004
20. Zhu XY, Liu F. Probiotics as an adjuvant treatment in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Dig Dis*. 2017;18(4):195-202. DOI:10.1111/1751-2980.12466
21. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):158-63 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Maev IV. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):158-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200608
22. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586/egh.10.25
23. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97-104 [Andreev DN, Maev IV. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200455
24. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895-9.
25. Lee KH, Kim JY, Kim WK, et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441-8.
26. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29 Suppl. 4:20-4. DOI:10.1111/jgh.12769
27. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI:10.3390/jcm8091498
28. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):5-9 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Faktory mikro- i makroorganizma, vliiaushchie na effektivnost' antikhelikobakternoi terapii. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):5-9 (in Russian)].
29. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(8):5-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178985-12
30. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Филь Т.С., Хубиева А.Х. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования БАСТИОН. *Фарматека*. 2017;5(17):65-71 [Simanenkov VI, Bakulina NV, Fil' TS, Khubieva AKH. Otsenka effektivnosti eradikatsii *H. pylori* pri dobavlenii k skheme lecheniia tsitoprotektivnogo preparata rebamipid: rezul'taty issledovaniia BASTION. *Farmateka*. 2017;5(17):65-71 (in Russian)].
31. Vyalov SS. Efficacy and tolerability of rebamipide in triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized clinical trial. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(Suppl. 1). Available at: <https://ueg.eu/library/efficacy-and-tolerability-of-rebamipide-in-triple-therapy-for-eradication-of-helicobacter-pylori-a-randomized-clinical-trial/153228>. Accessed: 20.07.2022.
32. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* пилотное исследование. *Медицинский Совет*. 2018;(3):86-89 [Dicheva DT, Andreev N, Partsvania-Vinogradova IV, Maev IV. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study. *Medical Council*. 2018;(3):86-89 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-3-86-89
33. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890827-32
34. Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю. Комплексная терапия *Helicobacter pylori*-ассоциированных эрозивных поражений гастродуоденальной зоны с применением ребамипида и интерактивных обучающих технологий у юношей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;169(9):27-31 [Korobeynikova ER, Shkatova EYu. The treatment of *Helicobacter pylori*-associated erosive lesions of gastroduodenal zone with the use of interactive learning technologies and rebamipide in young men. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9):27-31 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-169-9-27-31
35. Гарбузова О.Г., Каимова Е.Р. Эффективность добавления ребамипида к эрадикационной терапии 1-й линии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. *Вестник научных конференций*. 2020;11-1(63):42-5 [Garbuzova OG, Kaiumova ER. Effektivnost' dobavleniia rebamipida k eradikatsionnoi terapii 1-i linii u patsientov s *H. pylori*-assotsiirovannyimi erozivno-iazvennyimi porazheniiami gastroduodenal'noi zony. *Vestnik nauchnykh konferentsii*. 2020;11-1(63):42-5 (in Russian)].
36. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1): 6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
37. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. *Медицинский Совет*. 2013;10:11-5 [Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Kliniko-molekulyarnye aspekty rezistentnosti *Helicobacter pylori* k antibakterial'nykh preparatam. *Meditsinskii Sovet*. 2013;10:11-5 (in Russian)].
38. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач*. 2014;2:34-9 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Antibiotikorezistentnost' *Helicobacter pylori*: ot klinicheskogo znachenii do molekulyarnykh mekhanizmov. *Lechashchii vrach*. 2014;2:34-9 (in Russian)].
39. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250-60.
40. Li M, Yin T, Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. *Chinese J Gastroenterol Hepatol*. 2015;24:667-73.
41. Park S, Park SY, Kim YJ, et al. Effects of Rebamipide on Gastrointestinal Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016;40(3):240-7. DOI:10.4093/dmj.2016.40.3.240
42. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU