

Критический анализ публикации «Метаанализ: эзомепразол или рабепразол в сравнении с ингибиторами протонной помпы первого поколения в лечении инфекции *Helicobacter pylori*»

© Д.м.н. проф. Е.Л. НИКОНОВ^{1*}, к.м.н. А.Г. СОЛОДОВНИКОВ², к.м.н. В.О. КАЙБЫШЕВА¹, д.м.н., доц. А.В. СИДОРОВ³, д.м.н., проф. С.А. БУЛГАКОВ¹, д.м.н., проф. И.О. ИВАНИКОВ⁴, д.м.н., проф. В.В. ВЛАСОВ⁵

¹ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁵Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: акцентировать внимание практикующих врачей, научных работников и представителей регуляторных ведомств на необходимости и доступности критической оценки результатов метаанализов.

Материал и методы. Критический разбор методологического качества, результатов и выводов систематического обзора с метаанализом сравнения схем эрадикационной антихеликобактерной терапии с включением ингибиторов протонной помпы (ИПП) нового или первого поколений. Применены русскоязычная версия опросника AMSTAR, а также методы статистической интерпретации результатов метаанализа.

Результаты. Показано, что анализируемый систематический обзор с метаанализом написан с серьезными нарушениями методов отбора публикаций и интерпретации данных, с отклонениями как от общепринятых правил проведения мета-анализа, так и от заявленных авторами критериев. Авторы метаанализа необоснованно преувеличили клиническую значимость полученных минимальных различий между группами и сделали вводящие читателя в заблуждение выводы о превосходстве схем эрадикации *H. pylori* с включением ИПП нового поколения над схемами с ИПП первого поколения.

Заключение. Приведенный в статье пример демонстрирует, что не только практикующие врачи, но и разработчики клинических рекомендаций не всегда критически подходят к оценке качества метаанализов, априори полагая результаты такого способа обобщения данных наиболее приближенными к истине. В настоящее время принятие клинического решения о выборе ИПП нового или первого поколения в схемах эрадикационной антихеликобактерной терапии на основании результатов разобранного метаанализа представляется необоснованным и нецелесообразным.

Ключевые слова: метаанализ, доказательная медицина, ингибиторы протонной помпы, *H. pylori*, эрадикационная антихеликобактерная терапия, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, омепразол, лансопразол.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Никонов Евгений Леонидович — д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: NikonovEL@mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3021-6534>

Солодовников Александр Геннадьевич — к.м.н. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Кайбышева Валерия Олеговна — к.м.н. ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Сидоров Александр Вячеславович — д.м.н., доц. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Минздрава России, Ярославль, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1111-2441>

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8793-752X>

Иваников Игорь Олегович — д.м.н., проф. ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Власов Василий Викторович — д.м.н., проф. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5203-549X>

Автор, отвечающий за переписку: Никонов Е.Л., e-mail: NikonovEL@mos.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Никонов Е.Л., Солодовников А.Г., Кайбышева В.О., Сидоров А.В., Булгаков С.А., Иваников И.О., Власов В.В. Критический анализ публикации «Метаанализ: эзомепразол или рабепразол в сравнении с ингибиторами протонной помпы первого поколения в лечении инфекции *Helicobacter pylori*. Доказательная гастроэнтерология. 2018;7(4):44–62.

<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704144>

Critical analysis of the publication «Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection»

© E.L. NIKONOV^{1*}, A.G. SOLODOVNIKOV², V.O. KAIBYSHEVA¹, A.V. SIDOROV³, S.A. BULGAKOV¹, I.O. IVANIKOV⁴, V.V. VLASOV⁵

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia;

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia;

⁴Central Kremlin Hospital and Polyclinic of The Office of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁵Society of Evidence-Based Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

The aim — to attract attention of practicing physicians, research fellows and regulatory agency representatives to the necessity and accessibility of the critical review of metaanalyses.

Material and methods. Critical review of methodological quality, results and conclusions of systematic review with metaanalysis comparing helicobacter eradication regimens containing proton pump inhibitors (PPI) of the first and new generation. Russian version of AMSTAR questionnaire as well as statistical methods of interpretation of meta-analysis results were applied.

Results. Critical review demonstrated serious breaches in the methods of selection of articles and interpretation of results of meta-analysis under study with deviations from both general rules for the conduct of metaanalysis and criteria defined by the authors themselves. Authors unreasonably aggravated clinical significance of minimal differences identified during the metaanalysis and made a confusing conclusion of superior efficacy of *H. pylori* eradication using new generation PPIs compared to regimens containing first generation PPIs.

Conclusion. Example of meta-analysis review provided in this article showed that general practitioners are not the only ones that accept metaanalysis results without critical analysis, the same is applicable for the clinical guidance developers who tend to assess such secondary methods of data aggregation as the most accurate *a priori*. Currently, clinical decision related to the choice of new generation or first-generation PPI for helicobacter eradication regimen should not be based on the results of the reviewed metaanalysis as this will be unreasonable and unreliable decision.

Keywords: meta-analysis, evidence-based medicine, proton pump inhibitors, *H. pylori*, helicobacter eradication regimens, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole, omeprazole, lansoprazole.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Nikonov Evgeny Leonidovich — MD, PhD, Doct. of Med. Sci., Professor, Pirogov Russian Medical Research University of Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia

Solodovnikov A.G. — MD, PhD, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Yekaterinburg, Russia;

Kaibysheva Valeria Olegovna — MD, PhD, Pirogov Russian Medical Research University of Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia;

Sidorov A.V. — MD, PhD, Doct. of Med. Sci., Associate Professor, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

Bulgakov Sergey Aleksandrovich — MD, PhD, Doct. of Med. Sci., Professor, Pirogov Russian Medical Research University of Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia;

Ivanikov Igor Olegovich — MD, PhD, Doct. of Med. Sci., Professor, Central Kremlin Hospital with Polyclinic of Presidential Affairs Office of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Vlasov Vasily Viktorovich — MD, PhD, Doct. of Med. Sci., Professor, Interregional Society of Evidence-Based Medicine Specialists, Moscow, Russia

Corresponding author: Nikonov Evgeny Leonidovich, NikonovEL@mos.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Nikonov EL, Solodovnikov AG, Kaibysheva VO, Sidorov AV, Bulgakov SA, Ivanikov IO, Vlasov VV. Critical analysis of the publication «Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection». *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2018;7(4):44-62. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704144>

Внедрение принципов доказательной медицины (evidence based medicine — термин, который был предложен группой канадских ученых из Университета Мак-Мастера) в принятие решений в рутинной клинической практике и при разработке клинических рекомендаций и руководств началось с 90-х годов XX века. Доказательная медицина представляет собой методологический подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению,

обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациента [1].

В видении разработчиков концепции доказательной медицины она рассматривалась в первую очередь как инструмент, который позволял бы врачу ориентироваться в потоке разнородной медицинской информации, объем которой лавинообразно нарастает с каждым годом [2]. Для упрощения принятия решений были разработаны многочисленные шкалы оценки уровней доказательности, а также уровней убедительности и значимости рекомендаций, которых уже к началу XXI века насчитывалось более 40 [3]. При этом большинство подобных шкал и систем оценки

оставались узкоспециализированными и использовались при разработке клинических рекомендаций, и только небольшая их часть (30%) могла использоваться практикующими врачами в практике принятия повседневных решений [4]. В обзоре Н.С. Андреевой и соавт. [3] для сравнительного анализа были выбраны наиболее известные системы оценки достоверности доказательств и убедительности рекомендаций: SIGN, OCEBM, GRADE, NICE и NHMRC, каждая из которых обладает как преимуществами, так и недостатками в отношении скорости и взвешенности принятия клинических решений. Мы настоятельно рекомендуем ознакомиться с полным текстом данного обзора для более полного понимания ситуации с системами оценки достоверности доказательств.

Исторически среди практикующих врачей получила широкое распространение система ранжирования уровней доказательности по OCEBM, разработанных в Оксфордском центре доказательной медицины, которая в различных модификациях использовалась как отдельными авторами, так и профессиональными сообществами при разработке документов и рекомендаций [5].

Основным отрицательным моментом широкого использования системы OCEBM, особенно в ее ранних модификациях, была визуальная «привязка» уровня доказательства к методологии исследования или вторичного анализа данных. Например, высшим уровнем доказательности являлся систематический обзор с метаанализом, что создавало у многих читателей ложное впечатление о том, что сам по себе методологический подход в виде метаанализа гарантирует высокий уровень доказательности. К сожалению, отсутствие формальных подходов к оценке методологического качества публикации в ранних версиях OCEBM (в отличие, например, от системы GRADE) привело к тому, что во многих случаях, включая даже этап разработки клинических рекомендаций, срабатывал триггер — если найден метаанализ, это автоматически означает наличие наивысшего из доступных уровней доказательности. Подобный подход нашел отражение и в Российских нормативно-правовых актах: например, Постановлением Правительства РФ №871 от 28.08.14 «Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» безальтернативно предусмотрено присвоение наивысшего (I) уровня доказательности результатов и наивысшего уровня убедительности доказательств (A) систематическим обзорам и метаанализам [6].

В 2016 г. был опубликован анализ методологического качества 682 систематических обзоров с метаанализом (выполнен в 63% всех систематических

обзоров) [7]. В большинстве случаев использованы классические, разработанные еще в 60-х годах XX века, методы метаанализа, что не всегда было обосновано и часто не являлось оптимальным подходом к проведению анализа. Хотя в 70% обзоров был проведен анализ смещающих факторов и качества исходных публикаций, эта информация редко (16%) учитывалась при объединении данных, в том числе при проведении метаанализа. Только в 7% всех проанализированных обзоров были проведены анализ возможной систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований («publication bias»), и поиск возможных неопубликованных данных. В 30% обзоров были недостаточно освещены методологические аспекты — методика и логика поиска, оценка смещения и качества результатов, анализ ограничений в найденных публикациях, определение клинически значимых отличий между методами лечения и так далее. Авторы пришли к выводу, что при лавинообразном росте числа публикуемых систематических обзоров, в абсолютном выражении наблюдается и рост низкокачественных и соответственно искажающих результаты публикаций.

В отношении метааналитических методик также должно быть понимание того, что сами по себе результаты статистического объединения данных при метаанализе не могут быть основой для принятия клинического решения — помимо статистической интерпретации (наличие/отсутствие статистической значимости), в обязательном порядке должна проводиться и клиническая интерпретация результатов — насколько выявленные различия клинически применимы, насколько они важны для пациента, какую дополнительную нагрузку (в плане финансового бремени, влияния на качество жизни, удобства применения для пациента) они несут, иными словами, какова реальная цена повышения эффективности и ее влияние на исход для пациента.

Одним из ярких примеров критики «статистического» подхода к интерпретации результатов является комментарий к метаанализу G. Iatridou и соавт. «The effectiveness of hydrokinesiotherapy on postural balance of hemiplegic patients after stroke: a systematic review and metaanalysis» [8], опубликованный М. Saltychev и соавт. [9] в феврале 2018 г. В данном комментарии авторы указывают, что при интерпретации данных метаанализа необходимо ориентироваться не на точечные оценки (средний эффект), а на доверительные интервалы для величины эффекта, и рассматривать нижнюю границу для доверительного интервала (минимальную эффективность) как величину, которая должна сопоставляться с оценкой клинической значимости. Аналогичной позиции придерживаются и авторы обзорной статьи 2014 г., в которой уделяется

особое внимание клинической значимости результатов метаанализа: авторы предлагают 8-этапный подход к проведению метаанализа, который должен последовательно исключить все возможные источники методологических ошибок, с последующей интерпретацией клинической значимости полученного доверительного интервала [10].

В связи с вышеизложенным все большую актуальность приобретает проблема оценки методологического качества метаанализов и осознанный отход от принципа «метаанализ — наивысший уровень доказательности». У практикующих врачей и представителей медицинских профессиональных сообществ, равно как и среди организаторов здравоохранения, должно быть четкое понимание, что без подробной оценки методологического качества и клинической значимости результатов метаанализа его интерпретация невозможна, а «слепое» использование результатов любого метаанализа в принятии решений может иметь негативные последствия, в первую очередь для пациентов, которым может быть предложено неэффективное, небезопасное или избыточно дорогостоящее лечение.

О.Ю. Ребровой и В.К. Федеяевой [6, 11] в 2016 г. была опубликована русскоязычная версия вопросника AMSTAR, разработанного в 2007 г. как валидированный инструмент для оценки методологического качества систематических обзоров, основанный на комбинации элементов многочисленных предыдущих систем оценки. Данный инструмент позволяет с высокой степенью надежности оценить методологическое качество систематического обзора и метаанализа и принять взвешенное решение о возможности применения его результатов для принятия клинического решения и/или использования в разработке клинических рекомендаций и руководств.

В данной статье, используя русскоязычную версию вопросника AMSTAR, а также методы статистической интерпретации результатов метаанализа, мы проведем критический разбор методологического качества, результатов и выводов систематического обзора с метаанализом А. McNicholl и соавт. «Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection», опубликованного в 2012 г. [12]. Указанный метаанализ находится в открытом доступе на сайте издателя <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x>. Метаанализ А. McNicholl и соавт. [12] является одним из важных источников, на которых основаны рекомендации международного консенсуса по лечению инфекции *Helicobacter pylori* V. Maastricht (2017), а также рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых (2018) [13, 14].

Материал и методы

Оценка методологического качества систематического обзора с метаанализом проводилась в несколько этапов.

- На первом этапе был заполнен русскоязычный опросник AMSTAR и интерпретировано общее качество публикации на основании оценки результатов в опроснике [6].

- На втором этапе был произведен поиск публикаций, на которых были основаны результаты анализа, и произведена независимая оценка достаточности информации и методологического качества отдельных публикаций.

- На третьем этапе были проанализированы статистические результаты метаанализа с расчетом 95% доверительных интервалов для показателей эффективности в отдельных группах, а также интерпретацией 95% доверительных интервалов (ДИ) для показателей эффективности и относительного риска (ОР).

При проведении поиска публикаций использовались базы данных и источники, представленные в метаанализе: базы данных Medline, PubMed ISI Web of Knowledge, Cochrane Central Register of Controlled Trials и EMBase, рефераты выступлений/публикаций в *Digestive Disease Week*, *United European Gastroenterology Week* и *International Workshop on Helicobacter and Related Bacteria*. При отсутствии информации о публикации предпринимались попытки прямых контактов с авторами публикаций через профессиональные сети и/или указанные в открытых источниках контактные данные.

Каждая полученная публикация оценивалась на соответствие заявленным в метаанализе критериям включения:

- 1) наличие данных об эрадикации *H. pylori* в рандомизированных сравнительных исследованиях;
- 2) режимы эрадикации, включавшие ИПП и два антибиотика;
- 3) как минимум две группы пациентов, лечение которых отличалось только используемым ИПП;
- 4) сравнение ИПП нового поколения (эзомепразола или рабепразола) между собой или с ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол или пантопразол);
- 5) включение пациентов, ранее не получавших эрадикационную антихеликобактерную терапию;
- 6) верификация инфекции *H. pylori* на основании положительного результата одного из следующих методов исследования — гистологического, культурального, быстрого уреазного теста или уреазного дыхательного теста;
- 7) подтверждение эрадикации с помощью гистологического метода или уреазного дыхательного теста не ранее чем через 4 нед после завершения лечения.

В ходе литературного поиска также проводилась оценка величины, которую авторы публикаций и/или профессиональные сообщества расценивают как наименьшую величину клинически значимых различий (наименьшее клинически значимое различие) (*minimal clinically important difference* — MCID). В публикации P-I. Hsu и соавт. [15] расчет объема выборки предполагал выявление различий в эффективности терапии в 15% по абсолютной величине (выявление различий между 78 и 93%); в публикации VWY. Lee и соавт. [16] предполагалось, что различия должны достигнуть 30%; в статье N. Vakil и соавт. [17] расчет объема выборки производился на основе предположения об эквивалентной эффективности двух режимов эрадикационной терапии — граница эквивалентности установлена на уровне 15%. Дополнительно были проанализированы и другие, не входившие в метаанализ публикации, в которых расчет объема выборки производился с целью достижения заранее выбранной величины клинически значимых различий: например, в статье K. Chulertlith и соавт. [18] в расчет объема выборки была заложена граница 18%, в публикации A. Federico и соавт. [19] в расчет объема выборки была заложена граница неуступающей эффективности, составляющая 10%, со ссылкой на черновик руководства по исследованиям неуступающей эффективности Food and Drug Administration (FDA) США. Следует отметить, что в 2016 г. FDA опубликовало финальную версию данного руководства, в которой на основании большого опыта экспертной оценки клинических исследований антибактериальных препаратов была установлена рекомендуемая граница неуступающей эффективности для антибактериальных препаратов — 15% [20]. Учитывая, что по данным вышеприведенных публикаций, эффективность эрадикации *H. pylori* составляет в среднем 70–80%, 15% от такой величины составляет 12–14%, что согласуется с представленными выше границами. Соответственно, в качестве минимальной клинически значимой величины отличий (MCID) в настоящей публикации будет использована минимальная величина в 12%. Необходимо отметить, что для доказательства превосходства одного режима терапии над другим при данных условиях и данной границе MCID необходимо, чтобы в исследование были включены около 200 пациентов в каждую группу.

Статистический анализ полученных результатов метаанализа предусматривал расчет 95% ДИ для долей (методом Клоппера—Пирсона) и для разницы долей (методом Ньюкомба) между двумя вариантами лечения. Расчет будет проведен для основной цели метаанализа — сравнения частоты эрадикации *H. pylori* при применении схем с новыми ИПП и ИПП первого поколения. Для дополнительных целей метаанализа — сравнения новых ИПП между со-

бой и сравнения в группах в зависимости от интенсивности метаболизма CYP2C19 — расчет ДИ проводиться не будет.

Результаты

Оценка методологического качества метаанализа при помощи русскоязычной версии опросника AMSTAR

Результаты оценки метаанализа по AMSTAR представлены в **табл. 1**. Из выявленных методологических недочетов следует обратить особое внимание на нижеследующие.

1. Несмотря на достаточно подробное описание методологии поиска и отбора исследований, информация об исключенных из анализа исследованиях представлена только в схеме отбора и не представлена в отдельной таблице с описанием характеристик каждого исследования.

2. Характеристика включенных исследований ограничивается описанием терапии в сравниваемых группах и описанием изучаемой конечной точки, при этом не приводятся важные базовые характеристики (возрастные, половые, расовые), что создает у читателя ложное впечатление о полной сопоставимости популяций в приведенных исследованиях. Кроме того, в представленной в метаанализе таблице с доступными характеристиками исследований в 30 из 35 исследований длительность терапии составляет 7 дней, в двух — 5 дней, в двух — 10 дней, и только в одном исследовании 14 дней. При этом в современных рекомендациях Maastricht V [13] и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [14] предусмотрена продолжительность эрадикационной терапии 14 дней, что ограничивает сопоставимость результатов данного метаанализа с текущим стандартом медицинской практики [13].

3. Отсутствует описание каких-либо формальных методов оценки методологического качества представленных исследований. Соответственно методы учета качества исследований при проведении метаанализа не использовались (оценивалась лишь гетерогенность результатов как таковых).

4. Авторы упоминают, что проводили оценку публикационного смещения, и описывают методологию проведения такого анализа (*funnel plots*), однако при описании и интерпретации результатов метаанализа оценка публикационного смещения не проводилась.

Анализ отдельных публикаций, включенных в метаанализ

В **табл. 2** приведено резюме критической оценки каждого из источников, включенных в изучаемый метаанализ.

Таблица 1. Оценка методологического качества метаанализа при помощи русскоязычной версии опросника AMSTAR
Table 1. Meta-analysis methodological quality evaluation by using of Russian version of the AMSTAR questionnaire

Вопрос	Балл
1. Был ли дизайн исследования заявлен заранее?	1
Да, цель работы (в форме клинического вопроса) и критерии включения исследований были определены в плане систематического обзора заранее	
2. Были ли отбор исследований и/или извлечение данных выполнены независимо двумя исследователями?	1
Да, были выполнены оба следующих условия: как минимум два исследователя независимо друг от друга выполнили отбор работ; описан способ достижения консенсуса в случае возникновения разногласий; как минимум два исследователя независимо друг от друга выполнили извлечение данных; описан способ достижения консенсуса в случае возникновения разногласий	
3. Был ли поиск литературных источников исчерпывающим?	1
Да, были выполнены два условия: использовались как минимум две электронные библиографические базы данных, приведены их названия, временной диапазон поиска, ключевые слова и/или термины MeSH (Medical Subject Headings), стратегия поиска; для поиска использовались дополнительные источники информации	
4. Были ли тип или язык публикации использованы в качестве критерия отбора исследований?	0
Неясно, нет информации	
5. Перечислены ли все исследования (включенные и исключенные)?	0
Нет, представлен перечень только включенных исследований	
6. Дана ли характеристика включенным исследованиям?	0
Неясно, неполная информация	
7. Была ли проведена оценка методологического качества исследований, описаны ли ее результаты?	0
Неясно, нет информации	
8. Учтено ли качество исследований в должной степени при формулировании выводов?	0
Неясно, влияние качества исследований на результаты анализа не было учтено при формулировании выводов	
9. Было ли обобщение результатов исследований проведено с помощью адекватных методов?	1
Да, соблюдалось следующее условие: при выборе статистической модели метаанализа были учтены результаты оценки гетерогенности исследований. При наличии статистически значимой гетерогенности исследований была рассмотрена клиническая приемлемость объединения результатов и использована модель случайных эффектов	
10. Была ли проведена оценка публикационного смещения?	0
Неясно, авторы упомянули оценку публикационного смещения, но не представили ее результаты	
11. Заявлен ли конфликт интересов и указаны ли источники финансирования?	1
Да, источники финансирования и конфликт интересов описаны	
Итого	5 (из 11)

Исходно авторами метаанализа в базах данных было найдено 4108 потенциально релевантных источников, из них исследователи на основании рефератов (abstracts) одобрили 193. Наш анализ отобранных авторами для проведения мета-анализа 35 из 193 статей показал, что 3 источника представляют собой тезисы в материалах научной конференции, 4 статьи доступны для ознакомления только в виде рефератов, данных о существовании одной статьи найти не удалось: статья М. Fernandez-Vermejo и соавт., цитируемая нами на основе описания в библиографии рассматриваемого мета-анализа, судя по библиографическому описанию, опубликована в журнале *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, в 93 томе за 2001 г. на с. 154 [21]. Однако по данным Medline, на страницах со 148 по 155 этого тома опубликована статья Ortega и соавт. *Growth hormone and nutrition as protective agent against methotrexate*

induced enteritis. Цитируемую в метаанализе статью М. Fernandez-Vermejo и соавт. при тщательном поиске найти не удалось и в других изданиях. Попытки прямого контакта с автором данной публикации через доступные каналы связи (электронная почта, социальные сети, профессиональные сети) не увенчались успехом. В связи с этим оценить соответствие указанных восьми источников заявленным в метаанализе критериям отбора не представлялось возможным.

При анализе доступных для ознакомления с полным текстом статей ($n=27$) выявлено, что критериям отбора не соответствуют 14. В первую очередь, несоответствие касается критерия 5: либо в методологии исследований указано, что разрешалось включение пациентов, ранее получавших эрадикационную терапию, либо информация о запрете включения таких пациентов отсутствовала.

Таблица 2. Критический анализ источников, вошедших в метаанализ
Table 2. Critical analysis of references included into meta-analysis

Источник	Соответствие источника критериям отбора в метаанализ	Методологические аспекты	Комментарий
Adachi (2003) [26]	Не соответствует — нет информации о критерии невключения: запрет на включение больных, ранее получавших эрадикационную терапию	<p>Популяция — монголы (исследование проведено в Японии)</p> <p>Объем выборки — 120 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 400 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 400 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 400 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки с подготовительным периодом терапии омепразолом <p>Продолжительность лечения 7 дней</p>	<p>Открытое исследование</p> <p>Дозы антибиотиков не соответствуют принятым в современных рекомендациях</p> <p>Длительность лечения не соответствует современной</p> <p>Нет информации о методе расчета размера выборки</p> <p>Частота эрадикации не различалась между группами</p>
Anagnostopoulos (2004) [27]	Соответствует	<p>Популяция — европеоиды (исследование проведено в Греции)</p> <p>Объем выборки — 156 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 40 мг 2 раз в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 40 мг 2 раз в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Указано, что формальный расчет объема выборки не проводился</p> <p>Эзомепразол 2 раза в сутки статистически значимо превосходил остальные сопоставимые между собой по частоте эрадикации режимы</p> <p>Расчетные данные:</p> <ul style="list-style-type: none"> 95% ДИ для частоты эрадикации в группе омепразола — 57,6—81,9% 95% ДИ для частоты эрадикации в группе эзомепразола 2 раза в сутки — 57,6—81,9% 95% ДИ разницы частот между группами — 3,4—32,6% (нижняя граница ДИ меньше MCID) <p>Ни длительность терапии, ни режим дозирования не соответствуют рекомендованным в настоящее время</p> <p>Нет информации о расчете объема выборки. Различий в частоте эрадикации <i>H. pylori</i> выявить не удалось</p>
Catalano (2002) [28]	Соответствует	<p>Популяция — европеоиды (исследование проведено в Италии)</p> <p>Объем выборки — 127 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 40 мг 1 раз в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 40 мг 1 раз в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 1 раз в сутки <p>Продолжительность терапии 5 дней</p>	<p>Статья на китайском языке, для изучения доступен только реферат</p> <p>Равная частота достижения эрадикации в группах</p> <p>Длительность терапии не соответствует рекомендованной в настоящее время</p>
Chen (2005) [29]	Нет возможности оценить	<p>Популяция — монголы (исследование проведено в Китае)</p> <p>Объем выборки — 104 пациента</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг + омепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Статья на китайском языке, для изучения доступен только реферат</p> <p>Равная частота достижения эрадикации в группах</p> <p>Длительность терапии не соответствует рекомендованной в настоящее время</p>

Продолжение табл. см. на след. стр.

Таблица 2. Критический анализ источников, вошедших в метаанализ (продолжение)
Table 2. Critical analysis of references included into meta-analysis

Источник	Соответствие источнику критериям отбора в метаанализ	Методологические аспекты	Комментарий
Choi (2007) [30]	Нет информации о критерии 7 отбора: не указано, через какое время оценивалась эффективность эрадикации	Популяция — монголоиды (исследование проведено в Китае) Объем выборки — 576 пациентов Режимы терапии: • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + пантопразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 40 мг 2 раза в сутки Продолжительность терапии 7 дней	Нет информации о расчете объема выборки Равная эффективность: частота достижения эрадикации была сопоставимой во всех группах Длительность терапии не соответствует рекомендованной в настоящее время
De los Rios (2009) [31]	Недостаточно информации	Популяция смешанная (исследование проведено в Перу) Объем выборки — 66 пациентов Режимы терапии: • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки Продолжительность терапии 10 дней	Не описан расчет объема выборки Статистически значимых отличий в частоте эрадикации не описано
Dojo (2001) [32]	Соответствует	Популяция — монголоиды (исследование проведено в Японии) Объем выборки — 170 пациентов • амоксициллин 750 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 400 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 750 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 400 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки Продолжительность терапии 7 дней	Нет информации о расчете объема выборки Различий в эффективности в зависимости от ИПП не выявлено, в том числе с учетом генотипа СУР2С19 Длительность терапии не соответствует рекомендованной в настоящее время
Fernandez-Velpejo (2001) [21]	Невозможно проверить		Резюме и полный текст статьи недоступны, указанные в выходных данных статьи информация о журнале, выпуске и номерах страниц соответствуют другой публикации, не связанной с темой метаанализа. Автор публикации недоступен для контактов
Hawkey (2003) [33]	Нет информации о критерии 5: «наивные» по антихеликобактерной терапии пациенты	Популяция — европеоиды (исследование проведено в Великобритании) Объем выборки — 66 пациентов Режимы терапии: • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки • кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки • кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки Продолжительность терапии 7 дней	Нет информации о расчете объема выборки Различия в эффективности между группами не были статистически значимыми Длительность терапии не соответствует рекомендованной в настоящее время

Продолжение табл. см. на след. стр.

Таблица 2. Критический анализ источников, вошедших в метаанализ (продолжение)
Table 2. Critical analysis of references included into meta-analysis

Источник	Соответствие источнику критериям отбора в метаанализ	Методологические аспекты	Комментарий
Hsu (2005) [15]	Соответствует	<p>Популяция — монголоиды (исследование проведено на Тайване) Объем выборки — 200 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 40 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + пантопразол 40 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Указан метод расчета объема выборки, в качестве клинически значимых различий запланирована величина 15%</p> <p>Статистически значимые отличия группы эзомепразола</p> <p><i>Расчетные данные:</i></p> <p>95% ДИ для частоты эрадикации в группе пантопразола — 87,6—93,4%</p> <p>95% ДИ для частоты эрадикации в группе эзомепразола 2 раза в сутки — 73,1—88,7%</p> <p>95% ДИ разницы частот между группами — 2,2—21,9% (нижняя граница ДИ меньше MCID)</p> <p>Материалы конференции, недостаточно информации для полноценного суждения о методологии исследования</p> <p>Следованы</p> <p>Показана сопоставимая частота эрадикации <i>H. pylori</i> независимо от типа ИПП</p>
Huh (2004) [34]	Недостаточно информации (материалы конференции)	<p>Популяция — монголоиды (исследование проведено в Южной Корее) Объем выборки — 168 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 250 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Указано, что формальный расчет объема выборки не проводился</p> <p>Доза и длительность применения антибиотиков не соответствуют принятым в настоящее время стандартам</p> <p>Показана сопоставимая частота эрадикации независимо от типа ИПП</p>
Inaba (2002) [35]	Соответствует	<p>Популяция — монголоиды (исследование проведено в Японии) Объем выборки — 183 пациента</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 3 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 3 раза в сутки + лансопризол 30 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 3 раза в сутки + рабепразол 10 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Указано, что формальный расчет объема выборки не проводился</p> <p>Доза и длительность применения антибиотиков не соответствуют принятым в настоящее время стандартам</p> <p>Показана сопоставимая частота эрадикации независимо от типа ИПП</p>
Kang (2008) [36]	Соответствует	<p>Популяция — монголоиды (исследование проведено в Южной Корее) Объем выборки — 327 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + пантопразол 40 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Нет информации о расчете объема выборки</p> <p>Показана равная эффективность курсов и независимость эффектов ИПП от генотипа CYP2C19</p> <p>Длительность терапии не соответствует рекомендациям в настоящее время</p>
Kawabata (2003) [37]	Не соответствует: нет информации о критерии включения «проводимая ранее эрадикационная терапия»	<p>Популяция — монголоиды (исследование проведено в Японии) Объем выборки — 187 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 750 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 400 мг 2 раза в сутки + рабепразол 10 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 750 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 400 мг 2 раза в сутки + лансопризол 30 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Нет информации о расчете объема выборки</p> <p>Доза антибиотиков не соответствует современным рекомендациям</p> <p>Доза рабепразола также вдвое меньше рекомендованной в последних руководствах</p> <p>Различий в частоте эрадикации в зависимости от ИПП выявить не удалось</p> <p>Длительность терапии не соответствует рекомендациям в настоящее время</p>

Продолжение табл. см. на след. стр.

Таблица 2. Критический анализ источников, вошедших в метаанализ (продолжение)
Table 2. Critical analysis of references included into meta-analysis

Источник	Соответствие источника критериям отбора в метаанализ	Методологические аспекты	Комментарий
Kawai (2007) [38]	Доступен только реферат статьи, недостаточно информации для оценки соответствия критериям	<p>Популяция — монголыды (исследование проведено в Японии)</p> <p>Объем выборки — 135 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1500 мг + кларитромицин 600 мг + омепразол 20 мг • амоксициллин 1500 мг + кларитромицин 600 мг + лансопразол 30 мг <p>Для каждого препарата указана суточная доза, кратность приема не указана</p>	<p>Полный текст статьи недоступен</p> <p>Различий в частоте эрадикации при указанных режимах лечения с применением низких доз ИПП выявить не удалось</p> <p>Длительность терапии не соответствует рекомендованной в настоящее время</p>
Kim (2003) [39]	Недостаточно информации для оценки соответствия критериям	<p>Продолжительность курса терапии 7 дней</p> <p>Популяция — монголыды (исследование проведено в Южной Корее)</p> <p>Объем выборки — 426 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 40 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 40 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность курса терапии 7 дней</p>	<p>Материалы конференции, текст доступен, однако объем информации о методологии исследования крайне ограничен</p> <p>Длительность терапии не соответствует рекомендованной в настоящее время</p> <p>Различий не выявлено</p>
Kositchaiwat (2003) [40]	Нет информации о критерии не включения «проводимая ранее эрадикационная терапия»	<p>Популяция — монголыды (исследование проведено в Таиланде)</p> <p>Объем выборки — 162 пациента</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 10 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Нет информации о расчете объема выборки</p> <p>Эффективность схемы с рабепразолом 20 мг превосходила эффективность схемы с омепразолом 20 мг</p> <p>Расчетные данные:</p> <ul style="list-style-type: none"> 95% ДИ для частоты эрадикации в группе омепразола — 70,5–91,3% 95% ДИ для частоты эрадикации в группе рабепразола в сутки — 87,3–99,3% 95% ДИ для частоты эрадикации в группе рабепразола в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки — 1,3–25,3% (нижняя граница ДИ меньше МСНД)
Кumar (2007) [41]	Соответствует	<p>Популяция — европеоиды (исследование проведено в Индии)</p> <p>Объем выборки — 92 пациента</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 750 мг 2 раза в сутки + тинидазол 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 750 мг 2 раза в сутки + тинидазол 500 мг 2 раза в сутки + пантопразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 750 мг 2 раза в сутки + тинидазол 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность каждого курса 2 недели с последующим приемом того же ИПП в течение еще 4 нед</p>	<p>Описание исследования в письме в редакцию журнала</p> <p>Финальный тест на <i>H. pylori</i> проводился сразу после завершения курса ИПП (низкая информативность)</p> <p>Показана сопоставимая частота эрадикации независимо от типа ИПП</p>
Kitayama (2001) [42]	Недостаточно информации для оценки соответствия критериям	<p>Популяция — монголыды (исследование проведено в Японии)</p> <p>Объем выборки — 92 пациента</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 500 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза в сутки + рабепразол 10 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 500 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Тезисы в материалах конференции</p> <p>Различий в частоте эрадикации в зависимости от ИПП выявить не удалось</p> <p>Длительность терапии не соответствует рекомендованной в настоящее время</p>

Продолжение табл. см. на след. стр.

Таблица 2. Критический анализ источников, вошедших в метаанализ (продолжение)
Table 2. Critical analysis of references included into meta-analysis

Источник	Соответствие источника критериям отбора в метаанализ	Методологические аспекты	Комментарий
Lee (2010) [16]	Не соответствует. Нет информации о критерии не включения «проводимая ранее эрадикационная терапия»	<p>Популяция — монголоиды (исследование проведено в Китае)</p> <p>Объем выборки — 256 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность лечения 7 дней</p>	<p>Представлена информация о расчете объема выборки</p> <p>Открытое исследование</p> <p>Показана равная эффективность рабепразола и эзомепразола в отношении частоты эрадикации</p>
Маев (2003) [43]	Доступен только реферат статьи, недостаточно информации для оценки соответствия критериям	<p>Популяция — европеоиды (исследование проведено в России)</p> <p>Объем выборки — 80 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 40 мг 1 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки (после основного 7-дневного курса омепразол еще в течение 3 нед) <p>Основной курс во всех группах — 7 дней</p>	<p>Статья из журнала «Терапевтический архив», архив доступен только с 2015 г.</p> <p>Частота эрадикации <i>H. pylori</i> оказалась сопоставимой во всех группах</p>
Miehke (2003) [44]	Не соответствует. Протоколом допускалось включение в исследование пациентов с попыткой эрадикации ранее	<p>Популяция — европеоиды (исследование проведено в Германии)</p> <p>Объем выборки — 80 пациентов.</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кларитромицин 250 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки • кларитромицин 250 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Нет информации о расчете размера выборки</p> <p>Частота эрадикации <i>H. pylori</i> оказалась одинаковой</p>
Miki (2003) [45]	Нет информации о критерии не включения «проводимая ранее эрадикационная терапия»	<p>Популяция — монголоиды (исследование проведено в Японии)</p> <p>Объем выборки — 145 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 400 мг 2 раза в сутки + лансопразол 30 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 400 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Нет информации о расчете размера выборки</p> <p>Частота эрадикации <i>H. pylori</i> оказалась одинаковой</p>
Miwa (1999) [46]	Соответствует	<p>Популяция — монголоиды (исследование проведено в Японии)</p> <p>Объем выборки — 221 пациент</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза в сутки + лансопразол 30 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Нет информации о расчете размера выборки</p> <p>Частота эрадикации <i>H. pylori</i> оказалась одинаковой</p>

Продолжение табл. см. на след. стр.

Таблица 2. Критический анализ источников, вошедших в метаанализ (продолжение)
 Table 2. Critical analysis of references included into meta-analysis

Источник	Соответствие источнику критериям отбора в метаанализ	Методологические аспекты	Комментарий
Miwa (2000) [47]	Соответствует	<p>Популяция — монголоиды (исследование проведено в Японии)</p> <p>Объем выборки — 308 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза в сутки + лансопризол 30 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза в сутки + рабепразол 10 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность лечения 7 дней</p>	<p>Нет информации о расчете размера выборки</p> <p>Частота эрадикации <i>H. pylori</i> оказалась одинаковой</p>
Murakami (2002) [48]	Соответствует	<p>Популяция — монголоиды (исследование проведено в Японии)</p> <p>Объем выборки — 295 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 750 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза + рабепразол 10 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 750 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 750 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 200 мг 2 раза + лансопризол 30 мг 2 раза в сутки 	<p>Нет информации о расчете размера выборки</p> <p>В группе рабепразола частота эрадикации <i>H. pylori</i> оказалась значимо выше</p>
Ran (2010) [49]	Соответствует	<p>Популяция исследования — монголоиды (исследование проведено в Китае)</p> <p>Объем выборки — 199 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • левофлоксацин 500 мг/сут + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки • левофлоксацин 500 мг/сут + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 40 мг 2 раза в сутки • левофлоксацин 500 мг/сут + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + рабепразол 20 мг 2 раза в сутки 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность лечения 7 дней</p>	<p>Нет информации о расчете размера выборки</p> <p>Сравнивались эзомепразол с рабепразолом, т.е. 2 препарата нового поколения между собой</p> <p>Во всех трех группах равная частота эрадикации <i>H. pylori</i></p>
Sheu (2005) [50]	Не соответствует. Нет информации о критерии не включения «проводившаяся ранее эрадикационная терапия»	<p>Популяция исследования — монголоиды (исследование проведено на Тайване)</p> <p>Объем выборки — 200 пациентов</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 40 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Нет информации о расчете размера выборки</p> <p>В целом, различий между группами по эффективности не выявлено</p> <p>Различия выявлялись после стратификации по результатам генотипирования</p>
Subei (2007) [51]	Не соответствует. В соответствии с критериями включения допустима попытка эрадикации <i>H. pylori</i> в анамнезе	<p>Смешанная популяция (исследование проведено в 17 странах Африки, Ближнего Востока, Центральной и Южной Америки)</p> <p>Объем выборки — 382 пациента</p> <p>Режимы терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки <p>Продолжительность терапии 7 дней</p>	<p>Приведен расчет объема выборки. Однако частота эрадикации — вторичная конечная точка, соответственно не проводился расчет размера выборки для достижения достаточной мощности при оценке различий по данному параметру</p> <p>Показана равная эффективность обоих курсов терапии</p>

Продолжение табл. см. на след. стр.

Таблица 2. Критический анализ источников, вошедших в метаанализ (продолжение)
Table 2. Critical analysis of references included into meta-analysis

Источник	Соответствие источника критериям отбора в метаанализ	Методологические аспекты	Комментарий
Tulassay (2001) [52]	Не соответствует. Критерии включения допускали попытку эрадикации <i>H. pylori</i> в анамнезе	Популяция — европеоиды (исследование проводилось в Чехии, Венгрии, Польше) Режимы терапии: • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг 2 раза в сутки Продолжительность лечения 7 дней. В группе омепразола продолжался прием ИПП в течение 3 нед	Приведен расчет объема выборки. Однако частота эрадикации — вторичная конечная точка, соответственно не проводился расчет размера выборки для достижения достаточной мощности при оценке различий по данному параметру Показана равная эффективность обоих курсов терапии
Vakil (2004) [17]	Не соответствует. Критерии включения допускали попытку эрадикации <i>H. pylori</i> в анамнезе	Популяция исследования смешанная (исследование проводилось в США) Объем выборки — 803 пациента Режимы терапии: • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 2 раза в течение 3 дней • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 2 раза в течение 7 дней • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 2 раза в течение 10 дней • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в течение 10 дней	Приведен формальный расчет размера выборки Эффективность 7-дневного и 10-дневного режимов терапии с рабепразолом не отличалась от 10-дневного режима с омепразолом
Wong (2001) [53]	Не соответствует: разрешено применение H ₂ -блокаторов после завершения курса терапии с оценкой эрадикации непосредственно после такого лечения	Популяция — монголоиды (исследование проводилось в Китае) Объем выборки — 173 пациента Режимы терапии: • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, рабепразол 10 мг 2 раза в течение 7 дней • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 2 раза в течение 3 дней • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в течение 7 дней	Нет информации о расчете размера выборки Различий в эффективности 7-дневных курсов терапии не выявлено
Wu (2007) [54]	Не соответствует. Нет информации о критерии не включения «проводимая ранее эрадикационная терапия»	Популяция — монголоиды (исследование проводилось на Тайване) Объем выборки — 420 Режимы терапии: • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 2 раза в сутки Продолжительность лечения 7 дней	Сравнение двух ИПП нового поколения Различий в эффективности не выявлено

Окончание табл. см. на след. стр.

Таблица 2. Критический анализ источников, вошедших в метаанализ (окончание)
Table 2. Critical analysis of references included into meta-analysis

Источник	Соответствие источника критериям отбора в метаанализ	Методологические аспекты	Комментарий
Yang (2003) [55]	Доступен только реферат, невозможно оценить	Популяция — монголоиды (исследование проводилось на Тайване) Объем выборки — 70 пациентов Режимы терапии: • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 2 раза в сутки в течение 4 дней • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + рабепразол 2 раза в сутки в течение 7 дней • амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + омепразол 2 раза в сутки в течение 7 дней	Нет доступа к полному тексту публикации, доступен только абстракт Эквивалентная эффективность трех режимов лечения. Вывод авторов: можно сократить продолжительность лечения до 4 дней
Zhang (2010) [56]	Соответствует	Популяция — монголоиды (исследование проводилось в Китае) Объем выборки — 240 пациентов Режимы терапии: • амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг + омепразол 20 мг 2 раза в сутки • амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг + рабепразол 10 мг 2 раза в сутки Продолжительность терапии 7 дней	Нет информации о расчете размера выборки Эквивалентная эффективность обоих режимов

Одними из важных критериев оценки методологического качества рандомизированных клинических исследований являются наличие четко сформулированной статистической гипотезы (превосходство, неуступающая эффективность, эквивалентность) и соответствующий поставленной гипотезе расчет объема выборки. Подобный расчет был проведен только в трех из представленных в метаанализе публикациях, из них только в одном случае частота эрадикации использовалась как первичная конечная точка, но даже в этом единственном случае расчет основывался на гипотезе равенства — иными словами, наименьшая величина клинически значимых различий (MCID) авторами заранее не устанавливалась.

Для анализа по основной цели метаанализа было доступно 30 источников, в которых проводилось сравнение эффективности курсов эрадикационной терапии с ИПП нового или первого поколения (в 4 исследованиях преследовалась дополнительная цель — сравнение двух ИПП нового поколения, для одного источника информация полностью недоступна). В 25 из этих 30 исследований показано отсутствие различий в эрадикационной эффективности, при этом наличие формального расчета объема выборки не было связано с получением значимых различий (см. табл. 2), и ни в одном случае 95% ДИ для различий не превосходил величину MCID.

Из 34 отобранных авторами для метаанализа исследований, в которых были доступны как минимум резюме публикации, 18 были основаны на комбинации амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, в оставшихся исследованиях оценивали эффективность курсов с этими антибиотиками в иных дозах либо с другими антибиотиками (например, с метронидазолом), также не превышавших 7 дней (в отдельных исследованиях оценивалась эффективность курсов длительностью 5, 4 и даже 3 дня, при этом авторы приходят, например, к такому выводу — достаточно 4-дневного курса эрадикационной антихеликобактерной терапии). Только в двух вошедших в метаанализ исследованиях длительность курса терапии составила 10 дней, и в единственном — 14 дней. В то же время, как указано выше, V Маастрихтский консенсус 2017 г. и рекомендации РГА 2018 г. предполагают 14-дневную продолжительность эрадикационной терапии [13, 14].

Также обращает на себя внимание преобладание азиатского региона в качестве места проведения отобранных для метаанализа клинических исследований (и соответственно преобладание монголоидов в исследуемой популяции): из 31 исследования, для которых доступны хотя бы резюме, 11 проведено в Японии, 5 — в Китае, 4 — в Республике Корея, 3 — на Тайване, еще по одному исследованию проведено в Таиланде, Перу, Индии, а также странах Африки,

Таблица 3. Расчет интервальных оценок (95% доверительные интервалы) для результатов метаанализа А. McNicholl и соавт.[12]
Table 3. 95% confidence intervals calculation for the results of meta-analysis

Группа	Частота эрадикации и 95% ДИ для частоты эрадикации	ОШ и 95% ДИ	Разница долей и 95% ДИ для разницы долей
Рабепразол итого			
первое поколение ИПП	1500/1969 (76,2)	—	
рабепразол	1445/1795 (80,5)	1,21 (1,02—1,42)	4,3 (1,7—6,9)
Рабепразол 10 мг			
первое поколение ИПП	616/784 (78,6)	—	
рабепразол 10 мг	527/639 (82,5)	1,32 (0,98—1,76)	3,9 (–0,3—8,1)
Рабепразол 20 мг			
первое поколение ИПП	1069/1403 (76,2)	—	
рабепразол 20 мг	816/1023 (79,8)	1,20 (0,98—1,47)	3,6 (–0,1—6,9)
Эзомепразол итого			
первое поколение ИПП	1054/1358 (77,6)	—	
эзомепразол	1020/1240 (82,2)	1,32 (1,01—1,73)	4,6 (1,5—7,8)
Эзомепразол 20 мг			
первое поколение ИПП	663/818 (81,1)	—	
эзомепразол 20 мг	644/788 (81,7)	1,04 (0,80—1,35)	0,6 (–3,2—4,6)
Эзомепразол 40 мг			
первое поколение ИПП	391/540 (72,4)	—	
эзомепразол 40 мг	334/400 (83,5)	2,27 (1,07—4,82)	11,1 (5,6—16,4)

Примечание: ОШ — отношение шансов.

Ближнего Востока, Южной или Центральной Америки, 1 — в США. В Европе проведено только 6 включенных в метаанализ исследований.

При анализе источников литературы следует также отметить небрежность в оформлении метаанализа: несоответствие указанных в тексте и таблицах метаанализа библиографических ссылок и нумерации источников в списке литературы. Например, в табл. 1 к источнику Kumar (2007 г.) приведена ссылка 22, в то время как в списке литературы под 22 номером указан источник Kositchaiwat и соавт., в таблице к источнику Choi (2007 г.) сделана ссылка 34, а в списке литературы под этим номером фигурирует исследование Chen и соавт. и т.д.

Статистическая и клиническая интерпретация полученных в ходе метаанализа результатов

В табл. 3 представлены данные об интервальных оценках — 95% ДИ для долей и разницы долей, дополняющие и поясняющие результаты проведенного метаанализа. Еще раз подчеркнем, что интервальные оценки должны иметь приоритет над точечной оценкой эффекта для всех типов публикаций, поскольку именно границы ДИ позволяют с большей точностью судить о реальном диапазоне клинического эффекта в целом по популяции, а не только в конкретном исследовании.

Как уже указано ранее, авторы метаанализа ни в методологии исследования, ни в результатах или обсуждении не указывали минимальную величину клинически значимых различий (принятую нами на основании данных ранее опубликованных исследо-

ваний и рекомендаций FDA равной 12%). Соответственно, если нижняя граница ДИ для разницы долей между группами ИПП нового поколения и первого поколения будет меньше данной величины, различия следует расценивать как клинически незначимые.

Исходя из результатов расчетов, приведенных в табл. 3, величина МСІD=12% не была достигнута в отношении нижней границы 95% ДИ для разницы долей в 100% случаев. Следует отметить, что и в отношении верхней границы указанного интервала (во всех случаях, кроме варианта с применением высоких доз эзомепразола) МСІD не была достигнута. В трех случаях сравнения рабепразола 10 мг, рабепразола 20 мг и эзомепразола 20 мг с ИПП первого поколения различия не достигли статистической значимости, и соответственно нижняя граница ДИ была ниже 0.

Обсуждение

При анализе результатов метаанализа А. McNicholl и соавт. [12] с использованием опросника AMSAR полученные нами 5 из 11 возможных баллов соответствует систематическому обзору среднего методологического качества. Однако с учетом целей метаанализа отрицательный ответ на ключевые вопросы по качеству использованных источников, качеству выполнения анализа и интерпретации его результатов, следует классифицировать метаанализ А. McNicholl и соавт. как работу низкого методологического качества. Серьезные отклонения от заявленной в метаанализе методологии, невысокое качество включенных исследований и несоответствие применявшихся

курсов лечения современным не позволяют рассматривать его результаты как руководство к действию для врачей в повседневной клинической практике.

Хотя, по данным литературы [22–25], частота эрадикации не зависит от этнической принадлежности, пола, возраста, статуса курения и ассоциированного с хеликобактерной инфекцией заболевания, обоснованность прямой экстраполяции данных, полученных на азиатской популяции, на европейскую сомнительна с учетом доказанных этнических различий в фармакокинетике и фармакодинамике ряда препаратов.

Резюмируя результаты анализа отдельных источников, необходимо отметить следующее:

— 7 из 35 источников доступны либо только в виде резюме, либо в виде тезисов в материалах конференции, реальность существования одного источника подтвердить не удалось, что не позволяет адекватно оценить методологию указанных исследований и сделать заключение о доказательности результатов, а также о соответствии исследований критериям включения в метаанализ;

— в метаанализ включены 4 исследования, в которых сравнивалась эрадикационная эффективность схем с включением разных ИПП нового поколения; по результатам таких исследований не может быть сделан вывод о превосходстве схем с включением ИПП нового поколения над схемами с включением ИПП первого поколения; эти исследования не релевантны основной цели метаанализа, однако включены в него исключительно для анализа дополнительных целей, что искажает восприятие объема информации читателем;

— обращает также внимание преобладание (25 из 34 доступных для анализа хотя бы по резюме) исследований, проведенных в азиатском регионе, что не позволяет гарантированно экстраполировать результаты на европейскую популяцию;

— 14 из 27 исследований, для оценки которых доступна полноценная информация, не соответствуют заявленным критериям включения в метаанализ;

— формальный расчет размера выборки с учетом первичной конечной точки «частота успешной эрадикации *H. pylori*» сделан только в одном включенном в метаанализ исследовании (при этом в расчете объема выборки не использовалась граница наименьшего клинически значимого различия, что ставит под сомнение общую адекватность проведенных исследований поставленной в них задаче;

— в подавляющем большинстве (25 из 30) исследований, в которых проводилось сравнение эрадикационной эффективности курсов антихеликобактерной терапии с включением ИПП нового поколения и ИПП первого поколения, показано отсутствие статистически значимых различий, причем частота дан-

ного вывода не зависит ни от наличия формального расчета объема выборки, ни от размера выборки как такового, что в целом ставит под сомнение наличие клинически значимого эффекта;

— лишь в одном из включенных в метаанализ исследований продолжительность курса эрадикационной терапии и режим дозирования препаратов соответствуют рекомендованным в современных (Маастрихт, 2017 г.; РГА, 2018) руководствах — 14 дней. Главным образом, во включенных в метаанализ исследованиях оценивалась эффективность 3–7-дневных курсов, в связи с этим нет достаточных оснований утверждать, что при 14-дневных курсах адекватной комбинированной антибактериальной терапии схемы с ИПП нового поколения превосходят по частоте достижения эрадикации *H. pylori* схемы с ИПП первого поколения.

При интерпретации статистических результатов исследования мы учитывали, что авторы мета-анализа, при отсутствии установленной в отдельных исследованиях величины эффекта, должны были установить клинически значимый размер эффекта либо *a priori*, либо в ходе проведения метаанализа. Использование исключительно статистических критериев (достижение статистически значимого эффекта путем объединения данных, полученных от большого количества пациентов) не позволяет читателю корректно интерпретировать клиническую ценность полученных объединенных данных. При расчете ДИ для разницы долей, полученных путем объединения данных, между группами нового и первого поколений ИПП, мы выявили достаточно небольшие различия как по средней (точечной) оценке, так и по нижней границе 95% ДИ для разницы долей (частоты эрадикации между группами), что более значимо с клинической точки зрения. Во всех проведенных авторами сравнениях указанная граница была ниже 12%, которую мы рассматривали как клинически значимую (MCID), и во всех случаях различия по данной границе находились в диапазоне от 1,5 до 5,6%. Средние (точечные) различия между группами также не превысили 12% ни в одном из проведенных анализов. Более того, для препарата рабепразол статистически значимых отличий авторам удалось достичь, только объединив данные всех пациентов, получавших разные дозы препарата. При этом анализ различий между отдельными дозировками рабепразола и ИПП первого поколения не продемонстрировал статистически значимого эффекта. С учетом того, что, по нашим расчетам, для доказательства клинически значимого эффекта достаточно включение не более 200 пациентов в каждую группу, наличие статистически незначимых результатов метаанализа свидетельствует о крайне незначительном влиянии поколения ИПП на общую эффективность. Следует отметить, что при

проведении анализа авторами никак не учитывались ни различная продолжительность, ни отличия в самих схемах применения эрадикационной терапии, что также осложняет интерпретацию результатов.

Проведенная нами критическая оценка метаанализа А. McNicholl и соавт. имела одно ограничение, связанное с ограниченной доступностью 7 из 35 использованных в метаанализе публикаций. Мы оцениваем отсутствие полных данных из указанных публикаций как фактор, имеющий ограниченное влияние на результаты данной критической оценки в связи с тем, что информация по доступным источникам уже позволила выявить существенные методологические проблемы, а также с тем, что со статистической и клинической точек зрения мы проводили оценку результатов метаанализа в целом. Тем не менее получение недостающей информации по данным публикациям позволило бы уточнить наши выводы.

Заключение и выводы

В метаанализе А. McNicholl и соавт., который широко используется в профессиональной литературе для гастроэнтерологов и стал основой для ряда клинических рекомендаций, было сделано заключение о превосходстве эзомепразола и рабепразола в схемах эрадикационной антихеликобактерной терапии над ингибиторами протонной помпы (ИПП) первого поколения (в том числе над пантопразолом) в отношении частоты эрадикации. В то же время в метаанализе допущены серьезные методологические погрешности, которые позволяют поставить под сомнение сделанные выводы.

Низкое методологическое качество включенных исследований (и отсутствие его формальной оценки авторами анализа), использование в этих исследованиях схем и длительности эрадикационной терапии, которые не соответствуют современным рекомендациям, преобладание в популяции монголоидной расы ограничивает применимость результатов данного метаанализа в целом.

Кроме того, доказательность общего вывода по результатам метаанализа о превосходстве схем, включающих новые ИПП, полученная исключительно на основании статистических методов объединения результатов (наличие либо отсутствие статистической значимости результата), крайне сомнительна без клинической интерпретации величины изменений, которая при дополнительном статистическом анализе данных оказалась достаточно низкой и не может быть интерпретирована как клинически значимая.

Для решения вопроса о клинической значимости превосходства ИПП нового поколения над ИПП первого поколения необходимо тщательно спланированное сравнительное рандомизированное клиническое исследование с применением современных схем эрадикационной терапии достаточной продолжительности на целевой популяции с четко сформулированной клинически значимой величиной превосходства (и соответствующей этой величине статистической гипотезой и адекватным расчетом объема выборки).

Мы показали пример разбора методологического качества (а значит и оценки доказательной силы) метаанализа, явившегося одним из основных источников, на которых основаны современные рекомендации по лечению ассоциированных с *H. pylori* заболеваний. Приведенный в статье пример демонстрирует, что не только практикующие врачи, но и разработчики клинических рекомендаций не всегда критически подходят к оценке качества метаанализов, априори полагая результаты такого способа обобщения данных наиболее приближенными к истине. В то же время принцип «доверяй, но проверяй» особенно актуален для выбора тактики лечения больных. В настоящее время принятие клинического решения о выборе ИПП нового поколения или ИПП первого поколения на основании результатов данного метаанализа представляется необоснованным и нецелесообразным.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992 Nov 4;268(17):2420–2425.
2. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence Based Medicine — New Approaches and Challenges. *Acta Inform Med*. 2008;16(4):219–225.
3. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012;4:10–24.
4. West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, et al. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence: Summary [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2002 [cited 2018 Aug 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11930/>

5. OCEBM Levels of Evidence Working Group «The Oxford 2011 Levels of Evidence» [Internet]. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
6. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Метаанализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR. *Медицинские Технологии Оценка и Выбор*. 2016;1(23): 10-16.
Rebrov OYu, Fedyaeva VK. Meta-analyzes and evaluation of their methodological quality. Russian version of the AMSTAR questionnaire. *Medical Technology Evaluation And Choice*. 2016; 1 (23): 10–6.
7. Page MJ, Shamseer L, Altman DG, Tetzlaff J, Sampson M, Tricco AC, et al. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. *PLoS Med*. 2016;13(5):e1002028.
8. Iatridou G, Pelidou H-S, Varvarousis D, Stergiou A, Beris A, Givissis P, et al. The effectiveness of hydrokinesiotherapy on postural balance of hemiplegic patients after stroke: a systematic review and metaanalysis. *Clin Rehabil*. 2018 May;32(5):583-593.
9. Saltychev M, Eskola M. Distinguishing statistical and clinical significance in meta-analysis (Comment on “The effectiveness of hydrokinesiotherapy on postural balance of hemiplegic patients after stroke: a systematic review and meta-analysis” by Iatridou G. et al.). *Clin Rehabil*. 2018 May 1;32(5):707-709.
10. Jakobsen JC, Wetterslev J, Winkel P, Lange T, Gluud C. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 Nov 21 [cited 2018 Aug 1];14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251848/>
11. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15;7:10.
12. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep;36(5):414-425.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70.
Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya YeK, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Alekseyenko SA, Dekhnich NN, Kozlov RS, Klyaritskaya IL, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Osipenko MF, Simanenkova VI, Tkachev AV, Khlynov IB, Tsukanov VV. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2018; 28(1):55-70 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
15. Hsu P-I, Lai K-H, Lin C-K, Chen W-C, Yu H-C, Cheng J-S, et al. A prospective randomized trial of esomeprazole- versus pantoprazole-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Am J Gastroenterol*. 2005 Nov;100(11):2387-2392.
16. Lee VWY, Chau TS, Chan AKW, Lee KKC, Waye MMY, Ling TKW, et al. Pharmacogenetics of esomeprazole or rabeprazole-based triple therapy in Helicobacter pylori eradication in Hong Kong non-ulcer dyspepsia Chinese subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Jun;35(3):343-350.
17. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jul 1;20(1):99-107.
18. Chunlertlith K, Limpapanasit U, Mairiang P, Vannaprasaht S, Tassaneeyakul W, Sangchan A, et al. Outcomes of a Randomized Controlled Trial Comparing Modified High Dose Omeprazole and Amoxicillin Triple Therapy with Standard Triple Therapy for Helicobacter Pylori Eradication. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(4):927-932.
19. Federico A, Nardone G, Gravina AG, Iovene MR, Miranda A, Compare D, et al. Efficacy of 5-Day Levofloxacin-Containing Concomitant Therapy in Eradication of Helicobacter pylori Infection. *Gastroenterology*. 2012 Jul 1;143(1):55-61.e1.
20. Food and Drug Administration. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness: Guidance for Industry. 2016.
21. Fernandez-Bermejo M, Robledo P, Dueñas C. Rabeprazole vs omeprazole junto con dos antibiотicos para la erradicación de *H. pylori*. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93:154.
22. Silva FM, Zaterka S, Eisig JN, Chehter EZ, Chinzon D, Laudana AA. Factors affecting Helicobacter pylori eradication using a seven-day triple therapy with a proton pump inhibitor, tinidazole and clarithromycin, in Brazilian patients with peptic ulcer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2001 Feb;56(1):11-16.
23. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992 Feb 1;102(2): 493-496.
24. Ono C, Kikkawa H, Suzuki A, Suzuki M, Yamamoto Y, Ichikawa K, et al. Clinical impact of genetic variants of drug transporters in different ethnic groups within and across regions. *Pharmacogenomics*. 2013 Nov;14(14):1745-1764.
25. Ramamoorthy A, Pacanowski MA, Bull J, Zhang L. Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Mar;97(3):263-273.
26. Adachi K, Hashimoto T, Ishihara S, Fujishiro H, Sato S, Sato H, et al. Comparison of five-day Helicobacter pylori eradication regimens: rabeprazole-based and omeprazole-based regimens with and without omeprazole pretreatment. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2003 Jul;64(7):412-421.
27. Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, Kostopoulos P, Arvanitidis D. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of Helicobacter pylori infection: results of a randomized controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Jul;38(6):503-506.
28. Catalano F, Terminella C, Branciforte G, Bentivegna C, Brogna A, Sciala A. Eradication therapy with rabeprazole versus omeprazole in the treatment of active duodenal ulcer. *Digestion*. 2002;66(3): 154-159.
29. Chen Y, Wang W, Wang H, Li H. Comparison of esomeprazole- and omeprazole-based triple therapy regimens for duodenal ulcer with Helicobacter pylori infection. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005 Aug;25(8):1045-1047.
30. Choi HS. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve Helicobacter pylori eradication rate. PubMed — NCBI [Internet]. [cited 2018 Jun 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choi+HS%2C+Park+DI%2C+Hwang+SJ%2C+et+al.+Double-dose%2C+new-generation+proton+pump+inhibitors+do+not+improve+Helicobacter+pylori+eradication+rate.+Helicobacter+2007>
31. De los Ríos R, Pinto J L, Zegarra A, García C, Refulio E, Piscocoya A, et al. [Esomeprazole based triple therapy for the eradication of helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2009 Sep;29(3):234-238.
32. Dojo M, Azuma T, Saito T, Ohtani M, Muramatsu A, Kuriyama M. Effects of CYP2C19 gene polymorphism on cure rates for Helicobacter pylori infection by triple therapy with proton pump inhibitor (omeprazole or rabeprazole), amoxicillin and clarithromycin in Japan. *Dig Liver Dis*. 2001 Nov;33(8):671-675.
33. Hawkey CJ, Atherton JC, Treichel HC, Thjodleifsson B, Ravic M. Safety and efficacy of 7-day rabeprazole- and omeprazole-based triple therapy regimens for the eradication of Helicobacter pylori

- in patients with documented peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Apr;17(8):1065-1074.
34. Huh K, Lee T, Kang Y. The efficacy of esomeprazole based triple therapy and low-dose clarithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* (HP). *Gastroenterology.* 2004;126:A190-Ø191.
 35. Inaba T, Mizuno M, Kawai K, Yokota K, Oguma K, Miyoshi M, et al. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Jul;17(7):748-753.
 36. Kang JM, Kim N, Lee DH, Park YS, Kim JS, Chang IJ, et al. Effect of the CYP2C19 polymorphism on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by 7-day triple therapy with regular proton pump inhibitor dosage. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Aug;23(8 Pt 1):1287-1991.
 37. Kawabata H, Habu Y, Tomioka H, Kutsumi H, Kobayashi M, Oyasu K, et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jan;17(2):259-264.
 38. Kawai T, Kawakami K, Mikinori K, Takei K, Itoi T, Moriyasu F, et al. Efficacy of low-dose proton pump inhibitor (PPI) in the eradication of *Helicobacter pylori* following combination PPI/AC therapy in Japan. *Hepatogastroenterology.* 2007 Mar;54(74):649-654.
 39. Kim J, Kim J, Lee D. Efficacy of Esomeprazole and Rabeprazole for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer. In Stockholm. 2003;469.
 40. Kositchaiwat C, Ovartlarnporn B, Kachintorn U, Atisook K. Low and high doses of rabeprazole vs. omeprazole for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Nov 15;18(10):1017-1021.
 41. Kumar R, Tandon VR, Bano G, Kapoor B, Sharma S, Gupta Y. Comparative study of proton pump inhibitors for triple therapy in *H. pylori* eradication. *Indian J Gastroenterol.* 2007 Apr;26(2):100-101.
 42. Kuwayama H, Takahashi M, Takada H. Comparison of standard dose rabeprazole and double dose omeprazole in PPI-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection — A randomized clinical trial. *Gastroenterology.* 2001;120:A584.
 43. Maev IV, Kurilo AE, V'iuchnova ES, Shchekina MI. Esomeprazole in treating duodenal ulcer in various modes of anti-*Helicobacter* therapy. *Ter Arkh.* 2003;75(2):23-26.
 44. Miehle S, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Ebert S, Kirsch C, Haferland C, et al. Esomeprazole-based one-week triple therapy with clarithromycin and metronidazole is effective in eradicating *Helicobacter pylori* in the absence of antimicrobial resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Oct 15;18(8):799-804.
 45. Miki I, Aoyama N, Sakai T, Shirasaka D, Wambura CM, Maekawa S, et al. Impact of clarithromycin resistance and CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of *Helicobacter pylori* infection with lansoprazole — or rabeprazole-based triple therapy in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Jan;15(1):27-33.
 46. Miwa H, Ohkura R, Murai T, Sato K, Nagahara A, Hirai S, et al. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection-comparison with omeprazole and lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Jun;13(6):741-746.
 47. Miwa H, Yamada T, Sato K, Ohta K, Ohkura R, Murai T, et al. Efficacy of reduced dosage of rabeprazole in PPI/AC therapy for *Helicobacter pylori* infection: comparison of 20 and 40 mg rabeprazole with 60 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci.* 2000 Jan;45(1):77-82.
 48. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Nasu M, Fujioka T, Kodama M, et al. Eradication rates of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* using either rabeprazole or lansoprazole plus amoxicillin and clarithromycin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 16(11):1933-1938.
 49. Pan X, Li Y, Qiu Y, Tang Q, Qian B, Yao L, 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 Nov;32(12):2003-2011.
 50. Sheu B-S, Kao A-W, Cheng H-C, Hunag S-F, Chen T-W, Lu C-C, et al. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Feb 1;21(3):283-238.
 51. Subei IM, Cardona HJ, Bachelet E, Useche E, Arigbabu A, Hammour AA, et al. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in *Helicobacter pylori*-positive patients. *Dig Dis Sci.* 2007 Jun;52(6):1505-1512.
 52. Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Dec;13(12):1457-1465.
 53. Wong BC, Wong WM, Yee YK, Hung WK, Yip AW, Szeto ML, et al. Rabeprazole-based 3-day and 7-day triple therapy vs. omeprazole-based 7-day triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Dec;15(12):1959-1965.
 54. Wu I-C, Wu D-C, Hsu P-I, Lu C-Y, Yu F-J, Wang T-E, et al. Rabeprazole- versus esomeprazole-based eradication regimens for *H. pylori* infection. *Helicobacter.* 2007 Dec;12(6):633-637.
 55. Yang K-C, Wang G-M, Chen J-H, Chen T-J, Lee S-C. Comparison of rabeprazole-based four- and seven-day triple therapy and omeprazole-based seven-day triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer. *J Formos Med Assoc.* 2003 Dec;102(12):857-862.
 56. Zhang L, Mei Q, Li QS, Hu YM, Xu JM. The effect of cytochrome P2C19 and interleukin-1 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate of 1-week triple therapy with omeprazole or rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin in Chinese people. *J Clin Pharm Ther.* 2010 Dec;35(6):713-722.

Поступила 01.11.18
Received 01.11.18



ДЕКСИЛАНТ®

декспанопразол



ДЕКСИЛАНТ® – ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ ЛЮБОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ™

- Контроль симптомов 24 часа, в том числе в ночное™
- Низкий риск рецидива эзофагита™
- Высокая эффективность в лечении эрозивного эзофагита – в 100% случаев™
- Улучшение качества жизни и качества сна у пациентов с ГЭРБ™
- Референт в применении с 12 лет™



© 2019 AstraZeneca
 AstraZeneca
 AstraZeneca
 AstraZeneca



Когда контроль жизненно необходим

- Оригинальный препарат пептопрасола?
- Новый класс лекарственных препаратов — пептиды?
- Удобная упаковка для длительного курса лечения?



ПептоПрасол — оригинальный препарат нового класса лекарственных препаратов — пептиды. ПептоПрасол — это комплекс пептидов, обладающих гастропротекторными свойствами. ПептоПрасол — это препарат, который защищает слизистую оболочку желудка от агрессивных воздействий. ПептоПрасол — это препарат, который помогает справиться со стрессом, переутомлением, алкоголем, нерегулярным питанием, постоянным стрессом, агрессивной средой, пониженной защитой. ПептоПрасол — это препарат, который помогает справиться со всеми этими факторами. ПептоПрасол — это препарат, который помогает справиться со всеми этими факторами. ПептоПрасол — это препарат, который помогает справиться со всеми этими факторами. ПептоПрасол — это препарат, который помогает справиться со всеми этими факторами.