

УДК

Зависит ли эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* от супрессии кислотообразования в желудке?

В.Д. Пасечников, Д.В. Пасечников, И.Л. Литвиненко

Ставропольская государственная медицинская академия

Пасечников Виктор Дмитриевич – профессор кафедры терапии факультета последипломного и дополнительного образования Ставропольской государственной медицинской академии. Контактная информация: pasetchnikov@mail.ru; 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Цель исследования. Определить связь между уровнем эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и супрессией кислотообразующей функции желудка при проведении эмпирической терапии 1-й линии с включением в ее состав генериков омепразола в комбинации с амоксициллином и кларитромицином.

Материал и методы. Сравнивалась эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании двух схем терапии, включающих *амоксициллин* (А), *кларитромицин* (К) и генерики омепразола (*омез*, *омепразол* – ОМЕ) в двух параллельных группах (по 30 человек каждая) в зависимости от уровня кислотной супрессии. Уровень кислотной супрессии оценивали посредством измерения среднего уровня внутрижелудочного рН, используя 24-часовую рН-метрию, проводившуюся до начала терапии и после 10 дней приема препаратов.

Результаты. Более высокий уровень эрадикации *H. pylori* получен у больных, лечившихся по схеме ОМЕЗ-АК, по сравнению с пациентами, получавшими лечение по схеме ОМЕ-АК (86,2% и 59,3% соответственно, $p=0,049$). У пациентов с достигнутой эрадикацией бактерии средний уровень внутрижелудочного рН оказался достоверно выше, чем у больных с неудачной эрадикацией *H. pylori*. У пациентов, получавших комбинацию ОМЕЗ-АК, средний уровень внутрижелудочного рН был достоверно выше, чем в группе больных, получавших ОМЕ-АК.

Заключение. Уровень эрадикации *H. pylori* зависит от кислотосупрессивного эффекта ингибитора протонной помпы, включенного в схему терапии. Генерик омепразола ОМЕЗ оказывает более выраженное кислотосупрессивное действие, чем генерик ОМЕ, что предопределяет более высокий уровень эрадикации *H. pylori* при 10-дневном назначении комбинации препаратов ОМЕЗ-АК, по сравнению с ОМЕ-АК.

Ключевые слова: эрадикация, *H. pylori*, генерики омепразола, кларитромицин, амоксициллин.

Does efficacy of *Helicobacter pylori* eradication depends on suppression of stomach acid production?

V.D. Pasechnikov, D.V. Pasechnikov, I.L. Litvinenko

Aim of investigation. To determine relation between the success rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication and suppression of stomach secretion at the 1-st line empirical therapy including omeprazole generics in combination to amoxicillin and clarithromycin.

Methods. Efficacy of *H. pylori* eradication was compared at application of two modes of the treatment including *amoxicillin* (A), *clarithromycin* (C) and omeprazole generics (*omez*, *omeprazole* – ОМЕ) in two parallel groups (on 30 patients each) in relation to level of acid suppression. The level of acid suppression estimated by measurement of mean intragastric pH level, using 24-hour pH-metry was assessed prior to the treatment onset and after 10 days of drug intake.

Results. Higher rate of *H. pylori* eradication was obtained in patients treated by ОМЕЗ-АК mode,

in comparison to patients, receiving treatment at the mode OME-AC (86,2% and 59,3% respectively, $p=0,049$). In patients with successful eradication mean intragastric pH appeared significantly higher, than in patients with unsuccessful *H. pylori* eradication. In patients receiving OMEZ-AC combination, mean intragastric pH level was significantly higher, than in group of patients receiving OME-AC.

Conclusion. The rate of *H. pylori* eradication depends on acid-suppressive effect of proton pump inhibitor used within the mode of treatment. Generic omeprazole drug OMEZ provides higher antisecretory action, than generic drug OME, that determines higher rate of *H. pylori* eradication at 10-day's prescription of OMEZ-AC combination, than at prescription of OME-AC.

Key words: eradication, *H. pylori*, generic drugs of omeprazole, clarithromycin, amoxicillin.

Комбинация омепразола с амоксициллином и кларитромицином (ОАК), назначаемая в течение 10–14 дней, является эмпирической терапией 1-й линии в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), рекомендованных Маастрихт-4 в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину [1]. Однако не только высокий уровень резистентности *H. pylori* к антимикробным средствам, но и недостаточная супрессия кислотообразования во время проведения терапии снижают эффективность эрадикации [2]. Известно, что снижение эффективности антимикробных средств по отношению к *H. pylori* обусловлено их нестабильностью и деградацией в кислой среде желудка [3]. В этой связи адекватная супрессия кислотообразования в желудке может рассматриваться как один из факторов успешной эрадикации *H. pylori*. Опубликовано всего одно исследование, показавшее зависимость эффективности эрадикации *H. pylori* от степени ингибирования внутригастральной секреции во время проведения терапии [2], и это обстоятельство диктует необходимость проведения новых исследований в этой области.

Цель исследования – определить связь между уровнем эрадикации *H. pylori* и супрессией кислотообразующей функции желудка при проведении эмпирической терапии 1-й линии с включением в ее состав генериков омепразола в комбинации с амоксициллином и кларитромицином.

Критерии включения/невключения пациентов в исследование

В исследование были включены пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, инфицированные *H. pylori* (позитивные по результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования). Критерии невключения в исследование: осложнения (кровотечение, перфорация, стеноз) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, развившиеся во время текущего обострения или в недавнем прошлом (в течение предыдущего месяца); сопутствующие эзофагит и язвенная болезнь желудка, подтвержденные результатами эндоскопических исследований; проводившаяся в течение предыдущего месяца до начала текущего исследования эрадикационная терапия, включающая ингибиторы протонной помпы (ИПП) и два антибиотика; наличие в анамнезе хирургических вмешательств на пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке; аллергические реакции к препаратам, включенным в эрадикационную терапию; прием аспирина или нестероидных противовоспалительных средств; беременность или лактация.

Дизайн исследования

Эндоскопия. Всем пациентам до начала терапии проводилось эндоскопическое исследование с биопсией из тела желудка и антрального отдела. Повторное эндоскопическое исследование выполняли спустя 4 нед после

окончания лечения. Цель эндоскопических исследований – определение *H. pylori*-инфицирования (1-е исследование) и контроль эрадикации бактерии (2-е исследование).

Определение внутригастральной кислотности (24-часовое мониторирование pH в желудке). Исходное 24-часовое мониторирование pH выполняли за 7 дней до начала исследования – с 8 часов утра до приема пищи до 8 часов следующего дня. Повторное исследование проводилось на 10-й день эрадикационной терапии после утреннего приема лекарств.

Определение 24-часового профиля pH в желудке проводилось с использованием монокристаллического сурьмяного катетера и референсного электрода. Данные из регистратора (MicroDigitrapper; Synectics Medical, Sweden) переносили в компьютер и анализировали с помощью программ с вычислением стандартных показателей. Референсный электрод фиксировали на коже передней грудной стенки.

В течение 24 ч пациенты вели дневник, в котором отмечали время приема пищи, принятия горизонтального положения, сна, приема лекарственных средств, время принятия вертикального положения, появление изжоги, боли и других симптомов.

Эрадикация *H. pylori*. Пациенты, включенные в исследование, получали 10-дневную эрадикационную терапию (ОАК), включавшую генерики омепразола: (ОМЕЗ) или (ОМЕ) по 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды, амоксициллин (А) по 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин (К) по 500 мг 2 раза в сутки.

Определение приверженности к лечению (комплаенс) и проверка соблюдения предписанного режима приема лекарственных средств. COMPLAENCS определялся на основе расчета отношения, выраженного в процентах: количество употребленного препарата/должное количество назначенного препарата. Подсчет употребленных лекарственных средств проводился на основе учета возвращенных упаковок. Предписанный режим приема лекарственных средств и продолжительность эрадикации проверяли по дневнику пациента.

Определение *H. pylori*-статуса. Наличие *H. pylori* в биопсийном материале определяли двумя методами: морфологическим с окраской гистологических срезов по Гимзе и с использованием быстрого уреазного теста. Эрадикация *H. pylori* считалась успешной на основе совпадения негативных результатов обоих методов через 4 нед после окончания терапии.

Определение чувствительности штаммов к кларитромицину. Для получения культуры *H. pylori* и последующего определения антибиотикорезистентности *H. pylori* к кларитромицину проводили гомогенизацию биоптата слизистой оболочки желудка. Инокуляция гомогенатов проводилась в среду Mueller Hinton II Agar (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) с 7% лошадиной кровью. Инкубация проводилась в микроаэрофильных условиях (5% O₂, 10% CO₂, и 85% N₂) при 37 °C до 4 дней. Бактерии *H. pylori* идентифицировали по характерной морфологии колоний, окрашивания по Граму, позитивных реакций на оксидазу, каталазу и уреазу [4]. Выраженность антибиотикорезистентности к кларитромицину оценивали с помощью метода серийных разведений в концентрациях от 0,015 до 8 мг/мл с определением минимальной поглощающей концентрации [5].

Статистическая обработка и анализ полученных результатов. Математическую обработку

результатов выполняли с использованием статистической программы SPSS 17.0. Сравнение показателей в исследуемых группах проводили на основе расчета 95% доверительного интервала для различий между уровнями эрадикации. Анализ проводился с использованием двух методов: с учетом пациентов, завершивших протокол исследования (per protocol, PP), и среди всех пациентов, включенных в исследование (intention-to-treat, ИТТ).

Результаты исследования

В исследование вошли 60 пациентов (ИТТ), полностью соответствующих критериям включения (40% мужчин и 60% женщин). **1-ю группу** составили пациенты, получившие ОМЕЗ в комбинации с амоксициллином и кларитромицином (30 человек), во **2-ю группу** вошли больные, получившие ОМЕ в комбинации с амоксициллином и кларитромицином (30 человек).

В 1-й группе эрадикация *H. pylori* наступила у 25 (83,3%) из 30 пациентов, включенных в исследование (ИТТ), и у 25 (86,2%) из 29, завершивших протокол (PP). Во 2-й группе эрадикация наступила у 16 (53,3%) пациентов из 30, включенных в исследование (ИТТ), и у 16 (59,3%) из 27, завершивших протокол (PP).

При сравнении эффективности терапии (ИТТ) отмечен достоверно более высокий уровень эрадикации *H. pylori* в 1-й группе по сравнению с результатами, полученными во 2-й группе (83,3% и 53,3% соответственно, $p=0,026$; $Z=2,22$, 95% доверительный интервал 0,0645 – 0,5355). Среди завершивших протокол (PP) более высокий уровень эрадикации *H. pylori* также получен у больных, принимавших лечение по схеме ОМЕЗ-АК (86,2% и 59,3% соответственно, $p=0,049$; $Z=1,97$; 95% интервал доверительности 0,0369–0,5011).

Определение чувствительности штаммов *H. pylori* к кларитроми-

цину проводилось ретроспективно у всех лиц, результаты которых показали неэффективную эрадикацию ($n=15$). В группе больных, получавших ОМЕЗ-АК с неэффективной эрадикацией *H. pylori* ($n=4$), резистентность к кларитромицину была обнаружена у 1 (25%) пациента, в группе больных, получавших ОМЕ-АК, – у 2 (18,2%) из 11. При сравнении долей больных с резистентностью к кларитромицину в обеих группах достоверных различий не обнаружено ($p=0,67$; $Z=-0,431$, 95% доверительный интервал (-0,3866 – 0,5266).

У пациентов обеих групп отмечалась высокая приверженность к проводимой терапии (эрадикации), составившая 100%, ни в одном случае не был нарушен режим приема лекарственных средств.

До начала терапии средний уровень внутрижелудочного pH оказался одинаковым и составил в 1-й группе $3,53 \pm 0,32$ с колебаниями от 2,7 до 4,27, во 2-й группе – $3,45 \pm 0,041$ с колебаниями от 2,2 до 4,32. Достоверных различий в уровне внутрижелудочного pH до начала терапии в сравниваемых группах больных не выявлено ($p=0,129$).

Профиль внутрижелудочной кислотности по уровням pH в течение 24 часов после последнего приема препаратов у больных, получавших оба варианта терапии и завершивших протокол (PP) при различном исходе эрадикации *H. pylori*, показан на рис. 1А. У пациентов с достигнутой эрадикацией бактерии средний уровень внутрижелудочного pH (рис. 1Б) оказался $5,92 \pm 0,04$ (колебания pH 5,22 – 6,07), в то время как у больных с неудачной эрадикацией *H. pylori* он оказался достоверно ниже – $5,11 \pm 0,147$ (колебания 3,5–5,21; $p=0,0001$).

Профиль 24-часового мониторинга pH у больных с успешной эрадикацией *H. pylori*, завершивших протокол (PP), показан на рис. 2А. У пациентов, получавших комбинацию ОМЕЗ-АК (рис. 2Б), средний уровень внутриже-

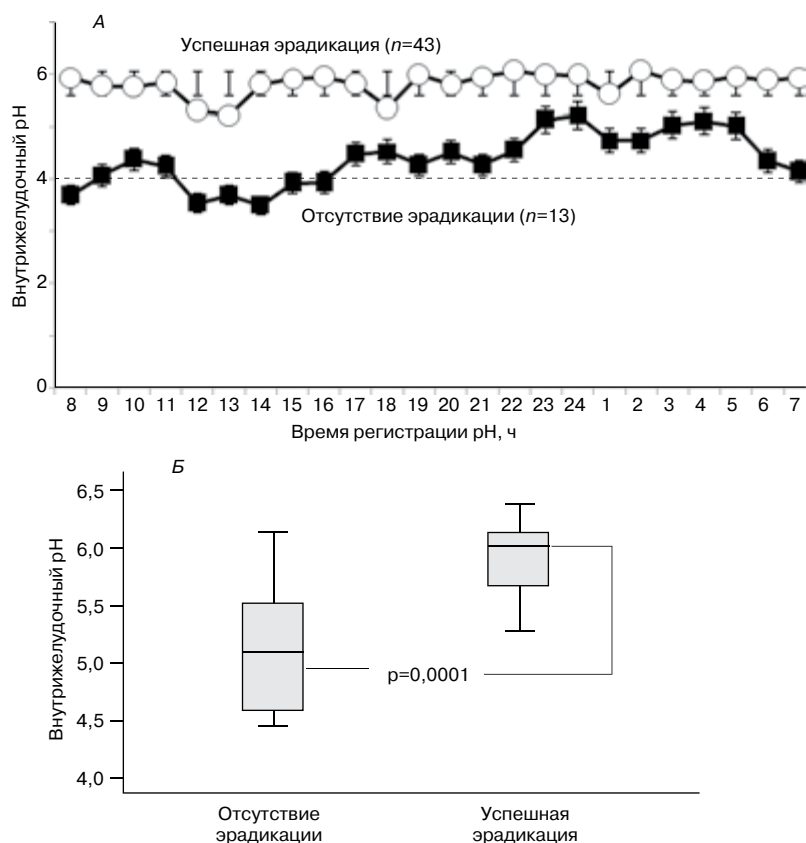


Рис. 1. 24-часовой профиль рН (А) и средний уровень рН в течение 24 часов мониторинга (Б) при различном исходе эрадикации *H. pylori* у больных, получавших оба варианта терапии

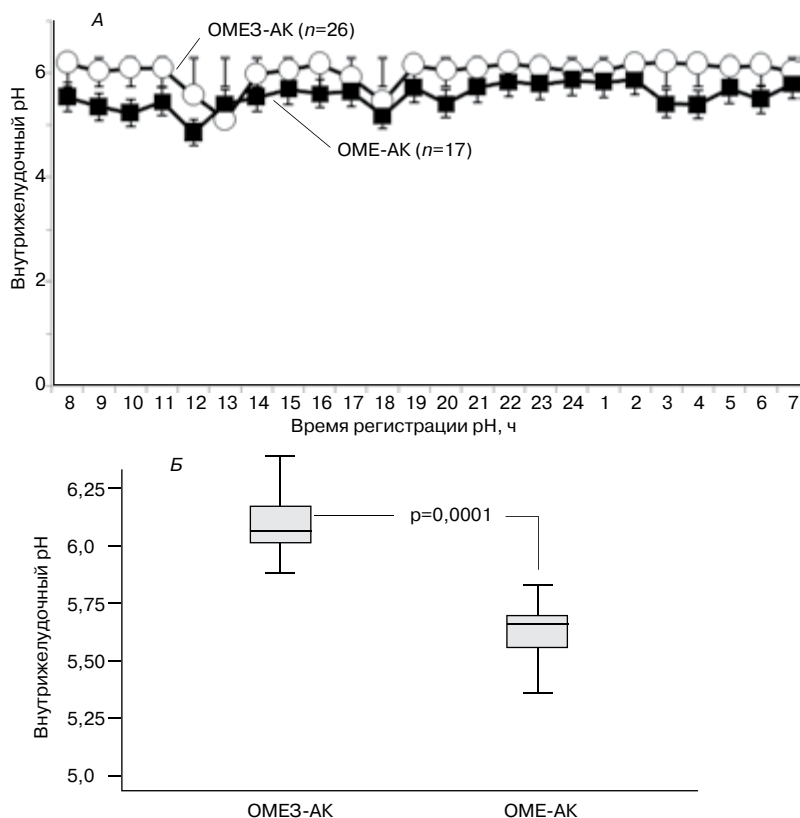


Рис. 2. 24-часовой профиль рН (А) и средний уровень рН в течение 24 часов мониторинга (Б) у больных, получавших различные варианты терапии

лудочного рН был достоверно выше ($6,11 \pm 0,022$; колебания рН 5,1–6,22), чем в группе больных, получавших ОМЕ-АК ($5,65 \pm 0,04$; колебания рН 4,86–5,88, $p < 0,0001$).

Обсуждение результатов исследования

Итак, мы получили два достоверно отличающихся уровня эрадикации *H. pylori*, используя две схемы терапии, в состав которых входили два генерика омепразола и два антибиотика, произведенных одной и той же фармацевтической компанией.

Какой из предполагаемых факторов ответствен за неудачную попытку эрадикации при использовании трехкомпонентных схем в нашем исследовании?

Существует несколько причин, обуславливающих снижение эффективности эрадикации *H. pylori* тремя препаратами:

- снижение приверженности к терапии (комплаенс);
- неадекватная супрессия кислотообразования;
- высокий уровень бактериального обсеменения;
- тип штамма бактерии;
- увеличение резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам.

В обеих группах нашего исследования приверженность к терапии была высокой и составила 100%, что контролировалось двумя способами. Несомненно, снижение комплаенса могло оказать негативное влияние на уровень эрадикации. Так, S.S. Као и соавт. [6] провели многофакторный анализ, установивший, что приверженность к терапии является единственным независимым клиническим фактором, влияющим на эффективность эрадикации *H. pylori*. Уровни эрадикации *H. pylori* в группах больных с удовлетворительной и неудовлетворительной приверженностью к терапии составили 96,4 и 60% соответственно.

Нами не проводилось генотипирование штаммов *H. pylori* и не определялась плотность бактериальной обсемененности. Существует определенная вероятность, что эти факторы могут влиять на эффективность эрадикации *H. pylori*, снижая ее уровень. L.J. van Doorn и соавт. [7] установили, что *cagA*-негативные штаммы *s2/m2* были резистентными к терапии в сравнении с *cagA*-позитивными *s1am1* или *s1am2* штаммами. Неэффективная эрадикация была ассоциирована с преобладанием штаммов с *vacA s1*, у которых в 47% случаев отсутствовал ген *cagA* [8]. Увеличение бактериальной плотности *H. pylori* ассоциируется со значительным снижением уровня эрадикации, что было показано в исследовании Y.C. Lai и соавт. [9] и других авторов.

У больных с неудачной попыткой эрадикации *H. pylori* при использовании схем ОМЕЗ-АК и ОМЕ-АК мы не обнаружили достоверных различий в частоте штаммов, резистентных к кларитромицину. Безусловно, главной причиной неэффективной эрадикации бактерии *H. pylori* является рост резистентности штаммов к кларитромицину и устойчивая резистентность к метронидазолу. Так, в Европе в целом резистентность к кларитромицину увеличилась с 9% в 1998 г. [10] до 17,5% в 2008 г. [11]. Более того, отмечается высокий уровень резистентности к левофлоксацину (14,1%) и метронидазолу (34,9%). В странах Западной, Центральной и Южной Европы резистентность для кларитромицина и левофлоксацина составляет более чем 20%, а в северной части Европы – менее 10% [11].

Мы показали, что независимо от схемы применяемых препаратов у больных с отрицательным результатом терапии, средний уровень внутрижелудочного pH был ниже при сравнении с успешно проведенной эрадикацией бактерии *H. pylori*, т. е. генерики не обеспечили адекватного снижения кислотности в желудке. Наши данные

близки к результатам исследования M. Sugimoto и соавт. [2], показавших, что у пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* средний уровень 24-часового pH оказался равен 6,4 (от 5,0 до 7,6). Этот уровень pH был достоверно выше, чем у пациентов с неудачными результатами при проведении эрадикации, – 5,2 (2,2–6,2), $p=0,01$.

Таким образом, уровень внутрижелудочного pH при эрадикационной терапии может быть предиктором ее исхода.

Как зависит уровень эрадикации *H. pylori* от степени супрессии кислотной продукции желудка?

ИПП используются в схемах эрадикации *H. pylori* в силу их выраженного эффекта, связанного с доставкой антибиотиков в места обитания бактерий. Известно, что кислота, вырабатываемая желудком, вызывает деградацию антибиотиков в его просвете. Антибиотики, используемые в схемах эрадикации *H. pylori*, различаются по их чувствительности к кислоте желудочного сока. Так, метронидазол является соединением с высокой стабильностью в желудочном соке при pH от 2 до 7 с периодом полураспада около 800 ч. Амоксициллин является нестабильным соединением при низком уровне pH, но его период полураспада равняется 15 ч при pH=2. В противоположность амоксициллину кларитромицин является значительно менее устойчивым соединением в кислой среде, и его период полураспада менее чем 1 ч при pH=2 [12, 13].

Поскольку кларитромицин и амоксициллин являются кислоточувствительными антибиотиками, желудочная секреция кислоты должна быть потенциально ингибирована ИПП в целях предупреждения их деградации при низком уровне pH во время эрадикационной терапии [2]. Адекватная супрессия кислотопродуцирующей функции желудка обуславливает стабильность кислоточувствительных антибиотиков и биодоступность в желудочной среде, увели-

чивая концентрацию антибиотиков в слизистой оболочке желудка [3, 14, 15]. Известно, что высокий уровень внутрижелудочного pH может снизить уровни минимальной ингибирующей концентрации (MIC) для кислоточувствительных антибиотиков; при подъеме внутрижелудочного pH с 3,5 до 5,5 эффективность амоксициллина увеличивается более чем в 10 раз [3]. Более того, ингибирование кислотной продукции вызывает активацию фазы размножения бактерии *H. pylori*, во время которой они становятся более чувствительными к антибиотикам [15]. Антибиотики проникают в просвет желудка посредством диффузии липидов, в которых они растворены.

Таким образом, растворенные в липидах, они пассивно переносятся через липидные компоненты мембран клеток эндотелия, выстилающего артериальные капилляры желудка, по градиенту концентрации [12]. Определенная роль в механизме доставки антибиотиков играет процесс их ионизации. Неионизованные лекарства легче переносятся через мембрану вследствие менее выраженного полярного строения молекул, чем ионизованные формы. Метронидазол присутствует в плазме крови в преимущественно неионизованной форме, поэтому легко покидает просвет сосудов и накапливается в желудочном соке в просвете желудка. Омепразол уменьшает концентрацию метронидазола посредством снижения уровня кислотной секреции, при этом за счет снижения объема желудочной продукции повышается концентрация амоксициллина [14].

Кроме омепразола, возможно, и другие ИПП также снижают вязкость желудочной слизи, тем самым увеличивая доставку к клеткам всех антибиотиков. В некоторых сообщениях авторы отмечают, что ингибирование кислотообразования омепразолом обуславливает повышение концентрации кларитромицина в ткани желудка,

результаты других исследований свидетельствуют об отсутствии этого эффекта [16, 17]. Считается, что ИПП имеют непосредственный супрессивный эффект на жизнедеятельность *H. pylori*, но потенциально значимого влияния на эрадикацию это не оказывает при монотерапии этими средствами [18].

Таким образом, мы допускаем, что уровень внутрижелудочного pH может быть предиктором исхода эрадикационной терапии; потенциальное ингибирование кислотной продукции является необходимым условием ее успеха при использовании в схемах терапии кислоточувствительных антибиотиков.

Влияют ли различия в фармакокинетики ИПП на уровень эрадикации *H. pylori*?

Мы установили, что уровень эрадикации в схеме с двумя кислоточувствительными антибиотиками (кларитромицином и амоксициллином) и омезом (ОМЕЗ-АК) был достоверно выше (86,2%), чем при использовании тех же антибактериальных средств и иного генерика омепразола – 59,3% (схема ОМЕ-АК). Считаем, что различия в уровне эрадикации в свете приведенных выше фактов определяются разным уровнем ингибирования кислотной продукции. При использовании схемы ОМЕЗ-АК мы добились достоверного снижения ($p=0,0001$) среднего уровня внутрижелудочного pH с $3,53\pm 0,032$ до $6,11\pm 0,022$ у 26 пациентов с успешной эрадикацией бактерии. При использова-

нии схемы ОМЕ-АК достоверное снижение ($p=0,0001$) среднего уровня внутрижелудочного pH с $3,45\pm 0,041$ до $5,65\pm 0,04$ произошло у 17 пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori*.

Поскольку до проведения эрадикации средний уровень внутрижелудочного pH в сравниваемых группах был одинаковым, а после 10 дней терапии имел достоверные различия (см. рис. 2), то можно предположить, что большая частота эрадикации *H. pylori* в группе больных, получавших ОМЕЗ-АК (1-я группа), в сравнении с больными, получавшими ОМЕ-АК (2-я группа), обусловлена различием в супрессии кислотообразования и, следовательно, повышением эффективности кислотозависимых антибиотиков.

Таким образом, мы считаем, что различия в кислотосупрессивном эффекте ИПП могут быть значимым фактором, определяющим исход эрадикации *H. pylori*, вероятно, за счет различий в фармакокинетики генериков или оригинальных препаратов.

P. Hsu и соавт. [19] сравнили две схемы препаратов для эрадикации *H. pylori*, в которых были использованы одинаковые антибиотики (амоксициллин и кларитромицин) и различные ИПП (пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки и эзомепразол по 40 мг 2 раза в сутки). Были получены результаты, свидетельствующие об увеличении эффекта эрадикации бактерии на 12% у больных, получавших эзомепразол, по сравнению с пациентами, получавшими

пантопразол. Авторами другого исследования было показано, что уровень внутрижелудочного pH был значительно выше у больных, в схеме терапии которых использовался эзомепразол, чем у пациентов, получавших пантопразол [20].

Исход эрадикации *H. pylori* зависит от дозы ИПП. При проведении мета-анализа эффективности одних и двойных доз ИПП, M. Vallve и соавт. [21] показали, что уровень эрадикации *H. pylori* был значимо выше при использовании в схемах терапии двойной дозы ИПП. Несмотря на различия в фармакокинетики отдельных ИПП, приведенные выше результаты сравнения пантопразола и эзомепразола [19] и последующее проведение мета-анализа не выявило значимых преимуществ каких-либо ИПП в плане исходов эрадикационной терапии [22].

Выводы

1. Ингибирование кислотной продукции желудка является важным элементом терапии, включающей кислоточувствительные антибиотики. Согласно рекомендациям Маастрихт-4, для улучшения ответа на эрадикацию целесообразно увеличить дозу ИПП в схемах ИПП – кларитромицин – амоксициллин/метронидазол [1].

2. Существующие различия между генериками должны учитываться при выборе препарата для проведения эрадикационной терапии.

Список литературы

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012 May; 61(5):646–64.
2. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. Helicobacter. 2007 Aug; 12(4):317–23.
3. Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering RC Jr. Effect of varying pH

on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8:888–9.

4. Dent JC, McNulty CA. Evaluation of a new selective medium for *Campylobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7:555–8.
5. Кудрявцева Л.В. Региональные генотипы и уровни резистентности к антибактериальным препаратам *Helicobacter pylori*: автореферат дис. доктора медицинских наук : 03.00.07 / Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова Москва, 2004. –41 с.
6. Kao SS, Chen WC, Hsu PI, et al. 7-Day Nonbismuth-Containing Concomitant Therapy Achieves a High Eradication Rate for

Helicobacter pylori in Taiwan. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012:463985.

7. van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, et al. Importance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment. Gut. 2000 Mar; 46(3):321–6.
8. Yakoob J, Jafri W, Abbas Z, et al. Risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection treatment failure in a high prevalence area. Epidemiol Infect. 2011 Apr; 139 (4):581–90.
9. Lai YC, Wang TH, Huang SH, et al. Density of *Helicobacter pylori* may affect the efficacy of eradication therapy and ulcer healing in patients with active duodenal ulcers.

World J Gastroenterol. 2003 Jul; 9(7):1537–40.

10. *Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M*, et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:820e3.

11. *Megraud F, Coenen S, Versporten A*, et al. on behalf of the Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2012 May 12.

12. *Goddard A*. Review article: Factors influencing antibiotic transfer across the gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1175–84.

13. *Erah P, Goddard A, Barrett D*, et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: Relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:5–12.

14. *Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA*, et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology* 1996; 111:358–67.

15. *Scott D, Weeks D, Melchers K, Sachs G*. The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998; 43 (Suppl. 1):S56–60.

16. *Gustavson L, Kaiser J, Edmonds Am Locke C*, et al. Effect of omeprazole on gastric concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1147–50.

17. *Pedrazzoli J, Calafatti S, Ortiz R*, et al. Transfer of clarithromycin to gastric juice is enhanced by omeprazole in *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:1248–53.

18. *Vakil N*. *Helicobacter pylori*: factors affecting eradication and recurrence. *Am J Gastroenterol*. 2005 Nov; 100(11):2393–4.

19. *Hsu P, Lai K, Lin C*, et al. A prospective randomized trial of esomeprazole versus pantoprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11):2387–92

20. *Miehlke S, Madisch A, Kirsch C*, et al. Intra-gastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily—A randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:963–7.

21. *Vallve M, Vergara M, Gisbert J*, et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1149–56.

22. *Vergara M, Vallve M, Gisbert J*, et al. Meta-analysis: Comparative efficacy of different proton pump inhibitors on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 18:647–54.