

Эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании высоких доз ингибиторов протонной помпы

В.Д. Пасечников¹, Л.Н. Коробейникова², И.Л. Литвиненко¹

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

²Филиал № 2 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр» Минэкономразвития России

Пасечников Виктор Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Контактная информация: passetchnikov@mail.ru

Литвиненко Ирина Леонидовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Контактная информация: i.litvinenko@icloud.com

Коробейникова Людмила Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог Филиала №2 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр» Минэкономразвития России. Контактная информация: luniko2@yandex.ru

Цель исследования. Сравнить эффективность эрадикации *H. pylori* при проведении терапии 1-й линии с использованием стандартных или высоких доз омепразола, назначаемых дважды в сутки в комбинации с амоксициллином и кларитромицином в течение 10 дней.

Материал и методы. Сравнялась эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании двух схем терапии, включавших амоксициллин (А), кларитромицин (К) и омепразол (Омес) в двух параллельных группах (по 60 человек каждая) в зависимости от дозы омепразола — стандартной (по 20 мг 2 раза в сутки, **1-я группа**) и высокой (по 40 мг 2 раза в сутки, **2-я группа**). Уровень кислотной супрессии оценивали посредством измерения среднего уровня внутрижелудочного рН, используя 24-часовую рН-метрию, проводившуюся до начала и после 10 дней лечения.

Результаты. При сравнении эффективности терапии (ИТТ) отмечен достоверно более высокий уровень эрадикации *H. pylori* во 2-й группе по сравнению с пациентами 1-й группы (93,3 и 81,6% соответственно, $p=0,027$). У больных, завершивших лечение по протоколу, также более высокий уровень эрадикации *H. pylori* получен во 2-й группе, лечившихся по схеме Омез 40-АК, по сравнению с результатами лечения больных с использованием схемы Омез 20-АК (98,2 и 83,1% соответственно, $p=0,012$).

Заключение. Межлекарственное взаимодействие между высокой и стандартной дозами ингибитора протонной помпы и кларитромицином, включенными в схему терапии, вероятнее всего, предопределяет более высокий уровень эрадикации *H. pylori* при 10-дневном назначении комбинации препаратов Омез 40-АК, чем при назначении Омез 20-АК.

Ключевые слова: эрадикация, *H. pylori*, омепразол, кларитромицин, амоксициллин, межлекарственное взаимодействие.

Efficacy of high doses of proton pump inhibitors at *H. pylori* eradication

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

Aim of investigation. To compare efficacy of *H. pylori* eradication at the 1-st line therapy using standard or high doses of omeprazole prescribed twice day in combination to amoxicillin and clarithromycin for 10 days.

Material and methods. Efficacy of *H. pylori* eradication was compared at application of two modes of treatment including amoxicillin (A), clarithromycin (C) and omeprazole (Omez) in two parallel groups (60 person each) receiving different dozes of omeprazole: standard (1st group: 20 mg tid,) and high (2nd group: 40 mg tid). Level of acid suppression was estimated by measurement of mean intragastric pH by 24-hour pH-metry prior to onset of therapy and in 10 days of the treatment.

Results. At comparison of treatment response rate (ITT analysis) significantly higher level of *H. pylori* eradication rate was found in the 2nd group in comparison to the 1st group (93,3 and 81,6% respectively,

$p=0,027$). In patients, who completed treatment per protocol, higher level of *H. pylori* eradication in 2-nd group, treated under the mode of Omez 40-AC, in comparison to Omez 20-AC mode (98,2 and 83,1% respectively, $p=0,012$) was observed as well.

Conclusion. Drug interaction between clarithromycin and high or standard dozes of proton pump inhibitor, included in the treatment mode, most likely, determine higher level of *H. pylori* eradication at 10-days course at Omez 40-AC combination vs Omez 20-AC.

Key words: eradication, *H. pylori*, omeprazole, clarithromycin, amoxicillin, drug interaction.

Введение

В январе 2014 г. в Киото (Япония) группой международных экспертов был принят Киотский протокол (Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis), отражающий глобальный подход во всем мире к инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1]. Эксперты достигли соглашения по 4 главным направлениям: 1) классификация хронического гастрита и дуоденита; 2) разграничение по клиническим признакам диспепсии, вызываемой *H. pylori*, от функциональной диспепсии; 3) диагностика гастрита; 4) эрадикация *H. pylori* (когда и как лечить больных гастритом, вызванном этим инфекционным агентом).

С нашей точки зрения, наиболее интересным оказалось мнение экспертов, касающееся проблемы эрадикации *H. pylori*. Было принято положение, согласно которому пациентам, инфицированным *H. pylori*, должна быть предложена эрадикационная терапия (уровень доказательств — высокий, степень доказательности — сильная, уровень консенсуса — 100%) [1].

Распространяя этот подход на широкие слои общества, эксперты приняли во внимание, что *H. pylori* является этиологическим фактором пептической язвы, рака желудка и атрофии слизистой желудка [2, 3], тесно связанным с развитием MALT-лимфомы желудка, диспепсии, гиперпластических полипов и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [4–7]. Не менее важным обстоятельством, обосновывающим необходимость эрадикации бактерии, является тот факт, что *H. pylori*-позитивные индивидуумы являются основным резерву-

аром для трансмиссии инфекции в любом сообществе [1]. Решение о проведении эрадикации *H. pylori* в обществе должно основываться на статистических данных, свидетельствующих об исходах нелеченной инфекции [8, 9].

Принимая решение о столь широком подходе к эрадикации *H. pylori*, эксперты руководствовались следующими соображениями.

Во-первых, *H. pylori* вызывает хроническое воспаление, исход которого для индивидуумов не может быть предсказан в настоящее время [1].

Во-вторых, в отличие от других хронических инфекций, этот человеческий патоген всегда является трансмиссивным, и поэтому инфицированные люди являются источниками распространения *H. pylori* в обществе.

В-третьих, несмотря на прогрессирующее повреждение слизистой оболочки желудка, явные клинические признаки (манifestация) заболевания отсутствуют; в диагностике нет предикторов, указывающих на риск появления того или иного исхода в течение жизни для любого индивидуума, его семьи или сообщества [1].

При обсуждении основных положений Маастрихт-4 были представлены прямые и косвенные доказательства повышения эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании высоких доз ингибиторов протонной помпы (ИПП) в сочетании с антибиотиками (уровень доказательств 1b, степень доказательности D) [4]. Ранее было показано, что изменение режима назначения стандартных доз ИПП (однократный прием — дважды в день) привело к увеличению эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании

тройной терапии примерно на 5% [10, 11].

Цель исследования — сравнить эффективность эрадикации *H. pylori* при проведении терапии 1-й линии с использованием стандартных или высоких доз омепразола, назначаемых дважды в сутки в комбинации с амоксициллином и кларитромицином в течение 10 дней.

Критерии включения/невключения пациентов в исследование

В исследование включены пациенты обоего пола в возрасте от 20 до 63 лет, инфицированные *H. pylori* (позитивные по результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования).

Критерии не включения больных в исследование:

- наличие осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация, стеноз), развившихся во время текущего обострения или в недавнем прошлом (в течение предыдущего месяца);
- сопутствующий эзофагит;
- верифицированная эндоскопически язвенная болезнь желудка;
- проводимая ранее эрадикационная терапия, включавшая прием ИПП и два антибиотика в течение предыдущего месяца до начала текущего исследования;
- проводимые ранее хирургические вмешательства на пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке;
- аллергические реакции к препаратам, включенных в эрадикационную терапию;
- прием аспирина или нестероидных противовоспалительных средств;
- беременность или лактация.

Дизайн исследования

Эндоскопия. Всем пациентам до начала терапии выполняли эндоскопическое исследование с проведением биопсии и последующим исследованием материала, полученного из тела и антрального отдела желудка. Повторное эндоскопическое исследование проводили через 4 нед после окончания лечения. Цель эндоскопических исследований — определение *H. pylori*-инфицирования (первое исследование) и контроль эрадикации бактерии (второе исследование).

Определение внутригастральной кислотности (24-часовое мониторирование pH в желудке). Исходное 24-часовое мониторирование pH выполняли за 7 дней до начала исследования, старт которого проходил в одно и то же время — утром до приема пищи (около 8 часов), а окончание — в то же время через сутки. Повторное исследование проводили на 10-й день эрадикационной терапии после утреннего приема лекарственных средств.

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

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

Эрадикация *H. pylori*. Пациенты, включенные в исследование, получали 10-дневную эрадикационную терапию, включающую генерик омепразола (Омес) по 20 мг 2 раза в сутки или по 40 мг 2 раза в сутки,

Амоксициллин (А) по 1000 мг 2 раза в сутки и Кларитромицин (К) по 500 мг 2 раза в сутки.

Определение приверженности к лечению (комплаенс) и проверка соблюдения предписанного режима приема лекарственных средств. COMPLIENCS определяли на основе расчета отношения, выраженного в процентах: количество употребленного препарата/должное количество назначенного препарата. Подсчет употребленных лекарственных средств проводили 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.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов. Математическую обработку результатов проводили с использованием статистической программы SPSS 17.0. Показатели в исследуемых группах сравнивали на основе расчета 95% доверительного интервала для различий между уровнями эрадикации. Полученные результаты анализировали с использованием двух методов: с учетом пациентов, завершивших протокол исследования (per protocol, PP) и среди всех пациентов, включенных в исследование (intention-to-treat, ITT).

Результаты исследования

В исследование вошли 120 пациентов (ITT), полностью соответствующих критериям включения (45% мужчин и 55% женщин). **1-ю группу** (60 человек) состави-

ли пациенты, получившие Омез по 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с амоксициллином и кларитромицином в течение 10 дней; во **2-ю группу** (60 пациентов) вошли больные, получавшие Омез по 40 мг 2 раза в сутки в комбинации с амоксициллином и кларитромицином в течение 10 дней. Дальнейшему анализу (PP) подверглись результаты, полученные у 57 (Омес 40–АК) и 59 (Омес 20–АК) пациентов, завершивших протокол исследования.

Эрадикация *H. pylori*. Во 2-й группе больных, получавших Омез 40–АК, эрадикация *H. pylori* наступила у 56 (93,3%) пациентов, включенных в исследование (ITT) и у 56 (98,2%) из 57 пациентов, завершивших лечение по протоколу.

В 1-й группе эрадикация *H. pylori* наступила у 49 (81,6%) пациентов, включенных в исследование (ITT), и у 49 (83,1%) из 59, завершивших лечение.

При сравнении эффективности терапии (ITT) отмечен достоверно более высокий уровень эрадикации *H. pylori* во 2-й группе, по сравнению с пациентами 1-й группы (93,3 и 81,6% соответственно, $p=0,027$). Среди прошедших полный курс лечения по протоколу высокий уровень эрадикации *H. pylori* во 2-й группе был также выше, чем в 1-й группе (98,2 и 83,1% соответственно, $p=0,012$).

Определение внутригастральной кислотности. После 10-дневного курса терапии доля времени с $\text{pH}<4$ в течение суток у больных 2-й группы достоверно не отличалась от аналогичных показателей 1-й группы (табл. 1). Данные выводы имели место как в группе пациентов, имевших намерение завершить курс терапии (ITT), так и в группе пациентов, завершивших ее в соответствии с протоколом (PP).

Обсуждение результатов исследования

Эрадикация бактерии *H. pylori* всегда является нужным и необходимым этапом терапии,

Среднее значение внутригастрального pH<4/24 (%) при различных видах анализа (ИТТ и РР) у больных, принимавших в течение 10 дней разные дозы ИПП

Признак	Группа больных	
	1-я	2-я
Среднее значение внутригастрального pH<4/24 ч, % (в анализе ИТТ)	19,6	20,1
Среднее значение внутригастрального pH<4/24 ч, % (в анализе РР)	21,1	18,7

так как она останавливает прогрессию повреждений *слизистой оболочки желудка* (СОЖ), уменьшает резервуар инфицированных субъектов, а также снижает или предупреждает развитие *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Максимальная полезность эрадикации проявляется у индивидуумов, у которых *H. pylori*-индуцированные повреждения СОЖ не находятся в стадии прогрессии (т. е. в отсутствие атрофии) [1]. В странах, где отмечен невысокий уровень заболеваемости *раком желудка* (РЖ), неатрофический гастрит диагностируется у подавляющего большинства лиц молодого возраста. Эрадикация *H. pylori* у подростков и лиц молодого возраста способствует снижению или предупреждению передачи инфекции их детям [12].

Заболеваемость РЖ увеличивается с возрастом — суррогатным маркером, отражающим прогрессию атрофии СОЖ в зависимости от времени существования хронического гастрита. Риск развития РЖ увеличивается по экспоненте в том случае, когда развивается прогрессия атрофии СОЖ и ее выраженность. С молекулярно-генетической точки зрения, РЖ является многоэтапным процессом генетической нестабильности, в процессе которого раковые клетки накапливают мутации в кодируемых регионах, происходит перегруппировка соматических генов, появляются эпигенетические изменения (метилирование) [1, 2, 13]. Современные исследования показывают, что эрадикация *H. pylori* останавливает прогрессию повреждений генов и снижает или элиминирует

те молекулярно-генетические повреждения, ассоциированные с инфекцией, которые ранее привели к росту генетической нестабильности в клетках СОЖ. Это показано в отношении *H. pylori*-ассоциированных повреждений (разрывов) двухцепочной спирали ДНК [14], нарушений репарации ошибок ДНК (mismatch repair) [15], альтерации нуклеотидов, вовлекаемых в развитие мутаций ДНК [16], и др.

Известно, что уровень эрадикации *H. pylori* определяется совокупностью нескольких факторов: приверженностью (комплаенс) пациента к проводимой терапии, резистентностью к антибиотикам, полиморфизмом цитохрома CYP2C19 и интерлейкина 1-β, внутригастральной кислотностью, межлекарственным взаимодействием.

S.S. Kao и соавт. [17] провели многофакторный анализ, установивший, что приверженность к терапии является единственным независимым клиническим фактором, влияющим на эффективность эрадикации *H. pylori*. В проведенном нами исследовании в обеих сравниваемых группах отмечалась высокая приверженность пациентов к проводимой терапии (количество больных, завершивших исследование, было сходным — 57 и 59 человек).

В мета-анализе A. Villoria и соавт. [18] сравнили эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании стандартных или высоких доз ИПП в сочетании с кларитромицином и амоксицилином/тинидазолом, назначаемых дважды в сутки в течение 7 дней. Мета-анализ подтвердил гипотезу

о повышении эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании высоких доз ИПП в сравнении со стандартными (74%; 95%CI: 71–77% и 82%; 95%CI: 78–84%). Авторы отнесли этот умеренный эффект увеличения эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании высоких доз ИПП за счет более высокого уровня супрессии кислотной продукции желудка.

Н.В. Захарова впервые в России апробировала интенсифицированную схему эрадикации *H. pylori*, включавшую омепразол по 20 мг 4 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 500 мг 4 раза в сутки у больных хроническим гастритом, сочетающимся с язвенной болезнью [19]. Лечение проводилось в течение 10 дней. Эрадикация была достигнута в 95% случаев (ИТТ, РР). У больных язвенной болезнью со стандартным режимом (дозой) назначения ИПП — в 84% случаев.

Тем не менее, наши данные не подтверждают гипотезу о том, что более высокий уровень эрадикации *H. pylori* достигается более высоким уровнем ингибирования желудочной секреции при использовании высоких доз ИПП. Так, в обеих группах пациентов средний уровень кислотной супрессии в течение суток оказался одинаково высоким, не отличаясь друг от друга.

Известен факт: эффективность эрадикации *H. pylori* зависит от метаболизма ИПП в печени, в частности от наличия или отсутствия полиморфизма цитохрома CYP2C19 [20]. С теоретических позиций стандартные дозы ИПП должны быть недостаточны для обеспечения должного уровня ингибирования pH в желудке вследствие их экстенсивного метаболизма в печени у отдельных индивидуумов — «быстрых метаболизаторов». В свою очередь быстрый метаболизм ИПП может стать причиной быстрой деградации антибиотиков в кислой среде желудка вследствие неадекватного уровня супрессии кислотообразования, а сниже-

ние концентрации антибиотиков в слизи и ткани СОЖ — стать причиной низкого уровня эрадикации *H. pylori* [21]. Поэтому вполне справедливо, на наш взгляд, предположение, что в условиях такого метаболизма использование в схемах эрадикации *H. pylori* больших доз ИПП будет более эффективно, чем при назначении стандартных доз [22]. Эти работы [10, 18, 19, 22] легли в основу гипотезы, что изменение режима дозирования, увеличение суточной дозы ИПП и продолжительности терапии позволят нивелировать эффект быстрого метаболизма ИПП.

Вероятно, полученные нами различия в степени эрадикации *H. pylori* при использовании схем со стандартными и высокими доза-

ми ИПП, могут быть объяснены межлекарственным взаимодействием омепразола и кларитромицина. Показано, что ингибирование кислотообразования омепразолом обуславливает повышение концентрации кларитромицина в ткани желудка [23, 24]. Оба компонента эрадикационной схемы метаболизируются в печени одним и тем же цитохромом, и, следовательно, могут мешать распаду друг друга, обуславливая прирост концентрации в тканях. Рост концентрации кларитромицина в ткани желудка обеспечивает лучшее противомикробное действие, и в конечном счете — лучший эффект эрадикации.

Возможно, высокие дозы ИПП обеспечивают прямой эффект на

жизнедеятельность *H. pylori*. Так, показана антимикробная активность омепразола, рабепразола, лансопризола по отношению к культуре бактерий [25, 26].

Выводы

1. Безусловно, ингибирование кислотной продукции желудка является важным элементом терапии, включающей кислоточувствительные антибиотики.

2. В целях повышения эффективности эрадикации *H. pylori* Маастрихт-4 рекомендует назначать увеличенные дозы ИПП в схемах, включающих ИПП, кларитромицин, амоксициллин/метронидазол [4].

Список литературы

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., et al. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep; 64(9):1353-67.
2. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Доказательства *H. pylori*-ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегий профилактики рака желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006; 16 (5):82-90.
3. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Значение геномной гетерогенности штаммов *H. pylori* в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2000; 10 (3):7-11.
4. 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.
5. Maayyedi P., Soo S., Deeks J.J., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16 (2):CD002096.
6. Annibale B., Sprile M.R., D'ambra G., et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:625-34.
7. Franchini M., Vescovi P.P., Garofano M., et al. *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: a narrative review. *Semin in Thromb Hemost* 2012; 38:463-8.
8. Котелевец С.М., Розенберг Т.Г., Пасечников В.Д., и др. Скрининг и диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка у больных с синдромом диспепсии. *Рос мед вести* 2004; 9(3):25-9.
9. Пасечников В.Д., Машенцева Е.А., Журбина Н.В. Воспалительный и иммунный

ответы слизистой оболочки желудка на *Helicobacter pylori* при язвенной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1998; 8(3):41-5.

10. Valle M., 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.

11. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59:1143-53.

12. Щербаков П.Л., Эрдес С.И., Щербакова М.Ю., Корниенко Е.А., Логвинова А.И., Файзуллина Р.А., Аминова А.И., Пасечников В.Д. Применение нифуроксазида в эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний у детей. *Инфекционные болезни* 2008; 6(3):98-101.

13. Pasechnikov V.D., Chukov S.Z., Fedorov E., Kikuste I., Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterology* 2014; 20(38):13842-62.

14. Toller I.M., Neelsen K.J., Steger M., et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:14944-9.

15. Kim J.J., Tao H., Carloni E., et al. *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 2002;123:542-53.

16. Matsumoto Y., Marusawa H., Kinoshita K., et al. *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med* 2007; 13:470-6.

17. Kao S.S., Chen W.C., Hsu P.I., et al. 7-Day Nonbismuth-Containing Concomitant Therapy Achieves a High Eradication Rate for *Helicobacter pylori* in Taiwan. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012:463985.

18. Villoria A., et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:868-77.

19. Захарова Н. В. *Helicobacter pylori*-ассоциированные хронические гастриты (патогенез, возможности дифференцированной терапии). Авто-реф. дисс. док. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009.

20. Yang J.C., Lin C.J. CYP2C19 genotypes in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-based therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6:29-41.

21. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: present and future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3:68-73.

22. Graham D.Y., Javed S.U., Keihaniyan S., Abudayyeh S., Opekun A.R. Dual proton pump inhibitor plus amoxicillin as an empiric anti-*H. pylori* therapy: studies from the United States. *J Gastroenterol* 2010; 45:816-20.

23. 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.

24. 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.

25. Nakao M., Malfertheiner P. Growth inhibitory and bactericidal activities of lansoprazole compared with those of omeprazole and pantoprazole against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998; 3:21-7.

26. Kawakami Y., Akahane T., Yamaguchi M., Oana K., Takahashi Y., Okimura Y., Okabe T., Gotoh A., Katsuyama T. *In vitro* activities of activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:458-61.