

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *HELICOBACTER PYLORI* К АНТИБИОТИКАМ И АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ*

Исаков В. А.

Отделение гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН, Москва



РЕЗЮМЕ

В статье освещены вопросы, касающиеся резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам. Показано, что резистентность к антибиотикам *H. pylori* снижает эффективность схем антихеликобактерной терапии. Однако если следовать рекомендациям Маастрихтского консенсуса, применяя терапию первой линии, а в случае ее неудачи — квадротерапию, у подавляющего большинства больных (около 90%) удастся добиться эрадикации *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антихеликобактерная терапия, резистентность, схемы лечения.

SUMMARY

Одной из основных причин низкой эффективности схем антихеликобактерной терапии является резистентность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам, которые входят в состав этих схем. К настоящему времени установлено, что к базисным препаратам схем противохеликобактерной терапии (например, препаратам висмута) устойчивость у *H. pylori* не развивается либо данные препараты (например, блокаторы протонной помпы) в принципе не влияют на саму бактерию, а лишь создают оптимальные условия для действия антибиотиков [1].

Спустя небольшой промежуток времени после открытия *H. pylori* были обнаружены штаммы, резистентные к производным нитроимидазола, макролидам, производным фторхинолона, а позднее — к тетрациклину [12]. Если клиническая значимость резистентности *H. pylori* к производным нитроимидазолов, фторхинолона и макролидам была доказана в 90-х годах прошлого века, то роль резистентных штаммов *H. pylori* к тетрациклину в снижении эффективности лечения инфекции до сих пор неясна. Ярким примером влияния резистентности на результаты антихеликобактерной

* Материалы данной статьи доложены впервые на школе Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) в Риге 11–13 августа 2005 г.

- ▶ ИПН + Кларитромицин (1000 мг/сут) + Амоксициллин (2000 мг/сут)
- ▶ если распространенность штаммов *H. pylori* резистентных к кларитромицину не превышает 20%
- ▶ ИПН + Кларитромицин + Метронидазол
- ▶ если распространенность штаммов *H. pylori* резистентных к метронидазолу не превышает 40%
- ▶ Квадро-терапия (ИПН + ТЕТ 500 мг x 4 + МТЗ 500 мг x 3 + ВИСМУТ 120 мг x 4) может быть альтернативой в случаях, если схемы первой линии неприменимы

Схемы первой линии антихеликобактерной терапии согласно Маастрихтскому соглашению 3, 2005. ИПН — ингибитор протонного насоса, ТЕТ — тетрациклин, МТЗ — метронидазол

терапии могут служить результаты метаанализов, показавших различия в частоте эрадикации между группами пациентов с резистентными и чувствительными штаммами *H. pylori*. В одном из них при суммарной частоте эрадикации *H. pylori* 78% при использовании стандартной схемы лечения (ИПН + кларитромицин + амоксициллин) в группах, где штамм *H. pylori* был чувствителен к кларитромицину, частота эрадикации достигла 87,8%, а в случае резистентного штамма *H. pylori* — всего 18,3% [11]. В другом метаанализе, включавшем более 90 исследований и более 10000 пациентов, было показано, что резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу снижает эффективность схем на его основе, при этом частота эрадикации в схемах тройной терапии снижается как минимум на 26%, а схем квадротерапии — как минимум на 14% [3]. Следует иметь в виду, что это весьма приблизительные цифры и многое зависит от состава схемы лечения. Так, например, схемы с дозой кларитромицина 1000 мг/сут дают несколько лучший результат, даже в случае если сочетаются с метронидазолом, если штамм чувствителен к кларитромицину, в то же время эффективность схемы с амоксициллином и метронидазолом, если имеется резистентность к метронидазолу, снижается не на 26%, а более чем на 50% [8].

К концу XX столетия стало общепринятым представление о том, что распространенность в популяции штаммов *H. pylori*, резистентных к антибиотикам (особенно к производным нитроимидазола и макролидам), определяет средние показатели эрадикации, которые могут быть достигнуты при использовании схем лечения с данными антибиотиками. Это положение легло в основу современных рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* — Маастрихт-3, 2005 [10]. В них были определены современные принципы антихеликобактерной терапии, направленные на повышение их эффективности с учетом распространенности резистентных штаммов *H. pylori* в популяции (см. рис.).

Как видно из рисунка, использование схем первой линии ограничивается распространенностью резистентных штаммов *H. pylori* в популяции. Очевидно, что в России, где уровень резистентности к производным нитроимидазола достиг 40%-ной отметки еще много лет назад [18], использование схемы, сочетающей кларитромицин и метронидазол, неоправданно. Использование же квадротерапии в качестве первой линии может иметь место в ряде клинических ситуаций. Например, если

Таблица 1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВАДРОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ И РЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ *H. PYLORI* К МЕТРОНИДАЗОЛУ

Источник	n	Дни	Эрадикация <i>H. pylori</i> , (%)	
			штаммы, чувствительные к метронидазолу	штаммы, резистентные к метронидазолу
Graham et al., 1997	46	10	89,7	41,2*
van der Hulst et al., 1998	82	7	98	82*
Graham et al., 2000	26	14	—	92
Katellaris et al., 2002	405	7	81	80
Lahaie et al., 2001	161	7	82,5	66,7*
O'Morain et al., 2003	170	10	99	93
Laine и et al., 2003	138	10	91,7	80,4

* $p < 0,05$.



Таблица 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СХЕМ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ФУРАЗОЛИДОНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ				
Источник	n	Схема лечения	Дни	Эрадикация, ИТТ (%)
Isakov et al., 2002	70*	BIS120 + TET750 + Ф200 все x 2	7	85,7
Wong et al., 2002	50*	ИПН + А 1000 + Ф100 все x 2	7	52
Triber et al., 2003	10*	ИПН + BIS+TET + Ф200 x 2	7	90
Ebrahimi-Dariani et al., 2003	90*	ИПН + BIS + AMOX + Ф100 x 2	14	78,7

* С полирезистентными штаммами *H. pylori*.

* После неудачного 14-дневного курса квадротерапии с метронидазолом.

ИПН — ингибитор протонного насоса; BIS — препарат висмута; А — амоксициллин; Ф — фуразолидон.

пациент ранее по другим причинам принимал макролиды или у него имеется непереносимость пенициллинов, все это делает невозможным использование первой схемы (ИПН + кларитромицин + амоксициллин), и в этом случае применение квадротерапии становится оправданным.

Если говорить о роли резистентности *H. pylori* к антибиотикам для клинической практики, то особое значение имеет проблема лечения пациентов, у которых первый курс антихеликобактерной терапии оказался неудачным. Следует отметить, что за последние годы были получены довольно подробные данные о том, каким может быть уровень резистентности у таких больных. Так, при анализе группы из 84 пациентов, у которых *H. pylori* обнаруживалась после однедельного курса терапии ингибитором протонного насоса, кларитромицином и метронидазолом, только у 7% штаммы *H. pylori* сохраняли чувствительность к обоим антибиотикам, 22% были резистентны к метронидазолу, 3% — к кларитромицину и 68% оказались резистентны к обоим [13]. Учитывая эти и другие данные, в Маастрихтском соглашении предлагается в качестве терапии второй линии использовать квадротерапию. Тем не менее ее эффективность, как показывают исследования, также несколько снижается у больных с резистентными штаммами *H. pylori* (табл. 1).

Тем не менее она эффективна как схема второй линии по крайней мере у 70–80% пациентов, что считается приемлемым уровнем. Если говорить о пациентах, у которых и квадротерапия оказалась неэффективной, то в данном случае рекомендуют проводить определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам и затем уже назначать терапию. На самом деле в такой рекомендации особой нужды нет, так как понятно, что резистентность у *H. pylori* будет вырабатываться к антибиотикам, которые были уже использованы в схемах лечения, и это будут те средства, к которым резистентность возника-

ет быстро: макролиды, производные метронидазола, фторхинолоны. Соответственно резервная схема лечения, или третьей линии, должна по возможности содержать другие антибиотики в комбинации с теми, к которым резистентность у *H. pylori* возникает медленно: амоксициллин, тетрациклин, нитрофураны. В частности, для пациентов с полирезистентными штаммами, что как раз типично для пациентов после неудачных 2–3 курсов антихеликобактерной терапии, эффективными оказались схемы на основе фуразолидона (табл. 2).

Другую возможность представляют собой схемы на основе рифабутина (табл. 3). Однако следует отметить, что рифабутин является также препаратом, применяемым для лечения туберкулеза, и, следовательно, должен применяться с осторожностью у групп риска по туберкулезу ввиду возможного формирования резистентности уже у микобактерий. Другим препаратом, который стал использоваться в составе резервных схем терапии недавно, оказался левофлоксацин (табл. 3). О том, что производные фторхинолона высокоактивны в отношении *H. pylori*, было известно давно, однако тот факт, что у *H. pylori* к ним быстро вырабатывается резистентность, в свое время вынудил отказаться вообще от их использования в качестве терапии первой линии. В результате распространенность в популяции штаммов *H. pylori*, резистентных к фторхинолонам, в настоящее время оказалась невысокой, что позволило рекомендовать их для применения в схемах резервной терапии. То же самое можно сказать и о рифабутине, к нему, так же как и к рифампицину, резистентность у *H. pylori* возникает быстро, но ввиду того, что оба препарата используются для лечения туберкулеза, их не стали применять в составе схем первой линии. Таким образом, на сегодняшний день в арсенале резервных схем остается достаточно широкий список препаратов, из которых можно составить довольно эффективную схему. Это амоксициллин, тетрациклин и фуразолидон, к которым резистентность формируется редко, и рифабутин с левофлоксацином, к которым

Таблица 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СХЕМ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ РИФАБУТИНА ИЛИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ

Источник	n	Схема лечения	Дни	Эрадикация, ГТТ (%)
Perri et al., 2001	135	ИПН + А1000 + Р150 все x 2	10	86,6
Canducci et al., 2001	10*	ИПН + А1000 + Р150 все x 2	10	70
Gisbert et al., 2003	14*	ИПН + А1000 + Р150 все x 2	14	79
Wong et al., 2003	109*	ИПНх2 + ЛВФ500 + Р300	7	91
Toracchio et al., 2005	105*	ИПН + А1000 + Р150 все x 2	10	87,5
Zullo et al., 2003	36+	ИПН + А1000 + ЛВФ250 все x 2	10	83,3
Bilardi et al., 2004	80*	ИПН + А1000 + ЛВФ250 все x 2	10	70
Gatta et al., 2005	151**	ИПН + А1000 + ЛВФ250 все x 2	10	76

* С полирезистентными штаммами *H. pylori*.

** Использовалась в качестве терапии третьей линии.

ИПН — ингибитор протонного насоса; А — амоксициллин; Р — рифабутин.

резистентность возникает быстро, но они высокоактивны в отношении *H. pylori*. Следует также отметить, что помимо чисто антибактериальных свойств и механизмов действия при сочетании препаратов нужно учитывать и их переносимость. Скажем, с точки зрения профилактики резистентности хорошо сочетать тетрациклин с фуразолидоном, но оба препарата плохо переносятся в высших суточных дозах для взрослых, а амоксициллин и левофлоксацин, наоборот, переносятся в используемых дозах достаточно хорошо.

И все же главным направлением исследований в преодолении резистентности является создание таких схем первой линии, при которых вторичная резистентность оказывалась бы минимальной, соответственно количество невылеченных больных стремилось бы к нулю. В этом смысле ожидать, что специально для *H. pylori* создадут отдельный антибиотик, который был бы эффективен при монотерапии, не приходится по той причине, что *H. pylori* занимает особую нишу в организме, куда довольно трудно доставить препарат в нужной концентрации и поддерживать ее в условиях весьма агрессивной среды. Предложено на сегодняшний день несколько путей повышения эффективности схем первой линии.

В Маастрихтском соглашении-3, 2005 был избран самый очевидный, но далеко не лучший путь. Опираясь на данные метаанализа, эксперты предложили удлинить курс лечения до 14 дней, поскольку это дает прирост в эрадикации *H. pylori* в среднем на 10–12% по сравнению с однонедельным курсом терапии. Увеличение продолжительности квадрате-

рапии до 14 дней дает прирост в частоте эрадикации всего 6% [4]. Однако очевидно, что приверженность пациентов и частота нежелательных явлений будут в этом случае больше.

Другой довольно оригинальной идеей явилась так называемая последовательная терапия. Суть ее состоит в том, что первые пять дней пациенту назначается терапия ингибитором протонного насоса и амоксициллином, а следующие пять дней — тройная терапия ингибитором протонного насоса, кларитромицином и метронидазолом. В основе такой схемы лежит теоретическое представление о том, что первые пять дней амоксициллин в сочетании ингибитором протонного насоса смогут подавить 70–90% *H. pylori* находящихся в активной фазе синтеза клеточной стенки, а оставшиеся 10–30%, покоящихся в течение следующих пяти дней, уничтожит сочетание кларитромицина с метронидазолом. В результате окажется, что вся популяция *H. pylori* будет разделена на две части, соответственно при применении сочетания двух антибиотиков, к которым вырабатывается резистентность (кларитромицин и метронидазол), ее шанс будет ниже, так как популяция, на которую они воздействуют, гораздо меньше. Недавно опубликованный метаанализ показал, что действительно преимущество у последовательной терапии есть [9], однако авторы отметили, что только одно из проанализированных исследований было двойным слепым и что подавляющее большинство исследований было выполнено на одной популяции — в Италии. Что примечательно, если внимательно вчитаться в данные метаана-



лиза, окажется, что если сравнивать не 10-дневную последовательную терапию с 7-дневной тройной, а с 10-дневной тройной, то разница в эрадикации составит всего 13%, то есть почти ту же величину, что и при рекомендованной Маастрихтским соглашением-3, 2005 двухнедельной тройной терапии. Другими важными вопросами являются: приверженность пациентов (больному нужно принимать 4 разных препарата с разной кратностью в разное время), эффективность этой терапии в популяциях с высокой распространенностью резистентных штаммов к метронидазолу (в Италии она низкая). В целом можно сказать, что нужны исследования, выполненные в разных странах и на разных популяциях пациентов.

Довольно давно мною была высказана идея, что степень подавления желудочной секреции при стандартной тройной терапии неоптимальна, и более того, если добиться оптимального уровня кислотности в желудке, это поможет в значительной мере уменьшить влияние резистентности *H. pylori* на результат применения схемы в целом [1]. В пользу этого свидетельствуют данные, полученные впервые Furuta о том, что у лиц, медленно метаболизирующих ингибиторы протонного насоса (ИПН), результаты тройной терапии ИПН + кларитромицин + амоксициллин значительно лучше, нежели у лиц, быстро метаболизирующих ИПН, и в целом мало зависят от резистентности к кларитромицину [5, 6]. Последнее понятно, так как активность амоксициллина в значительной мере зависит от pH среды, и если желудочную секрецию подавить очень сильно, то амоксициллин будет активен больший промежуток времени и сможет подавить *H. pylori*, даже если при этом они утратили чувствительность ко второму антибиотику схемы — кларитромицину. В прошлом, на заре хеликобактерной эры, применялась так называемая двойная терапия — сочетание ИПН и амоксициллина, которую требовалось использовать как минимум две недели, чтобы достичь оптимальных уровней эрадикации. Именно в связи с этим от нее впоследствии отказались в пользу тройной терапии как более короткой и эффективной.

Интересно, что на последнем Европейском симпозиуме по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, проходившем в сентябре 2008 года в Риге, был представлен метаанализ, целью которого было сравнить эффективность стандартных и удвоенных доз ИПН в схемах антихеликобактерной терапии. Авторы пришли к выводу, что значимой разницы в частоте эрадикации нет [16], равно как и по частоте нежелательных явлений. Позднее была опубликована статья, где содержался более подробный анализ [15]. Авторы отметили, что при удвоенных дозах ИПН эрадикация в среднем составила 82%, а при стандартных 74% с относительным риском достичь более высокого процента эрадика-

ции 1,09. Тем не менее авторы отметили, что этот риск увеличивается, если используется удвоенная доза ИПН-моноизомера — эзомепразола.

Нами был также выполнен метаанализ, который к моменту выхода этой статьи уже будет опубликован [17]. Согласно полученным нами данным, по сравнению с другими ИПН использование схемы однедельной тройной терапии с удвоенной дозой эзомепразола достоверно повышает вероятность эрадикации *H. pylori* (отношение шансов = 3,21; 95%-ный доверительный интервал 1,26–8,18, $p = 0,01$). Среднее значение эрадикации *H. pylori* составило 91,2% для схем с эзомепразолом и 78,5% с другими ИПН. Таким образом, увеличение частоты эрадикации при использовании эзомепразола в удвоенных дозах составляет в среднем 12,7%. При этом значение ЧБНЛ составило 7. Иными словами, чтобы добиться одного дополнительного случая эрадикации, схемой тройной терапии с высокой дозой эзомепразола (вместо другого ИПН) необходимо пролечить всего 7 пациентов.

То, что эзомепразол действительно оказывается эффективнее омепразола в схемах тройной терапии у лиц, быстро метаболизирующих ИПН, было показано в исследовании Sheu и соавт., включенном в наш метаанализ [14]. При сравнении групп в целом, получавших лечение тройной терапией с омепразолом и эзомепразолом в высокой дозе, частота эрадикации составила 79% против 86% ($p > 0,05$). Однако когда они выделили из общей популяции пациентов лиц, быстро метаболизирующих ИПН, оказалось, что эти показатели составили уже 76% против 93% и их разница оказалась достоверной ($p < 0,05$). Совершенно очевидно, почему Sheu не удалось продемонстрировать различия в частоте эрадикации в группе в целом. В исследовании была включена популяция, проживающая на Тайване, в которой лица с мутантным генотипом по CYP2C19, то есть медленно метаболизирующие ИПН, составляют почти 30%, у которых ИПН-рацематы весьма эффективно подавляют желудочную секрецию. В европеоидной популяции подавляющее большинство лиц имеют гомозиготный фенотип по CYP2C19, и, следовательно, стандартные дозы ИПН у какой-то части из них могут быть субоптимальны в режиме тройной терапии, учитывая возможную резистентность к одному из антибиотиков и не очень высокую приверженность больных к лечению. Собственно, этот же факт объясняет и отсутствие различий в уже цитированном выше метаанализе удвоенных доз ИПН рацематов. В России большинство населения [7], как и пациентов с кислотозависимыми заболеваниями [2], также является гомозиготами CYP2C19. Следовательно, им будет необходима терапия оптимальными с этой точки зрения препаратами, то есть моноизомерами ИПН. Учитывая достаточно большой опыт применения эзомепра-

зола в мире, его хороший профиль безопасности, а также то, что в ближайшее время на рынке появятся другие моноизомеры (R-лансопразол в дозе 90 мг, S-тенатопразол в дозе 60 мг и др.), вряд ли следует опасаться эффектов класса препаратов при дозе эзомепразола 80 мг/сут в течение короткого курса антихеликобактерной терапии.

Здесь я вновь хочу вернуться к началу обсуждения этой проблемы. На сегодняшний день предложено три способа улучшить результаты схем первой линии: удлинить схему тройной терапии до 14 дней, последовательно применить две схемы по 5 дней с разными антибиотиками и использовать удвоенные дозы ингибиторов протонного насоса (желательно моноизомеров) в составе схем тройной терапии, но той же длительности (7 дней). Все они, по данным метаанализов, приводят к увеличению частоты эрадикации *H. pylori* примерно на 12%. И если уж при одинаковом результате выбирать, какую схему лечения применять — с высокими дозами ингибиторов протонного насоса, или в два раза дольше принимать схему тройной терапии, включающую в себя традиционно два антибиотика

в высших суточных дозах, или применять сложную схему, включающую три антибиотика, — то выбор, например, для меня, очевиден. Однако какой из путей окажется в будущем верным, покажут контролируемые исследования.

Хотя резистентность к антибиотикам *H. pylori* снижает эффективность схем антихеликобактерной терапии, тем не менее, если следовать рекомендациям Маастрихтского консенсуса, применяя терапию первой линии и в случае ее неудачи — квадротерапию, все же удастся добиться эрадикации *H. pylori* у подавляющего большинства пациентов (совокупная эффективность двухэтапной терапии пока остается на уровне 90%). Однако, учитывая, как быстро на фоне широкого применения снизилась эффективность схем первой линии, следует признать, что разработка новых схем первой линии и резервной терапии для больных с полирезистентными штаммами остается, а в будущем станет еще более актуальной задачей.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаков, В. А. Хеликобактериоз/В. А. Исаков, И. В. Домарадский. — М.: ММедпрактика-М, 2003.
- Цодикова, О. М. Полиморфизм CYP2C19 у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/О. М. Цодикова, С. В. Морозов, В. А. Исаков и др.//Клин. фармакол. тер. — 2004. — Т. 13, № 1. — С. 49–52.
- Fischbach, L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*/L. Fischbach, E. L. Evans//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26, № 3. — P. 343–357.
- Fischbach, L. A. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies/L. A. Fischbach, S. van Zanten, J. Dickson//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20, № 10. — P. 1071–1082.
- Furuta, T. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer/T. Furuta, K. Ohashi, T. Kamata et al.//Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129, № 12. — P. 1027–1030.
- Furuta, T. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin/T. Furuta, N. Shirai, M. Takashima et al.//Clin. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 69, № 3. — P. 158–168.
- Gaikovitch, E. A. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population/E. A. Gaikovitch, I. Cascorbi, P. M. Mrozikiewicz et al.//Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 59, № 4. — P. 303–312.
- Huang, J. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole/J. Huang, R. H. Hunt//Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13, № 6. — P. 719–729.
- Jafri, N. S. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment/N. S. Jafri, C. A. Hornung, C. W. Howden//Ann. Intern. Med. — 2008. — Vol. 148, № 12. — P. 923–931.
- Malfertheiner, P. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report/P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al.//Gut. — 2007. — Vol. 56, № 6. — P. 772–781.
- Megraud, F. H. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing/F. Megraud//Gut. — 2004. — Vol. 53, № 9. — P. 1374–1384.
- Midolo, P. D. *Helicobacter pylori* resistance to tetracycline/P. D. Midolo, M. G. Korman, J. D. Turnidge et al.//Lancet. — 1996. — Vol. 347, № 9009. — P. 1194–1195.
- Peitz, U. High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure *Helicobacter pylori* infection: impact of two second-line therapies in a randomized study/U. Peitz, M. Sulliga, K. Wolle et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16, № 2. — P. 315–324.
- Sheu, B. S. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism/B. S. Sheu, A. W. Kao, H. C. Cheng et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21, № 3. — P. 283–288.
- Villoria, A. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication/A. Villoria, P. Garcia, X. Calvet et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 28, № 7. — P. 868–877.
- Villoria, A. High dose versus standard dose proton pump inhibitor triple therapy for *H. pylori* eradication/A. Villoria, P. Garcia, X. Calvet et al.//A meta-analysis. *Helicobacter*. — 2008. — Vol. 13, № 5. — P. 458.
- Исаков, В. А. Метаанализ эффективности использования моноизомеров и рацематов ингибиторов протонного насоса в схемах антихеликобактерной терапии/В. А. Исаков, Ж. Ю. Ганская//Клинич. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание. — 2008. — Vol. 1, № 6 [в печати].
- Кудрявцева, Л. В. Динамика резистентности *H. pylori* в России к основным антибиотикам за период 1996–2001/Л. В. Кудрявцева, С. Г. Довгаль, И. О. Иваников и др.//Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2002. — № 2–3. — С. 71.

