

ЗНАЧЕНИЕ АДЕКВАТНОЙ КИСЛОТОСУПРЕССИИ

В РАМКАХ ТЕРАПИИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В статье систематизированы литературные данные о роли адекватной кислотосупрессии в рамках терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Повышение уровня pH в желудке коррелирует с эффективностью проводимой эрадикационной терапии. Так, при более высоких значениях pH снижаются минимальные ингибирующие концентрации амоксициллина, кларитромицина и метронидазола, увеличивая чувствительность *Helicobacter pylori* к этим антибактериальным препаратам. Помимо этого, увеличение pH в желудке способствует повышению устойчивости ряда антибактериальных средств, что повышает вероятность успешной эрадикации микроорганизма.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, эрадикационная терапия.

D.N. ANDREEV, PhD in medicine, A.M. VELIEV

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

SIGNIFICANCE OF ADEQUATE ACID SUPPRESSION AS PART OF *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED DISEASE THERAPY

The article presents a systematized review of the literature data on the role of adequate acid suppression in the treatment of *Helicobacter pylori*-associated diseases. The increased pH levels in the stomach correlate with the efficacy of eradication therapy. Thus, minimal inhibitory concentrations of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole decrease at higher pH levels, increasing the *Helicobacter pylori* sensitivity to these antibacterial drugs. In addition, the increased pH levels in the stomach contribute to the stability of some antibacterial agents, which increases the likelihood of eradication success.

Keywords: *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, rabeprazole, eradication therapy.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является ведущим этиологическим фактором различных заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1, 2]. Согласно последнему систематическому обзору, около 4,35 млрд человек инфицировано данным микроорганизмом, что соответствует 45,4% населения Земли [3, 4]. При этом наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori* наблюдаются в развивающихся странах, достигая 70–80% популяции [2]. В Российской Федерации, по данным из различных регионов, показатель инфицированности взрослого населения составляет 65–92% [5].

Согласно последним европейским (Маастрихт V, 2015 г.) и североамериканским (Торонто, 2016 г.; ACG, 2017 г.) рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, эрадикационная терапия (ЭТ) должна назначаться всем инфицированным пациентам [6–8]. Такая тактика позволяет добиться разрешения воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) и, соответственно, аденокарциномы желудка [9–11]. Характерной иллюстрацией обоснованности применения ЭТ у всех инфицированных пациентов являются недавно опубликованные результаты эпидемиологического исследования, проведенного в Японии, где был про-

демонстрирован достоверный тренд к снижению летальности от рака желудка после широкого внедрения тактики эрадикации инфекции *H. pylori* в 2013 г. [12]. Помимо этого, клинические и экономические преимущества эрадикации инфекции *H. pylori* заключаются в профилактике развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, которые сопряжены с жизнеугрожающими осложнениями (кровотечение, перфорация и пенетрация) [1, 2, 13]. Более того, эрадикация *H. pylori* снижает риск развития НПВП-индуцированных язв и необъяснимых диспепсических симптомов [1, 14, 15].

На настоящий момент в рамках лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний применяется большое количество протоколов ЭТ, обязательным компонентом которых являются антибактериальные препараты и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [16–18]. В соответствии со всеми современными консенсусами, ИПП являются неотъемлемым компонентом всех схем ЭТ, так как во многом от адекватной кислотосупрессии зависит эффективность эрадикации *H. pylori* [6–8, 16, 17]. О принципиальном значении антисекреторного действия в рамках ЭТ прямо или косвенно свидетельствуют результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований.

Известно, что *H. pylori*, как правило, находится в нерепликативном состоянии, когда уровень pH в желудке низкий (3–6 ед.). С повышением уровня pH в желудке бактерия переходит в репликативное состояние и стано-

вится чувствительной для амоксициллина и кларитромицина [19]. Подъем уровня pH в желудке способствует снижению минимальных ингибирующих концентраций при воздействии на *H. pylori* таких антибактериальных препаратов, как амоксициллин, кларитромицин и метронидазол (табл. 1) [19]. Более того, было показано, что при уровне внутрижелудочного pH более 6 ед. увеличивается устойчивость антибактериальных средств (в частности, амоксициллина, кларитромицина), что повышает вероятность успешной эрадикации [1, 20, 21]. Действительно, согласно экспериментальным данным, добиться 100%-ной эрадикации инфекции *H. pylori* можно только в том случае, если среднесуточный pH в желудке достигает 6,4 (5,0–7,6), что достоверно выше среднего pH в желудке у лиц с неэффективным лечением (5,2 (2,2–6,2), $p = 0,0131$) [22]. Кроме того, 100%-ная эрадикация возможна только у тех пациентов, у которых отмечался уровень pH в теле желудка выше 4 на протяжении 90% времени и более в течение суток даже в присутствии кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* [22]. Так, в исследовании G. Manes и соавт. (2005) увеличение дозы омепразола до 80 мг/сут давало 20%-ное преимущество у лиц с кларитромицин-резистентными штаммами [23]. В пользу указанных выше наблюдений следует отнести и преимущество эффективности ЭТ у лиц с нормацидностью на момент начала приема антибиотиков по сравнению с пациентами с исходно избыточным кислотообразованием [24]. Отдельно стоит отметить, что у пациентов, страдающих заболеваниями, ассоциированными с гиперсекрецией соляной кислоты (синдром Золлингера – Эллисона, идиопатическая гиперсекреция соляной кислоты, системный мастоцитоз), как правило, отмечается более низкая эффективность стандартных схем ЭТ [20, 25].

Молекулярно-генетические исследования, проведенные к настоящему времени, также свидетельствуют о наличии корреляции между кислотосупрессией и эффективностью ЭТ [26, 27]. Так, было показано, что полиморфные варианты IL-1 β способны изменять профиль секреции соляной кислоты в желудке [27]. Данный цитокин является одним из самых сильных эндогенных ингибиторов желудочной кислотной продукции [28]. У лиц с генотипами IL-1 β -511 C/T или T/T продукция данного цитокина значи-

Таблица 1. Влияние уровня pH в желудке на чувствительность различных антибактериальных препаратов по отношению к *H. pylori* [19]

Антибактериальный препарат	Минимальная ингибирующая концентрация		
	pH 5,5	pH 6,0	pH 7,5
Амоксициллин	0,5	0,25	0,025–0,06
Кларитромицин	8	2	0,05
Метронидазол	0,5	0,25	0,12
Тетрациклин	2	2	2

тельно больше, чем у лиц, гомозиготных по немутантному аллелю (C/C) этого гена, что обуславливает более высокие показатели pH в желудке, повышая эффективность ЭТ [29, 30]. Согласно систематическому обзору, эффективность ЭТ при генотипе IL-1 β -511 C/C составляет 77,4% (95% ДИ: 71,9–92,3), что значительно ниже по сравнению с генотипами C/T и T/T (87,2%; 95% ДИ: 84,5–89,5, $p = 0,0002$) [31].

Роль адекватной кислотосупрессии в рамках эффективности ЭТ подчеркивается результатами многочисленных клинических исследований, свидетельствующих, что увеличение дозы ИПП способствует более высокой частоте эрадикации *H. pylori* [32]. Так, в метаанализе M. Vallve и соавт. (2002) удалось показать, что использование стандартных доз ИПП повышает эффективность эрадикации на 6,2% (анализ ИТТ) и 8% (анализ РР) в сравнении с половинными дозами [33]. Подтверждение результатов вышеназванного исследования было продемонстрировано и в более поздней работе. Так, по результатам метаанализа, проведенного A. Villoria и соавт. (2008), двойные дозы ИПП дают в среднем 8%-ное преимущество над стандартными дозами ИПП при использовании классической тройной схемы ЭТ [34]. Происходит ли аналогичный эффект при использовании иных схем, а также растет ли эффективность при утроении и большем увеличении доз ИПП, на сегодняшний день остается предметом изучения.

В пользу значения адекватной кислотосупрессии при проведении ЭТ говорят и первые клинические результаты по использованию нового класса антисекреторных препаратов – калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции (К-КБК) в схемах эрадикации *H. pylori* [35]. Как и ИПП, К-КБК блокируют конечную стадию кислотообразования париетальной клетки H⁺, K⁺-АТФазу. Однако в отличие от ИПП, которые реализуют свой кислотосупрессивный эффект за счет ковалентного связывания с цистеиновыми группами H⁺, K⁺-АТФазы, К-КБК конкурентно взаимодействуют с ионным K⁺-связывающим доменом фермента [36, 37]. Все К-КБК являются кислотостабильными, липофильными слабыми основаниями с высокими показателями константы ионизации (pKa), варьирующими в зависимости от препарата от 5,6 до 9,06. Это обеспечивает очень высокую аккумуляцию действующего вещества в секреторных канальцах париетальной клетки. Все описанные свойства позволяют К-КБК оказывать более длительный и быстрый антисекреторный эффект [36, 38]. В рамках ЭТ использование К-КБК, зарегистрированного в Японии как вонопрозан, позволяет повысить эффективность эрадикации на 16,7–18,2% по сравнению с использованием ИПП [39, 40]. Отметим, что в настоящее время препараты этого класса в России не зарегистрированы.

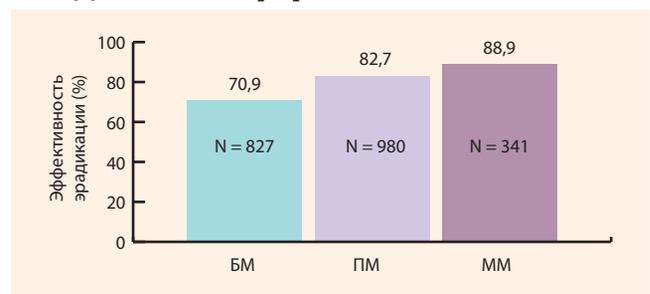
Необходимость более мощной кислотоподавляющей терапии в рамках ЭТ нашла свое отражение в метаанализе A. G. McNicholl и соавт. (2012), включившем в себя 35 исследований (5 998 пациентов). Данная работа показала достоверные преимущества более мощных в плане антисекреторного эффекта эзомепразола и рабепразола над ИПП первых генераций в схемах ЭТ на 4,7 и 4,1% соответственно (ОШ 1,32; 95% ДИ: 1,01–1,73 и ОШ 1,21; 95%

Таблица 2. Фенотипические варианты метаболизма ИПП и их клиническое значение [42]

Фенотип CYP2C19	Генотип CYP2C19	Распространенность в популяции	Выраженность антисекреторного действия и эффективность ЭТ
«Быстрые» метаболизаторы	*1/*1	43%	Низкая
«Промежуточные» метаболизаторы	*1/*2 *2/*17 *1/*3 *3/*17	30%	Умеренная
«Медленные» метаболизаторы	*2/*2 *3/*3 *2/*3	10%	Высокая
«Ультрабыстрые» метаболизаторы	*1/*17 *17/*17	17%	Очень низкая

ДИ: 1,02–1,42) [41]. Как известно, скорость метаболизма, а соответственно, и эффективность ИПП в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу системы цитохрома P450 CYP2C19 [26, 27, 42, 43]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19-популяцию можно подразделить на 4 фенотипические группы: «быстрые», «промежуточные», «медленные» и «ультрабыстрые» метаболизаторы (табл. 2) [27, 43, 44]. Пациенты с фенотипом «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов осуществляют ускоренный метаболизм ИПП, а, следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них имеет меньшую выраженность, чем у пациентов с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [43, 45, 46]. Менее выраженный антисекреторный эффект у «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов определяет низкую эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у лиц этих фенотипов [26, 27]. Так, в метаанализе Padol S. и соавт. (2006) была продемонстрирована более высокая эффективность эрадикационной терапии у пациентов с фенотипами «медленных» (88,9%) и «промежуточных» (82,7%) метаболизаторов по сравнению с «быстрыми» (70,9%) (рис.) [47]. Важно отметить, что увеличение дозы ИПП с энзиматическим путем метаболизма у «быстрых» метаболизаторов не гарантирует успеха в рамках ЭТ [26].

На сегодняшний день благодаря фармакокинетическим исследованиям известно, что метаболизм рабепразола и эзомепразола в минимальной степени зависит от полиморфизма CYP2C19, что делает актуальным использование этих ИПП в схемах ЭТ [48]. Исходя из этих данных в обновленных европейских рекомендациях Маастрихт V (2015) регламентируется использование рабепразола и эзомепразола в рамках ЭТ в странах Европы и Северной Америки, где отмечается высокий уровень распространенности фенотипа «быстрых метаболизаторов» [6]. Эта же позиция касается и России, где распространенность фенотипа «быстрых» метаболизаторов составляет 32,65%, а «ультрабыстрых» – 39,75% [49].

Рисунок. Влияние различных фенотипов CYP2C19 на эффективность ЭТ [47]

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что ИПП являются неотъемлемым компонентом всех схем ЭТ, так как во многом от адекватной кислотосупрессии зависит эффективность эрадикации *H. pylori*. О принципиальном значении антисекреторного действия в рамках ЭТ прямо или косвенно свидетельствуют результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Так, при более высоких значениях pH снижаются минимальные ингибирующие концентрации амоксициллина, кларитромицина и метронидазола, увеличивая чувствительность *H. pylori* к этим антибактериальным препаратам. Помимо этого, увеличение pH в желудке способствует повышению устойчивости ряда антибактериальных средств, что повышает вероятность успешной эрадикации микроорганизма. MC

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016./ Маев ИВ, Samsonov AA, Andreev DN. *Helicobacter pylori* infection. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
2. Morgan DR, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
3. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
4. World Population Clock: 7.6 Billion People (2017) – Worldometers. Available from URL: <http://www.worldometers.info>.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*, 2017, 27(4): 4-21./ Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Abdulkhakov RA, Alekseenko SA, Dehnic NN, Kozlov RS, Klyaritskaya IL, Kurilovich SA, Osipenko MF, Simanenkov VI, Khlynov IB. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and novation. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol*, 2017, 27 (4): 4-21.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
7. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV et al. The Toronto Consensus for the Treatment of

- Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51-69.
8. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2): 212-239.
 9. Zhou L, Sung JY, Lin S et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after H. pylori eradication. *Chin Med J*, 2003, 116: 11-14.
 10. Okubo M, Tahara T, Shibata T et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during H. pylori eradication. *J Gastroenterol*, 2011, 46: 175-82.
 11. Lee YC, Chen THH, Chiu HM et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*, 2013, 62: 676-82.
 12. Tsuda M, Asaka M, Kato M, Matsushima R, Fujimori K, Akino K, Kikuchi S, Lin Y, Sakamoto N. Effect on Helicobacter pylori eradication therapy against gastric cancer in Japan. *Helicobacter*, 2017, 22(5): e12415.
 13. Roderick P, Davies R, Raftery J et al. Cost-effectiveness of population screening for Helicobacter pylori in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen*, 2003, 10: 148-56.
 14. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 1411-18.
 15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*, 2016, 2: 49-54./ Маев ИВ, Андреев ДН, Дичева ДТ. Gastropathies induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: pathogenetically substantiated approaches to prevention and therapy. *Farmateka*, 2016, 2: 49-54
 16. Андреев Д. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroentero Hepatol*, 2017, 7(2): 555710.
 17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017, 140(4): 103-10./ Маев ИВ, Андреев ДН, Самсонов АА, Велиев АМ. Modern schemes of eradication therapy for Helicobacter pylori infection: a strategy of differentiated use, efficacy and safety. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2017, 140 (4): 103-10
 18. Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection: A clinical practice update. *Eur J Clin Invest*, 2017 Nov 16. doi: 10.1111/ecci.12857.
 19. Labenz J. Current role of acid suppressants in Helicobacter pylori eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2001, 15: 413-31.
 20. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. Helicobacter pylori therapy: Present and future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2012, 3(4): 68-73.
 21. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 39(1): 5-12.
 22. 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, 12(4): 317-325.
 23. Manes G, Pieramico O, Perri F et al. Twice daily standard dose of omeprazole achieves the necessary level of acid inhibition for Helicobacter pylori eradication. A randomized controlled trial using standard and double doses of omeprazole in triple therapy. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(3): 443-448.
 24. Chang CS, Yang CY, Wong FN, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ, Poon SK. The effect of intragastric acidity on Helicobacter pylori eradication with bismuth-metronidazole-amoxicillin. *Hepato-gastroenterology*, 1999 Jul-Aug, 46(28): 2713-7.
 25. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep*, 2009, 11(6): 433-41.
 26. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Дичева ДТ. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*, 2014, 30: 134-140.
 27. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*, 2017, 89(8): 5-12./ Маев ИВ, Андреев ДН. Molecular genetic predictors of resistance to anti-Helicobacter therapy. *Terapevticheskij Arkhiv*, 2017, 89 (8): 5-12
 28. Beales IL, Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gut*, 1998, 42(2): 227-34.
 29. Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Sugimura H. Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with Helicobacter pylori. *Am J Med*, 2002, 112(2): 141-3.
 30. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина1β при хеликобактериозе. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2008, 18(5): 4-11./ Маев ИВ, Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Allelic polymorphism of interleukin-1β in helicobacteriosis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2008, 18 (5): 4-11
 31. Sugimoto M, Furuta T, Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of Helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009 Nov, 24(11): 1725-32.
 32. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Двойные дозы ингибиторов протонной помпы -- путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии. *Лечебное дело*, 2012, 1: 36-42./ Кучерявый ЮА, Баркалова ЕВ. Double doses of proton pump inhibitors: a way to increase the efficacy of triple therapy for the first-line anti-H.pylori treatment. *Lechebnoe Delo*, 2012, 1: 36-42
 33. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP 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.
 34. Villoria A, Garcia P, Calvet X 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.
 35. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив*, 2017, 2: 76-83./ Андреев ДН, Дичева ДТ, Маев ИВ. Possibilities of optimization of Helicobacter pylori eradication therapy in modern clinical practice. *Terapevticheskij Arkhiv*, 2017, 2: 76-83.
 36. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2014, 2: 15-24./ Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Prospects for treatment for patients with acid-dependent diseases. *Klin. Perspektivy Gastroenterol., Gepatol*, 2014, 2: 15-24
 37. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2013, 2: 9-14./ Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Prospects for treatment for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterologiya. Appendix to the Journal Consilium Medicum*, 2013, 2: 9-14.
 38. Martinucci I, Blandizzi C, Bodini G, Marabotto E, Savarino V, Marchi S, de Bortoli N, Savarino E. Vonoprazan fumarate for the management of acid-related diseases. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(11): 1145-1152.
 39. Akazawa Y, Fukuda D, Fukuda Y. Vonoprazan-based therapy for Helicobacter pylori eradication: experience and clinical evidence. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(6): 845-852.
 40. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut*, 2016, 65(9): 1439-1446.
 41. 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, 36(5): 414-425.
 42. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2017, 27(3): 18-26./ Zaborovsky AV, Maev IV, Andreev DN, Tararina LA. Pleiotropic effects of rabeprazole and their role in the treatment of patients with acid-dependent diseases. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2017, 27 (3): 18-26.
 43. Desta ZX, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin. Pharmacokinet.*, 2002, 41(12): 913-958. DOI: 10.2165/0003088-200241120-00002.
 44. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(3): 222-30. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x.
 45. Serrano D, Torrado S, Torrado-Santiago S, Gisbert JP. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing Helicobacter pylori treatments. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(9): 1303-12. DOI: 10.2174/138920012803341393.
 46. Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J. Med. Res.*, 2008, 127(6): 521-530.
 47. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(7): 1467-75.
 48. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. *World J Gastroenterol*, 2014 Nov 21, 20(43): 16029-36.
 49. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZhM, Grachev AV, Velikolug KA. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in Russian patients with peptic ulcer. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2015, 6: 11-5.