

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КЛАРИТРОМИЦИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

И. И. Дегтярева, И. Н. Скрыпник

*Украинская военно-медицинская академия, г. Киев
Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полtava*

THE SUBSTANTIATION OF THE USE OF CLARITHROMYCIN IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH DIGESTIVE ORGANS DISEASES

Abstract

The article gives a review of the literature on pharmacokinetics, pharmacodynamics of antibiotic macrolid clarithromycin (klacid).

On the bases of the own research a conclusion has been made about the high efficiency of klacid in the complex treatment of patients suffering from gastroesophageal reflux disease with helicobacterial infection in the cardial portion of stomach; from ulcer with associated helicobacteriosis, acute and chronic recurring, pancreatitis accompanying infection, chronic non-calculus cholecystitis with staphylococcus in bile, staphylococcus enteric dysbacteriosis.

It was proved that comparing with antibiotic erythromycin, the treatment with klacid gives relatively low side-effect frequency and degree of manifestation.

Key words: clarithromycin (klacid), gastroesophageal reflux disease, acute and chronic recurring pancreatitis, chronic non-calculus cholecystitis, enteric dysbacteriosis, treatment.

Ключевые слова: кларитромицин (кларид), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, острый и хронический рецидивирующий панкреатит, хронический бескаменный холецистит, кишечный дисбактериоз, лечение.

Введение

Кларитромицин является синтетическим макролидом нового поколения с улучшенными свойствами эритромицина, предшествующего эталонного стандарта для макролидов.

Кларитромицин по химической структуре является 6-метоксидным производным эритромицина. Это замещение предотвращает 6-9, 9-12 перерасположение эритронолидного кольца, которое в противном случае приведет к образованию пассивного безводного метаболита, что характерно для

эритромицина [22]. Активный 14-гидроксидный (14-ОН) эпимер-метаболит в комбинации с основным составляющим обеспечивает более выраженную эффективность препарата против микроорганизмов по сравнению с эритромицином.

Кларитромицин в 100 раз кислото-стабильнее, чем эритромицин и не требует защиты от воздействия агрессивных факторов желудочного содержимого, что обеспечивает его улучшенную пероральную биодоступность [20]. Кларитромицин не проникает через гематоэнцефалический барьер и, таким образом, в ЦНС [13].

После перорального приема кларитромицин быстро адсорбируясь, достигает пиковой концентрации в плазме через 3-4 ч. Пероральная биодоступность препарата составляет 68%. Прием пищи не оказывает значительного влияния на его биодоступность.

Благодаря повышенной кислотоустойчивости кларитромицина, при приеме в дозе 250 мг, в сыворотке крови создается более высокая и стабильная концентрация препарата по сравнению с аналогичной дозой эритромицина [20].

Устойчивая концентрация кларитромицина в плазме крови достигается после принятия пятой дозы препарата при схеме приема 250 мг 2 раза в день. Через 24 ч после приема 250 мг кларитромицина максимальная концентрация основного составляющего в плазме крови достигала 0,92 мг/мл, его активного 14-ОН метаболита — 0,62 мг/мл, а в дозе 500 мг — соответственно 2,41 мг/мл и 0,66 мг/мл [16].

Кларитромицин выводится из организма почками (37%) и печенью (60%). Период полувыведения равен 3,8 ч для основного составляющего и 5,8 ч для 14-ОН метаболита. Столь длительный период полувыведения позволяет предполагать достаточно продолжительную кумуляцию препарата в тканях [13].

Основной механизм действия кларитромицина — подавление синтеза бактериального протеина привязыванием к 50S рибосомным подгруппам восприимчивых микроорганизмов, в результате чего проявляется бактерицидная активность препарата [13].

Кларитромицин метаболизируется незначительно, наиболее важный метаболит — 14-гидроксидный N-диметилловый кларитромицин достигает пиковой концентрации в плазме (0,5 мг/мл) через 2-4 ч после приема препарата в дозе 250 мг. Через 5 дней после перорального приема меченного радиоактивным изотопом ^{14}C кларитромицина 36% дозы экскретируется с мочой, а 52% — с калом [16].

С учетом того, что кларитромицин, в отличие от амоксициллина, внутриклеточно концентрируется нейтрофилами [13], его бактерицидная активность значительно выше.

Экспериментальными исследованиями установлено, что препарат не влияет на активность цитохрома P_{450} , т. е. не блокирует тканевое дыхание и детоксическую функцию печени. Так, отсутствуют доказательства образования комплекса между кларитромицином и цитохромом P_{450} как *in vitro* с печеночными микросомами крыс, которых лечили кларитромицином, так и *in vivo* после повторных доз препарата [18, 24]. Кларитромицин при этом частично блокировал активность цитохрома P_{450} [21].

При применении антибиотиков в комплексной, антихеликобактерной терапии язвенной болезни (ЯБ), ассоциированной с *Helicobacter pylori* (НР), следует учитывать, что H_2 -блокаторы гистамина, пиренцилин, блокаторы протонной помпы в той или иной степени оказывают ингибирующее действие на систему P_{450} гепатоцита и, таким образом, снижают дезинтоксикационную функцию печени [4].

Широко применяемый ранее для лечения ЯБ, ассоциированной с НР, тетрациклин обладает выраженным гепатотоксическим действием и в настоящее время применяется редко. Вышеприведенные данные еще раз подчеркивают обоснованность включения кларитромицина в антихеликобактерную терапию ЯБ, поскольку он обладает не только мощным бактерицидным действием, но и не влияет на систему цитохрома P_{450} гепатоцита, не угнетает ксенобиотическую функцию печени [19].

Наиболее часто отмечаемые побочные эффекты при применении кларитромицина: тошнота, диспепсия, боль в животе и диарея. Другие известные побочные реакции: головная боль, кожная сыпь, кратко-

временное повышение уровня ферментов в крови встречается редко [17].

Наибольшее количество исследований по лечению заболеваний органов пищеварения посвящено применению кларитромицина при ЯБ, гастрите типа В, ассоциированном с хеликобактериозом [8, 10, 11, 23].

В то же самое время недостаточно работ, в которых освещена эффективность кларитромицина при лечении острых и хронических холециститов, панкреатитов, дисбактериоза кишечника.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности кларитромицина для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пептической ЯБ, ассоциированной с хеликобактериозом, острого и хронического рецидивирующего панкреатита, хронического холецистита и кишечного стафилококкового дисбактериоза.

В работе использован клацид (кларитромицин фирмы «Санофи-Синтелabo» (Франция).

Материалы и методы

Обследовано 196 больных: 64 — ГЭРБ, 34 — ЯБ, 23 — с острыми атаками панкреатита (8 — острый, 15 — хронический рецидивирующий панкреатит), 64 — хроническим бескаменным холециститом, 11 больных кишечным дисбактериозом.

Больным ГЭРБ, пептической ЯБ проводились фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), круглосуточное pH-мониторирование. Степень обсеменения слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки хеликобактерной инфекцией определяли по СЛО-тесту и гистоморфологически [1].

При изучении НР в гистологических препаратах выделяли три степени обсемененности СО: слабая — до 20 микробных тел, средняя — до 50 микробных тел; высокая — более 50 микробных тел в поле зрения при увеличении $\times 400$.

По СЛО-тесту выделяли 4 степени обсемененности: + — слабая; ++ — умеренная; +++ — выраженная; ++++ — значительно выраженная.

Части больным для верификации хронического бескаменного холецистита, острого и хронического рецидивирующего панкреатита было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

При остром и хроническом рецидивирующем панкреатите определяли активность амилазы в моче по Вольгемуту [9] и уровень продуктов распада фибрина/фибриногена (ПРФ) в крови [3].

Больным с хроническим бескаменным холециститом проводили пятимоментное дуоденальное зондирование с бактериологическим исследованием (посев) порции "В" желчи. Общее содержание желчных кислот, холестерина в желчи и холатохолестериновый коэффициент определяли по методике Л. Л. Громашевской и соавт. (1982) [2]. Количество микролитов в осадке желчи после ее центрифугирования при 1500 об./мин. учитывали при микроскопическом исследовании.

Больным с сопутствующим кишечным дисбактериозом назначалась бактериограмма каловых масс.

Математико-статистический анализ проводили с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как известно, у большинства пациентов с ГЭРБ легкого и среднего течения эффективна правильно подобранная консервативная терапия. Соблюдение рекомендуемого режима (более высокое положение головного конца постели, уменьшение потребления сладкой, жареной, раздражающей пищи, соко-, секрет- и желчегонных продуктов, прекращение курения и потребления алкоголя и др.) в сочетании с антацидами, сурфактантами (обволакивающими цитопротекторами) приводит к исчезновению клинических и эндоскопических симптомов ГЭРБ у 20% больных. Если данные лечебные мероприятия оказываются недостаточными, то к лечению подключаются препараты какой-либо из трех групп: блокаторы протонного насоса, H₂-гистаминоблокаторы, прокинетики [12] или их сочетание. Однако при II и III степени тяжести ГЭРБ по классификации Savary-Millog, наиболее эффективными препаратами являются блокаторы протонной помпы, которые назначаются в повышенной дозе: омепразол — 40 мг, лансопризол — 60 мг, пантопризол — 80 мг в сутки, разделив на два приема утром и вечером за 30 мин до еды [15].

При ГЭРБ и наличии пилорического хеликобактериоза не существует единого мнения о необходимости эрадикации НР-инфекции. На VI гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, Англия, 1997) был поставлен вопрос, который необходимо решить в следующем тысячелетии: "Следует или не следует избавляться от хеликобактерной инфекции при тяжелых формах ГЭРБ, протекающих с высоким кислотообразованием в желудке, поскольку хеликобактерная персистенция способствует снижению кислотности

и, по всей вероятности, может снижать риск рецидива ГЭРБ?".

Однако, по данным R. M. Centa (1994), обсеменение кардиального отдела желудка НР усугубляет недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и поэтому, в данном случае у больных ГЭРБ, необходимо включение в лечебный комплекс препаратов, направленных на эрадикацию НР-инфекции [14].

У 4 из 64 обследованных больных с ГЭРБ была обнаружена хеликобактерная инфекция в СО кардиального отдела желудка. У всех больных ГЭРБ была выраженная клиническая картина: изжога, отрыжка воздухом и кислым, жжение и чувство давления в подложечной области, которые возникают через 15-40 мин после еды в горизонтальном положении и ночью. У всех больных ГЭРБ на основании эндоскопического исследования была установлена II и III степень эзофагита по классификации Savary-Millog.

Больным был назначен омепразол (гасек) фирмы "Мефа" (Швейцария) в дозе 40 мг/сут. в течение 8 недель, после чего больные переводились на поддерживающие дозы 10-20 мг в сутки в течение 6-12 мес. Больным, у которых обнаружена хеликобактерная инфекция в кардиальном отделе желудка, назначался клацид в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин (флемоксин-солютаб) фирмы "Яманучи" (Нидерланды) по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Клиническая ремиссия была достигнута к 10-12 дню от начала лечения, через 4 недели установлена эндоскопическая ремиссия заболевания (отсутствие рефлюкс-эзофагита). У всех 4 больных через 4 недели зарегистрирована полная эрадикация НР-инфекции. В течение 6 месяцев ни у одного из 4 больных рецидивов заболевания не зарегистрировано. Наблюдение за этими больными продолжается.

У 31 из 34 обследованных больных пептической ЯБ дуоденальной локализации была обнаружена хеликобактерная инфекция в СО антрального отдела желудка. Выраженность обсеменения СО была от средней до значительно выраженной.

Диагноз ЯБ устанавливался на основании клинической картины (болевой и диспепсический синдромы), осмотра (боль в подложечной и пилородуоденальной области при пальпации, там же напряженность мышц живота, у части больных — положительный симптом Менделя), ФЭГДС (язва луковицы 12-перстной кишки размером 0,5-1,2 см).

Всем больным ЯБ, ассоциированной с НР, назначался лечебный комплекс, состоящий из омепразола (гасек) по 20-40 мг/сут.

в зависимости от выраженности болевого синдрома в течение 4-х недель с последующим переходом на половинную дозу в течение 6 месяцев; кларитромицин (кларид) по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин (флемоксин-солютаб) по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Клиническая ремиссия заболевания наступила на 2-7 день от начала лечения. У всех больных через 4 недели эндоскопически отмечено рубцевание язв. Эрадикация хеликобактерной инфекции установлена у 30 (96,8%) больных. В течение 6 месяцев ни у одного больного не наступило обострение заболевания. Дальнейшие наблюдения за этими больными продолжаются.

У всех больных ЯБ проводилось круглосуточное мониторирование рН в теле желудка на 40 мг омега-прозола (гасека), на основании результатов которого установлено, что среднесуточная рН составляет $5,8 \pm 0,5$. Такие значения рН в полости желудка соответствуют требованиям к антисекреторным препаратам для перехода ЯБ в стадию ремиссии, а также создают максимальный рН для бактерицидного действия антибиотиков.

Из 23 больных с острыми атаками панкреатита (8 больных с острым панкреатитом, 15 — с хроническим рецидивирующим панкреатитом) у 11 имела место лихорадка, в гемограмме — умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево. Диагноз устанавливался на основании клинической картины (тошнота, рвота, боли в верхней половине живота опоясывающего характера, иррадиирующие в спину, при пальпации положительные симптомы Захарьина, Дюжардена, Губергрица-Скульского, Мейо-Робсона). Диагноз подтверждался ультрасонографией поджелудочной железы и острофазовыми показателями мочи и крови, указывающими на наличие “уклонения” ферментов в кровь и последующее их выделение (амилазы) с мочой.

К острофазовым показателям, позволяющим диагностировать острые атаки панкреатита относятся: амилазурия, амилаземия, уровень ПРФ крови (24-52 мкг/мл) при норме (0-7 мкг/мл). Последний показатель является отражением выхода панкреатических протеаз (трипсина) в кровь, под действием которых из фибриногена или фибрина образуются мономерные комплексы. Трипсин связывается в крови ингибиторами немедленного действия (α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин) и в крови не определяется, а ПРФ циркулируют в ней 24 ч и более, легко определяются биохимическими или иммунохимическими методами и косвенно указыва-

ют на предшествующий выход панкреатических протеаз в кровь [3, 6].

Больным с острым и хроническим рецидивирующим панкреатитом назначался голод на весь болевой период плюс 48 ч (2-6 дней), затем соответствующая диета по 5П столу. Всем 11 больным назначался гастропепин в дозе 30 мг/сут. инфузионно в течение 5 дней с последующим переходом на 100 мг перорально (по 50 мг через 12 ч утром и вечером). Гастропепин является антисекреторным препаратом, создает покой панкреатитам, на 50% улучшает микроциркуляцию в поджелудочной железе и снимает спазм сфинктера Одди, улучшая отток панкреатического сока из дуктулярной системы [3, 5, 6]. Все перечисленное способствует уменьшению аутолиза и распространению панкреонекроза в паренхиме поджелудочной железы.

Всем больным также назначался фамотидин (квamatел) по 40 мг парентерально в течение 7-10 дней с последующим переходом на пероральный прием по 40 мг/сут. H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов, блокируя аденилатциклазу панкреатита, снижают синтез панкреатических ферментов, уменьшая процесс аутолиза и панкреонекроза в паренхиме поджелудочной железы.

Для подавления инфекции всем 11 больным назначался кларитромицин (кларид) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Под влиянием лечения клиническая ремиссия была достигнута к 6-10 дню от начала лечения, через 14 дней в крови и моче исчезли острофазовые показатели. Данные УЗИ свидетельствовали об уменьшении отека головки поджелудочной железы и исчезновении мелких очагов панкреонекроза. Под влиянием лечения через 3-5 дней исчезла лихорадка и через 14 дней наблюдалась нормализация гемограммы.

У 8 из 64 больных хроническим бескаменным холециститом при бактериологическом посеве желчи был высеян золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*). На основании жалоб больных (тянущие боли в правом подреберье, иногда с иррадиацией в спину, возникающие через 1 ч после еды, сухость и горький вкус во рту, тошнота, раздражительность, потливость, малый и средний субфебрилитет), осмотра (положительный симптом Захарьина, Кера, Маккензи, правый френikus-симптом и Мюсси-Георгиевского), данных УЗИ желчного пузыря (уплотнение стенок, “замазка” в желчном пузыре, у 4 больных перетяжки в области шейки), дуоденального зондирования с определением в порции “В” литогенных

свойств желчи (уменьшение холатохолестеринового коэффициента до $5,9 \pm 0,6$ г/л при норме $9,25 \pm 0,5$ г/л) за счет повышения концентрации холестерина ($2,7 \pm 0,1$ г/л при норме $2,0 \pm 0,2$ г/л; $P < 0,05$) и снижения уровня желчных кислот ($15,9 \pm 0,2$ г/л при норме $18,5 \pm 0,3$ г/л; $P < 0,05$). При центрифугировании в осадке желчи определялись кристаллы холестерина от ++ до ++++. Всем больным был поставлен диагноз хронического бескаменного холецистита с наличием дискинезии желчевыводящих путей по гипотонически-гипокинетическому типу.

У 3 из 8 больных в гемограмме отмечалось ускорение СОЭ до 14-17 мм/час, умеренный лейкоцитоз ($9-10 \cdot 10^9$ /л) со сдвигом влево.

Всем больным была назначена настойка сложная Панкова, состоящая из 14 трав (арника, бессмертник, зверобой, кора дуба, лист брусники, лист крапивы, лист толкунянки, лист шалфея, плоды черники, почки березы, тысячелистник, цветы календулы, цветы пижмы, чага) по одной десертной ложке 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 21 дня. Препарат обладает цитопротективным, противовоспалительным, холеретическим действием, уменьшает литогенные свойства желчи [7], повышает антитоксическую функцию печени, усиливает репаративные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке, повышает аппетит.

Пяти больным назначался холагогум — современный препарат комбинированного действия, содержащий три активных компонента растительного происхождения — корень и/или масло куркумы (ускоряет образование желчи, способствует опорожнению желчного пузыря, обладает противовоспалительным эффектом), масло мяты (обладает спазмолитическим и антибактериальным эффектами) и чистотел (болеутоляющее и спазмолитическое действие на нервные окончания в желчном пузыре, снимает спазм сфинктера Одди). Холагогум назначался по 1 капсуле 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 30 дней.

Трём больным назначался фебихол (препарат красного индийского шафрана) по 1 капсуле 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 30 дней.

Всем 8 больным также был назначен антибиотик кларитромицин (кларид) по 500 мг 2 раза в сутки; курс лечения 10 дней.

Под влиянием лечения через 7-10 дней уменьшились клинические проявления, а через 14-18 дней исчезли жалобы, при объективном исследовании — только у 3 больных наблюдались слабopоложительные симпто-

мы, характерные для хронического холецистита. При контрольном УЗИ у 5 больных не наблюдалось "замазки" в желчном пузыре, остальные эхосимеотические признаки хронического холецистита сохранялись.

В порции "В", полученной при дуоденальном зондировании, достоверно увеличился холато-холестериновый коэффициент ($8,8 \pm 0,7$ г/л) за счет снижения содержания холестерина ($2,1 \pm 0,12$ г/л) и повышения концентрации желчных кислот ($18,5 \pm 0,2$ г/л). После центрифугирования осадка желчи у 6 больных кристаллы холестерина не определялись, у двух — от + до ++. При бактериологическом посеве желчи (порция "В") после курса лечения у 7 из 8 больных золотистый стафилококк не определялся. У всех 3 больных, у которых были изменения, гемограмма нормализовалась.

На основании жалоб больных (диарейный синдром, наличие слизи в кале, боль, урчание в животе), объективного обследования (болезненность отрезков толстой кишки при пальпации) и бактериограммы каловых масс у 11 больных был обнаружен стафилококковый кишечный дисбактериоз.

В бактериограммах каловых масс обнаружен золотистый стафилококк в титре 10^3-10^5 , у 5 больных отсутствие бифидобактерий, у 6 больных их содержание резко снижено (10^4-10^6) при норме у здоровых лиц (10^8-10^9 КОЕ/г фекалий).

У всех 11 больных было снижено содержание лактобактерий (10^4-10^5) при норме 10^6-10^9 КОЕ/г фекалий.

Всем больным в качестве ацидифицирующей терапии была назначена лактулоза (дуфалак) в количестве 30 мл 2 раза в день из расчета 1 г/кг веса в течение 14 дней; хилак, содержащий биосинтетическую молочную кислоту, по 20-40 капель 3 раза в день с небольшим количеством жидкости или йогурт по 1-2 капсулы 3 раза в день во время еды в течение 21 дня.

Лактулоза способствует подкислению щелочной среды в поперечно-ободочной кишке, при этом угнетается рост патогенной протеолитической, в т. ч. стафилококковой, и стимулируется рост полезной сахаролитической (бифидо- и лактобактерий) флоры.

Хилак и йогурт в подкисленной лактулозой среде оказывает более выраженный терапевтический эффект при кишечном дисбактериозе. Для борьбы с дисбактериозом всем больным был назначен кларид по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. После проведенного курса лечения у всех больных наступила клиническая ремиссия

(исчезли жалобы, при пальпации отрезков толстой кишки последняя безболезненная).

При исследовании бактериограммы каловых масс после курса лечения было установлено, что у 5 больных титр золотистого стафилококка был в пределах 10^1-10^2 , у остальных — не высевался. При этом нормализовался титр бифидо- и лактобактерий, которые составляли соответственно 10^8-10^9 и 10^6-10^8 КОЕ/г фекалий.

Выводы

1. Кларитромицин (кларид) является весьма эффективным современным, антибиотиком, который целесообразно назначать в комплексном лечении ГЭРБ при наличии хеликобактерной инфекции в СО кардиального отдела желудка; пептической ЯБ, ассоциированной с хеликобактериозом; при острым и хроническом рецидивирующем панкреатите, сопровождающемся инфекцией, хроническом бескаменном холецистите при наличии золотистого стафилококка в желчи; стафилококковом кишечном дисбактериозе.

2. В отличие от эритромицина кларид крайне редко дает побочные эффекты в виде тошноты, анорексии и головной боли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аруин ЛИ. Новая международная морфологическая классификация гастрита (модификация Сиднейской системы). Архив патологии 1997; 59(3): 3-7.
2. Громашевская ЛЛ, Мирошниченко ВП, Науменко ВН, Касаткина МГ, Иващенко ВМ, Афанасьев АН. Клиническая оценка холатохолестеринового коэффициента в желчи. Сов медицина 1982; 3: 23-6.
3. Дегтярева ИИ. Панкреатит. Киев: Здоров'я, 1992. 168 сс.
4. Дегтярева ИИ, Харченко НВ. Язвенная болезнь: современные аспекты диагностики и лечения. Киев: Здоров'я, 1995. 336 сс.
5. Дегтярева ИИ, Хатиб З, Палладина ОЛ. Новые аспекты применения пиренципина для лечения заболеваний органов пищеварения. Врачб дело 1997; 4: 83-6.
6. Дегтярева ИИ. Заболевания органов пищеварения. Киев: Демос, 1999. 320 сс.
7. Дегтярева ИИ, Скрыпник ИН, Гончарова ЮВ. Обоснование применения фитопрепарата "Настойка сложная Панкова" при лечении дискинезий желчевыводящих путей и бескаменного холецистита у

ликвидаторов аварии на ЧАЭС. [Мат республ науч-практ конф]. Харьков: 7-8 Мая 1998, 62.

8. Дегтярева ИИ, Скрыпник ИН. Язвенная болезнь. В: Дегтярева ИИ, ред. Заболевания органов пищеварения. Киев: Демос, 1999. 39-79.
9. Колб ВГ, Камышников ВС. Клиническая биохимия. Минск: 1976. 336 сс.
10. Передерий ВГ, Ткач СМ, Швец НИ, Цветков АВ, Яценко ОВ. Язвенная болезнь или пептическая язва? Киев: Здоров'я, 1997. 158 сс.
11. Передерий ВГ, Ткач СМ, Передерий ОВ. Диагностика и лечение хронического гастрита, язвенной болезни желудка, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, болезни Менетрие, предупреждение злокачественной лимфомы и рака желудка, вызванных хеликобактер пилори, в вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту. Киев: УИПК Ескоб, 1999. 188 сс.
12. Шентулин АА, Трухманов АС. Новое в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ахалазии кардии. Клин медицина 1998; 76(5): 15-19.
13. Anderson G. An in vitro evaluation of the cellular uptake and intraphagocytic bioactivity of clarithromycin, a new macrolide antimicrobial agent. J Antimicrob Chemother 1988; 22: 923-33.
14. Centa RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in Helicobacter pylori infection. Hum Pathol 1994; 25: 915-19.
15. De Boer W, Ruud J, Etten J. Effectiveness of quadruple therapy using lansoprazole, instead omeprazole, in Helicobacter pylori infection. Helicobacter 1996; 1(1): 145-50.
16. Fernandes PB, Bailer R, Swanson R. In vitro and in vivo evaluation of a new macrolide. Antimicrob Agents Chemother 1986; 30: 865-73.
17. Fernandes PB. The macrolide revival: thirty-five years after erythromycin. Antimicrob Newslett 1987; 4: 25-34.
18. Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM. Comparative in vitro activities of new 14, 15, 16-membered macrolides. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1710-19.
19. Hulst RWM, Keller J, Rauws EA, Tytgat GNJ. Treatment of Helicobacter pylori infection. [A review of world literature]. Helicobacter 1996; 1(1): 6-19.
20. Kohno E. Comparative pharmacokinetics of clarithromycin (TE-031), a new macrolide antibiotics and erythromycin in rats. Antimicrob Agent Chemother 1989; 33(5): 751-6.
21. Malmborg AS. The renaissance of erythromycin. J Antimicrob Chemother 1986; 18: 293-9.
22. Neu HC. The development of macrolides: clarithromycin in perspective. J Antimicrob Chemother 1991; 27: 1-9.
23. Shimoyama T, Munakata A, Mizuki J. Eradication of Helicobacter pylori with lansoprazole, clarithromycin in gastric ulcer patients. J Clin Gastroenterol 1995; 20(2): 125-7.
24. Tinel M. Effects of clarithromycin on cytochrome P₄₅₀. Comparison with other macrolides. J Pharmacol Exp Therapy 1989; 250(2): 746-51.