

Идентификационный номер в базе данных PubMed (PMID): 15567983

Клиническое исследование

Получено: 09 января 2004 года

Принято к печати: 19 января 2004 года

Опубликовано: 01 декабря 2004 года

Вклад авторов:

A Дизайн исследования

B Сбор данных

C Статистический анализ

D Интерпретация данных

E Подготовка рукописи

F Поиск литературы

G Сбор средств

Общая информация:

Материалы/методы:

Влияние применения *Lactobacillus casei* на эффективность и переносимость новой десятидневной четырехкомпонентной терапии второй линии после неудачной первой попытки лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*

Antonio Tursi^{1ABCDEF}, Giovanni Brandimarte^{2B}, Gian Marco Giorgetti^{3B}, Maria Ester Modeo^{4B}

¹ Отделение эндоскопии пищеварительной системы, больница им. Лоренцо Бономо, Андрия (Барлетта-Андрия-Трани), Италия

² Отделение внутренних болезней, гастроэнтерология, больница Кристо Ре, Рим, Италия

³ Отделение внутренних болезней, клиническая диетология, больница Сант-Эугенио, Рим, Италия

⁴ Отделение внутренних болезней, поликлиника города Бари, Бари, Италия

Аннотация

Пробиотики никогда не использовались для терапии второй линии у пациентов, устойчивых к первому курсу антихеликобактерной терапии.

В исследование были включены 70 последовательно отобранных пациентов с персистирующей инфекцией, вызванной *H. pylori*. Им назначали: ранитидина висмута цитрат в дозировке 400 мг 2 раза в сутки, эзомепразол или пантопразол 40 мг в сутки, амоксициллин 1 г 3 раза в сутки, тинидазол 500 мг 2 раза в сутки. Эти пациенты были разделены на 2 группы: группа А, которые принимали ежедневно 750 мг препарата, содержащего 16 миллиардов бактерий *Lactobacillus casei*, подвид *casei* DG, и группа В, которые не получали этот препарат. Эзомепразол или пантопразол в дозировке 40 мг в сутки применялся дополнительно еще в течение 4 недель в случаях активной язвенной болезни или тяжелого гастрита, обнаруженных при гастроскопии. В этих случаях повторно проводилась гастроскопия через месяц после завершения лечения. Остальным пациентам проводился уреазный дыхательный тест.

Результаты:	60 пациентов завершили исследование, 34 – в группе А и 32 – в группе В. Один пациент группы А (2,85%) был исключен из-за нарушения протокола, и один пациент группы В (2,85%) был потерян для последующего наблюдения. 33 из 34 пациентов из группы А были хеликобактер-негативными [пациенты, завершившие участие в исследовании в соответствии с протоколом: 97,05%, все пациенты, начавшие получать лечение: 94,28%]. У 5 из 34 пациентов (14,7%) наблюдались побочные эффекты, но все они закончили лечение. В группе В у 2 пациентов (5,71%) наблюдались серьезные побочные эффекты и были они исключены из исследования. 30 из 32 пациентов были хеликобактер-негативными [пациенты, завершившие участие в исследовании в соответствии с протоколом: 93,75%, все пациенты, начавшие получать лечение: 85,71%] (p = незначительное отклонение)]. У 11 из 32 пациентов (34,37%) наблюдались побочные эффекты, но все они завершили исследование (p <0,05).
Выводы:	Десятидневная четырехкомпонентная терапия обеспечивает высокий уровень эрадикации, при этом пробиотические добавки уменьшают число побочных эффектов и приводят к незначительному улучшению эрадикации <i>H. pylori</i> .
Ключевые слова:	• антибиотики • <i>Helicobacter pylori</i> • пробиотики • ингибиторы протонной помпы • ранитидина висмута цитрат • терапия второй линии • лечение
Полный текст в формате PDF:	http://www.MedSciMonit.com/pub/vol_10/no_12/4693.pdf
Количество слов:	1907
Таблицы:	3
Рисунки:	2
Ссылки:	28
Контактная информация автора:	доктор Antonio Tursi, Галлерия Пизани, 4, Андрия (Барлетта-Андрия-Трани), 70031, Италия, электронная почта: antotursi@tiscali.it

Общая информация

Helicobacter pylori играет важную роль в возникновении хронического активного гастрита и язвенной болезни, низкодифференцированной опухоли лимфоидной ткани слизистых оболочек – лимфомы (MALT) и развитии рака желудка [1-3]. Хотя для лечения инфекции, вызванной *H. Pylori*, было предложено несколько терапевтических подходов, существует предположение, что до 35% пациентов остаются зараженными после первой попытки эрадикации [4]. В настоящее время в европейских руководствах рекомендуется применять недельную терапию, включающую в себя 4 компонента, или другой курс, включающий 3 компонента, в качестве терапии второй линии, при этом последующее лечение следует выбирать после оценки микробиологической чувствительности [5-7]. Применение терапии на основе ратитидина висмута цитрата, как правило, обеспечивает достижение хороших результатов при повторной терапии инфекции, вызванной *H. pylori*, однако инфекции, вызванные *H. pylori*, невозможно вылечить у всех пациентов даже при использовании двухнедельного режима терапии [8, 9].

Пробиотики представляют собой живые микроорганизмы в составе пищевых ингредиентов, которые изменяют кишечную флору и оказывают благоприятное действие на здоровье человека [10, 11]. Лактобактерии – бактерии, преобладающие в норме в желудке человека натошак, их плотность мала, она варьирует от 0 до 10³ на мл жидкости [12]. Но при этом было продемонстрировано, что лактобактерии оказывают ингибирующее действие на присоединение *H. pylori* к желудочным эпителиальным клеткам *in vitro* [13, 14]. Кроме того, недавно проведенное исследование показало, что *Lactobacillus casei* в условиях *in vivo* во многих случаях оказывают подавляющее действие на *H. pylori* [15].

Поэтому мы решили оценить эффективность новой десятидневной четырехкомпонентной терапии, состоящей из ранитидина висмута цитрата, ингибитора протонной помпы (ИПП), амоксициллина и тинидазола с добавлением *Lactobacillus casei* и без добавления. Для оценки эффективности и переносимости этой комбинации лекарственных препаратов в проспективное рандомизированное исследование были включены пациенты, у которых первая попытка лечения инфекции, вызванной *H. pylori*, была неудачной.

Материалы и методы

Проспективное рандомизированное исследование проводилось с участием 70 последовательно отобранных пациентов с персистирующей инфекцией, вызванной *H. pylori*, после неудачного применения первого стандартного курса лечения (см. таблицу 1). Для участия в исследовании были приглашены пациенты с язвенной болезнью в анамнезе или с гастритом с серьезными гистологическими изменениями (атрофия, диффузная кишечная метаплазия, дисплазия) или с отягощенной наследственностью по раку желудка. Препараты, которые не обеспечили эрадикацию хеликобактерной инфекции, представлены в таблице 2.

Таблица 1. Демографические характеристики и данные эндоскопического исследования исследуемой популяции.

	Группа А	Группа В
Количество пациентов	35	35
Мужчины/женщины	21/14	19/16
Средний возраст (диапазон)	58,2 (27-71)	54,3 (31-66)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения	2	3
Язва желудка	1	0
Эрозивный гастрит и/или дуоденит	13	10
Перенесенная язва двенадцатиперстной кишки	12	11
Перенесенная язва желудка	1	2
Гиперемия желудка и/или двенадцатиперстной кишки	6	9

Группа А – терапия, включающая 4 компонента с добавлением пробиотиков.

Группа В – терапия, включающая 4 компонента без добавления пробиотиков.

Таблица 2. Препараты, использованные в первом неудачном курсе лечения.

Препараты, использованные в первом неудачном курсе лечения	Количество пациентов
Омепразол+амоксициллин	5
Лансопризол+кларитромицин	8
Омепразол+амоксициллин+кларитромицин	27
Омепразол+кларитромицин+метронидазол	18
Омепразол+кларитромицин+тинидазол	6
Рабепразол+амоксициллин+кларитромицин	2
Лансопризол+кларитромицин+тинидазол	4

Критерии исключения были следующими:

- лечение с использованием антибиотиков, соединений висмута, ингибиторов протонной помпы или H₂-блокаторов в течение месяца до проведения исследования;
- беременность;
- операции на желудке и двенадцатиперстной кишке в анамнезе;
- аллергические реакции на пенициллин или нитроимидазолы;
- сопутствующие тяжелые заболевания (такие как почечная или печеночная недостаточность).

У всех этих пациентов была выполнена гастроскопия: во время эндоскопического обследования были получены четыре образца биопсии из слизистой оболочки антрального отдела желудка (два были использованы для проведения быстрого уреазного теста и два для окраски по Гимзе). Две дополнительные биопсии были также получены для окраски по Гимзе.

После оценки инфекции, вызванной *H. pylori*, все пациенты были рандомизированы на лечение ранитидина висмута цитратом 400 мг 2 раза в сутки (после завтрака и ужина), эзомепразолом или пантопразолом 40 мг в сутки (до завтрака), амоксициллином 1 г 3 раза в сутки (до завтрака, обеда и ужина), тинидазолом 500 мг 2 раза в сутки (после завтрака и ужина) с использованием (группа А) или без использования (группа В) добавки 750 мг ежедневно в виде 2 капсул, содержащих по 8 миллиардов жизнеспособных лиофилизированных бактерий в капсуле (*Lactobacillus casei*, подвид *casei* DG) плюс мультивитаминный коктейль (витамины В1, В2 и В6) (Энтеролактис[®], «Софар С.п.А.» (Sofar S.p.A.), Треццано-Роза (Милан), Италия). Пациентам с активной язвенной болезнью или активным тяжелым гастритом, обнаруженных при эндоскопии, назначали лечение эзомепразолом или пантопразолом 40 мг в сутки еще на 4 недели. Мы применяли ингибитор протонной помпы, не учитывая фактор его применения, поскольку мы предполагали одинаковую эффективность при лечении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (что также отмечалось в недавно проведенном исследовании [16]), без какого-либо риска потенциального снижения мощности исследования.

Пациентам настоятельно рекомендовали строго соблюдать режим лечения. Каждому пациенту было предложено вернуться в больницу после завершения лечения, чтобы подтвердить эрадикацию *H. pylori*, оценку терапии и побочных эффектов при личном опросе.

Через месяц после завершения лечения у тех пациентов, у которых результаты обследования были клинически значимыми (обострение язвы желудка/двенадцатиперстной кишки или язва в анамнезе при поступлении, серьезные гистологические изменения) проводилась эндоскопия. Остальных пациентов проверяли с помощью уреазного дыхательного теста, проводимого в соответствии с Европейским стандартом [17]. Пациенты были проинструктированы относительно того, что им следует избегать любого подавляющего кислотность лечения за две недели до последующего контроля [18]. Побочные эффекты были классифицированы как легкие, умеренные и тяжелые.

Мы проводили анализ как в соответствии с протоколом, так и согласно назначенному лечению. Анализ в соответствии с назначенным лечением проводился с использованием данных всех пациентов, включенных в это исследование; все пациенты, которые так или иначе нарушили протокол, были исключены из анализа в соответствии с протоколом. Также были рассчитаны 95% доверительные интервалы.

Для статистической оценки использовался t-критерий Стьюдента для непарных данных. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми различиями.

Результаты

66 пациентов полностью соблюдали все рекомендации по лечению и завершили исследование: 34 (97,14%) в группе А и 32 в группе В (91,42%); один пациент из группы А (2,85%) был исключен из-за нарушения протокола (использование <50% назначенных препаратов), и один пациент из группы В (2,85%) был потерян для последующего наблюдения.

Полученные в группе А результаты показали, что эта новая четырехкомпонентная терапия, используемая вместе с добавкой *Lactobacillus casei*, чрезвычайно эффективна при повторной терапии инфекции, вызванной *H. pylori*. Действительно, после окончания лечения 33 из 34 пациентов в этой группе были хеликобактер-негативными [пациенты,

завершившие участие в исследовании в соответствии с протоколом: 97,05% (95% ДИ: 90-100%), подлежащие лечению: 94,28% (95% ДИ: 84-99%)] (см. рисунок 1). Что касается переносимости терапии, у 5 из 34 пациентов (14,7%) наблюдались побочные эффекты, однако все они завершили лечение (см. таблицу 3).

Рисунок 1. Результаты, полученные в группе А.



Таблица 3. Побочные эффекты, зарегистрированные в нашем исследовании

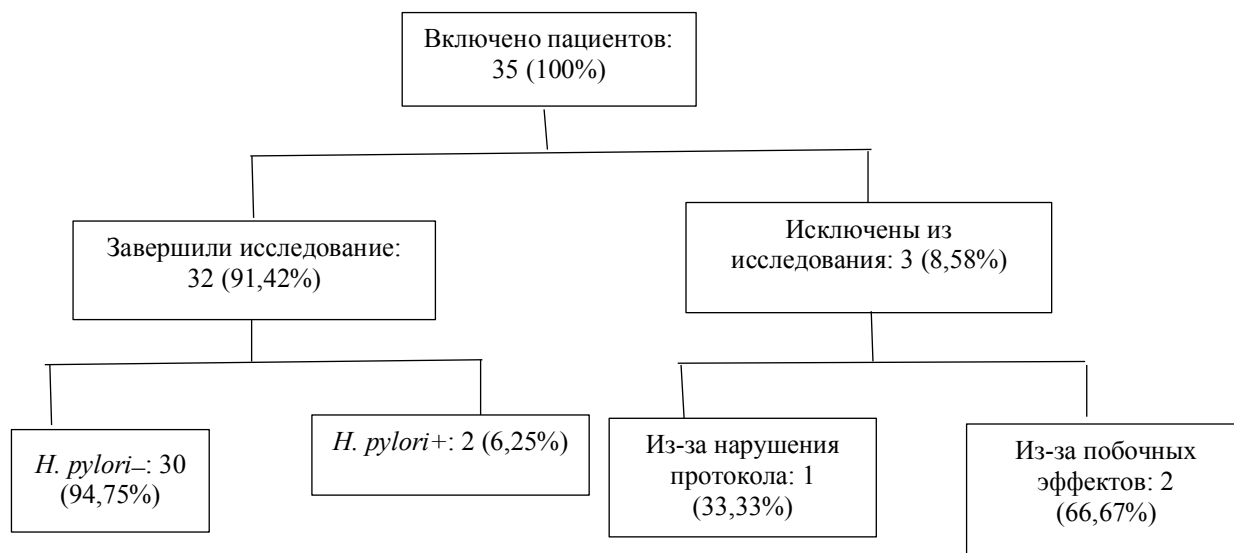
	Группа А	Группа В
Тяжелые: тошнота, рвота, боль в живота	0	2
Умеренные: самоизлечивающаяся диарея	0	3
кандидоз	0	1
боль в животе	0	2
Легкие: черный стул	1	3
тошнота	1	1
ощущение переполнения в желудке	2	1

Группа А – терапия, включающая 4 компонента с добавлением пробиотиков.
Группа В – терапия, включающая 4 компонента без добавления пробиотиков.

Что касается переносимости терапии без пробиотических добавок, мы отметили, что она может спровоцировать серьезные побочные эффекты. Действительно, у двух пациентов группы В (5,71%) наблюдались серьезные побочные эффекты (рвота, диарея, боль в животе), которые потребовали приостановления лечения, и эти пациенты были исключены из исследования. Еще у 11 пациентов (34,37%) отмечались побочные эффекты, но ни один из побочных эффектов не требовал прекращения лечения, и все эти пациенты завершили исследование ($p < 0,05$) (см. таблицу 3). Что касается эффективности терапии без пробиотических добавок, мы отметили, что во многих случаях она была менее эффективной, чем терапия с включением пробиотиков, хотя

разница не была статистически значимой. Действительно, после окончания лечения 30 из 32 пациентов в этой группе были хеликобактер-негативными [пациенты, завершившие участие в исследовании в соответствии с протоколом: 93,75% (95% ДИ: 83-98%), подлежащие лечению: 85,71% (95% ДИ: 67-96%)] (p = незначительное отклонение) (см. рисунок 2).

Рисунок 2. Результаты, полученные в группе В.



Обсуждение

Колонизация *H. pylori* вызывает широкий спектр заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. К сожалению, эрадикационная терапия не всегда успешна и может приводить к побочным эффектам, обусловленным нарушением экологического равновесия микросреды кишечника. Это может быть следствием специфических действий против патогенных организмов, таких как конкуренция за питательные вещества или места адгезии на эпителиальных клетках, или за счет специфического производства и секреции антибактериальных веществ. Пробиотики могут стабилизировать или восстанавливать эндогенную микрофлору. По этим причинам пробиотические добавки – хорошее средство повышения эффективности антихеликобактерной терапии и снижения частоты побочных эффектов. Так, Sanducci и соавт недавно показали, что лиофилизированная и инактивированная культура *Lactobacillus acidophilus* увеличивает частоту эрадикации *H. pylori* (с 79% до 87%) [19], и та же группа исследователей доказала эффективность пробиотических добавок в профилактике побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков [20].

Четырехкомпонентная терапия теперь рекомендуется в качестве терапии второй линии для лечения инфекции, вызванной *H. pylori* [5], она сочетает в себе несколько широко используемых препаратов [9, 21, 22]: ранитидина висмута цитрат сочетает в себе как антисекреторную активность, так и защитное действие на слизистую [23, 24]; амоксициллин, антибиотик, который ингибирует синтез клеточной стенки, широко используется против хеликобактерной инфекции, особенно потому, что никогда (или редко [25]) не были описаны первичная и вторичная резистентность; тинидазол, нитроимидазол с высокой эффективностью против анаэробов, широко используется в сочетании с другими антибиотиками при замещении метронидазола из-за меньших побочных эффектов и более низкой резистентности [21]. Мы также решили увеличить

время применения препаратов (от 7 до 10 дней), чтобы увеличить вероятность излечения. Это исследование показало, что наша новая десятидневная четырехкомпонентная терапия эффективна для эрадикации *H. pylori* (около 90%), но она сопровождается высоким уровнем побочных эффектов (около 35%). Это важный момент, поскольку побочные эффекты могут быть не только серьезными [26], но также могут влиять на соблюдение пациентом режима лечения и, следовательно, на уровень эрадикации. Большинство пациентов, включенных в это исследование, были полностью соблюдали предписанный режим терапии, что может быть связано с лучшей мотивацией этих пациентов, у которых первая попытка искоренить *H. pylori* не удалась. Однако нелегко получить тот же результат в клинической практике: поэтому очень важно исследовать другие способы получения по меньшей мере такой же эффективности с более низким количеством побочных эффектов.

Несмотря на то, что Маастрихтская консенсусная конференция, проведенная в 2000 г., включила пробиотики в число «возможных» средств лечения хеликобактерной инфекции [5], пробиотики никогда не использовались в качестве терапии второй линии у пациентов, устойчивых к первому курсу антихеликобактерной терапии. Поэтому мы решили использовать пробиотические добавки для повышения эффективности и переносимости новой четырехкомпонентной антихеликобактерной терапии второй линии. Мы выбрали штамм *Lactobacillus*, потому что эти бактерии проявляют хорошую активность против *H. pylori*. В частности, два недавних итальянских исследования показали положительные эффекты *Lactobacillus acidophilus* [19] и *Lactobacillus GG* [27] на эрадикацию *H. pylori*. Мы использовали *Lactobacillus casei* как пробиотик, поскольку он ингибирует рост *H. pylori* как *in vitro* [14, 28], так и *in vivo* [15], и эта активность обусловлена (нестабильным) биотином, а не молочной кислотой или pH. Результаты, полученные в этом исследовании, подтверждают цели: при десятидневной четырехкомпонентной терапии получили высокий уровень эрадикации, пробиотические добавки значительно снизили частоту побочных эффектов (до 14%) и незначительно улучшили эрадикацию *H. pylori* (примерно 97%). Это важный результат, поскольку он впервые продемонстрировал положительные эффекты пробиотиков в качестве терапии второй линии при лечении инфекции, вызванной *H. pylori*. Более того, эти результаты приводят к двум важным выводам. Прежде всего, очень высокий уровень эрадикации позволяет отложить оценку микробной чувствительности к антибиотикам, которая является чрезвычайно дорогой; во-вторых, превосходные результаты, полученные в группе В, могут быть объяснены оптимальным сочетанием высокоэффективной антихеликобактерной терапии в сочетании со штаммом *Lactobacillus*, который уменьшает побочные эффекты и ингибирует рост *H. pylori*, тем самым повышая успешность лечения.

Стоимость этой антихеликобактерной терапии может быть единственным ограничивающим фактором для ее широкого использования. Действительно, стоимость этой десятидневной четырехкомпонентной терапии в сочетании с применением пробиотиков с *Lactobacillus casei*, которые назначаются на 15 дней, составляет 100-102 евро, в то время как стоимость стандартной однонедельной четырехкомпонентной терапии составляет около 47-49 евро.

Выводы

Мы считаем, что предложенный нами терапевтический подход может быть хорошим вариантом терапии второй линии при лечении инфекций, вызванных *H. pylori*, благодаря

очень высокой скорости эрадикации, отличной переносимости и возможности отложить оценку чувствительности к микроорганизмам.

Список литературы:

1. Cammarota G, Tursi A, Montalto M et al: Prevention and treatment of low-grade B-cell primary gastric lymphoma by anti-*H. pylori* therapy. *J Clin Gastroenterol*, 1995; 21: 118–22
2. Cammarota G, Tursi A, Montalto M et al: Clinical assessment of the relationship of *H. pylori* to gastroduodenal pathologies: a prospective analysis of 228 consecutive patients. *Panminerva Med*, 1995; 37: 178–81
3. Mansour-Ghanaei F, Fallah MS, Shafaghi A: Eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: tetracycline & furazolidone vs. metronidazole & amoxicillin in omeprazole based triple therapy. *Med Sci Monit*, 2002; 8: PI27–PI30
4. Leung WK, Graham DY: Rescue therapy for *Helicobacter pylori*. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2002; 5: 133–38
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al: EHPSG. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002; 16: 167–80
6. Cammarota G, Tursi A, Papa A et al: Sensitivity testing for *Helicobacter pylori* should be more widely available. *BMJ*, 1996; 343: 1079–80
7. Ebrahimi-Dariani N, Mirmomen S, Mansour-Ghanaei F et al: The efficacy of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in Iranian patients resistant to metronidazole-based quadruple therapy. *Med Sci Monit*, 2003; 9(8): PI105-PI108
8. Zullo A, Hassan C, Campo SM et al: Triple therapy regimen after failed *Helicobacter pylori* treatments. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001; 15: 1193–97
9. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM et al: Efficacy and tolerability of ranitidine bismuth citrate plus amoxicillin and clarithromycin at first or second line therapy to cure *Helicobacter pylori* infection. *Hepatogastroenterol*, 2002; 49: 1006–9
10. Sanders ME: Probiotics. *Food Technology*, 1999; 53: 67–77
11. Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E et al: Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol*, 2003; 38(Suppl.239): 15–23
12. Donaldson RM Jr, Toskes PP: The relationship of enteric bacterial population to gastrointestinal function and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Eds. *Gastrointestinal disease*. New York, WB Saunders, 1989: 107–13
13. Kabir AMA, Aiba Y, Takagi A et al: Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut*, 1997; 41: 49–55
14. Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL: Antagonistic activity against *Helicobacter* infection *in vitro* and *in vivo* by the human *Lactobacillus acidophilus* Strain LB. *Appl Env Microbiol*, 1998; 64: 4573–80
15. Cats A, Kuipers EJ, Bosschaert MAR et al: Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 17: 429–35
16. Scholten T, Gatz G, Hole U: Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 18: 587–94
17. The European *Helicobacter pylori* Study Group: Current European Concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 1997; 41: 8–13
18. Laine L, Estrada R, Trujillo M et al: Effect of proton-pump inhibitor therapy as diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*, 1998; 129: 547–50
19. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F et al: A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000; 14: 1625–29
20. Cremonini F, Di Caro S, Covino M et al: Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97: 2744–49

21. Tursi A, Cammarota G, Montalto M et al: Low-dose omeprazole plus clarithromycin and either tinidazole or amoxicillin for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996; 10: 285–88
22. Tursi A, Cammarota G, Papa A et al: One-week low-dose triple therapy vs. two-week medium-dose therapy for *H. pylori* infection. *Hepatogastroenterol*, 1996; 43: 859–62
23. Pipin GA, Wood JR: Ranitidine bismuth citrate. *Drugs Today*, 1997; 33: 431–51
24. McColm AA, McLaren A, Klinkert G et al: Ranitidine bismuth citrate: a novel anti-ulcer agent with different psycho-chemical characteristics and improved biological activity to a bismuth-citrate-ranitidine admixture. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996; 10: 241–50
25. Dore MP, Sepulveda AR, Mura I et al: Explanation for variability of omeprazole-amoxicillin therapy? Tolerance of *H. pylori* to amoxicillin. *Gastroenterology*, 1997; 112: A105 (Abstract)
26. Harsch IA, Hahn EG, Konturek PC: Pseudomembranous colitis after eradication of *Helicobacter pylori* infection with a triple therapy. *Med Sci Monit*, 2001; 7: 751–54
27. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F et al: The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001; 15: 163–69
28. Wendakoon CN, Fedio W, MacLeod A, Ozimek L: *In vitro* inhibition of *Helicobacter pylori* by dairy starter cultures. *Milchwissenschaft*, 1998; 53: 499–502

Index Copernicus

Глобальные научные информационные системы для ученых

www.IndexCopernicus.com

- Оценка и сравнительный анализ
- Профильная информация
- Сетевое взаимодействие
- Виртуальные научно-исследовательские группы
- Гранты
- Патенты
- Клинические исследования
- Вакансии
- Стратегические и финансовые решения

Он-лайн база данных Index Copernicus объединяет:

Основной список журналов Index Copernicus (IC)

База научной литературы, включая аннотации, полные тексты и рейтинг журнала. Доступны инструкции для авторов из выбранных журналов.

Конференции Index Copernicus (IC)

Эффективный инструмент поиска для всемирных медицинских конференций и местных встреч.

Специалисты Index Copernicus (IC)

Эффективный инструмент для поиска сотрудников по всему миру. Обеспечивает легкую глобальную сеть для ученых. Резюме и досье по отдельным ученым. Увеличьте свой профессиональный кругозор.

Патенты Index Copernicus (IC)

Предоставляется информация о процессе регистрации патентов, патентных ведомствах и других правовых вопросах. Предоставляются ссылки на компании, которые могут захотеть лицензировать или купить патент.

Гранты Index Copernicus (IC)

Нужна помощь по гранту? Пошаговая информация о том, как подать заявку на получение гранта. Предоставляется список учреждений и их требования.

Виртуальные исследовательские группы [VRG] Index Copernicus (IC)

Веб-исследовательская среда, которая позволяет исследователям работать над одним проектом из отдаленных мест. VRG обеспечивает: настраиваемые индивидуальные электронные протоколы исследований и инструменты сбора данных, статистический анализ и инструменты создания отчетов, профилированную информацию о литературе, публикациях, грантах и патентах, связанных с исследовательским проектом, инструменты администрирования.

Реестр лабораторий и реестр клинических исследований Index Copernicus (IC)

Предоставляет список текущих лабораторных или клинических исследований, включая резюме исследований и обращения к соисследователям.