



УДК 616.328-002.2+615.812

ХАРЧЕНКО Н.В., ЛОПУХ І.Я., КОРУЛЯ І.А., БАРАННИКОВ К.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ВІСМУТУ У ХВОРИХ ІЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Резюме. Подані сучасні дані про механізми впливу колоїдного субцитрату вісмуту на слизову гастродуоденальної зони й місце препаратів вісмуту у схемах лікування інфекції *Helicobacter pylori* з урахуванням показників антибіотикорезистентності.

Лікування захворювань верхніх відділів травного каналу залишається актуальною проблемою сучасної медицини і в багатьох випадках є складною мультидисциплінарною проблемою. Беззаперечним патогенетичним фактором виникнення патології верхніх відділів травного каналу, зокрема утворення дефектів (ерозій, виразок) слизової оболонки гастродуоденальної зони, є порушення рівноваги між факторами агресії, до яких належать соляна кислота, пепсин, жовчні кислоти, порушення моторно-евакуаторної функції шлунка і дванадцятипалої кишки, та факторами захисту (рівень простагландину, бікарбонатів, належне кровопостачання слизової та ін.) у бік посилення агресивних факторів. Важливу негативну роль у переважанні агресивних факторів відіграє персистенція бактерії *Helicobacter pylori* (*Hp*), особливо її патогенних штамів *CagA* та *VacA*. Сучасною наукою доведена вирішальна роль *Hp* в етіології хронічного антрального гастриту (до 100 % випадків), пептичної виразки дванадцятипалої кишки (до 95 % випадків), виразки шлунка (до 70–80 % випадків) [1, 2]. За даними Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO, 2011), поширеність інфекції *Hp* у дорослого населення в країнах Східної Європи, у тому числі в Україні, висока і становить у середньому 70 % [3].

Іншою вагомою причиною поширення гастродуоденальної патології є значне зростання застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), у тому числі аспірину, а також клопідогрелю. Щоденно у світі НПЗП вживають до 30 млн осіб [4]. Тривалий, часто позитивний прийом цих препаратів призводить до зростан-

ня ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони та загрозливих ускладнень, таких як шлунково-кишкова кровотеча та перфорація виразок. Встановлено, що у хворих, які приймають нестероїдні протизапальні препарати, ризик виникнення пептичних виразок зростає в 3–4 рази [4, 5], у свою чергу, ризик виникнення таких ускладнень, як виразкова кровотеча чи перфорація, становить 25–30 % [6].

Однією з груп препаратів, що широко й успішно застосовуються в лікуванні гастродуоденальної патології, є препарати вісмуту. Лікувальний ефект солей вісмуту відомий із середини минулого тисячоліття. Починаючи з XV сторіччя препарати солей вісмуту використовувались для зовнішнього застосування в лікуванні шкірних захворювань та внутрішньо з метою лікування діареї. Перший досвід застосування препаратів вісмуту для лікування диспепсії отримано в 1786 році [7]. На початку XX сторіччя виявлено позитивний ефект препаратів вісмуту в лікуванні сифілісу. У 70-ті роки минулого сторіччя високі дози вісмуту застосовувались тривалим курсом у гастроентерологічній практиці й асоціювалися з високою частотою токсичності. Тільки у Франції було зареєстровано до 1000 епізодів вісмут-поєднаної енцефалопатії, з яких 72 випадки були фатальними для хворих. Це зумовило певну упередженість щодо застосування препаратів вісмуту для внутрішнього вживання й заборону їх використання, зокрема у Франції [7].

© Харченко Н.В., Лопух І.Я., Коруля І.А.,
Баранніков К.В., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

Подальше детальне вивчення причин вісмутової інтоксикації, зокрема енцефалопатії, показало, що ознаки токсичності проявлялись у пацієнтів, які роками безконтрольно застосовували великі дози препаратів (до 29 г на добу). У дослідженнях із фармакокінетики солей вісмуту було встановлено, що симптоми інтоксикації виникають при досягненні концентрації вісмуту сироватки крові до 100 мкг/л, на той час як рівень концентрації нижче 50 мкг/л нетоксичний для організму людини [9]. Дози препаратів вісмуту й тривалість їх вживання, що в сучасній медичній практиці призначаються для лікування гастродуоденальної патології, не викликають проявів токсичності. Цілий ряд сучасних досліджень демонструють високий рівень безпечності препаратів вісмуту при застосуванні в рекомендованих дозах при дотриманні визначених термінів лікування. Так, у дослідженні J. Spenard et al. (2004), у якому вивчався вплив омепразолу на біодоступність солей вісмуту протягом 16 днів, було виявлено, що концентрація вісмуту сироватки крові не перевищує 50 мкг/мл і не проявляється найменших ознак токсичності [10].

Завдяки низькій біодоступності при застосуванні препаратів вісмуту всередину системно засвоюється тільки близько 1 % препарату, що забезпечує високий профіль безпечності. Фармакологічними дослідженнями встановлено, що через місяць після завершення курсу лікування солями вісмуту їх концентрація в сироватці крові не перевищує 5–8 мкг/л, а через 8 тижнів вони повністю виводяться з організму людини [9].

У сучасній гастроентерологічній практиці застосовуються різноманітні солі вісмуту, зокрема вісмуту субнітрат, субсалцилат, субгалат, субцитрат. Усі вони неорганічного походження, слабо розчинні у воді і, як наслідок, погано системно засвоюються (менше 1 %) [9]. Більша частина препарату вісмуту виводиться з організму з калом, при цьому змінюючи його колір на більш темний, до чорного, про що слід попередити пацієнта. Такий ефект зумовлений тим, що в кишечнику може утворюватися вісмуту сульфід, який і забарвлює кал у чорний колір. Фармакокінетична властивість солей вісмуту не впливає на ефективність препарату та функцію кишечника [11].

Висока безпечність препаратів вісмуту була підтверджена також даними метааналізу 35 клінічних досліджень із використанням різних схем і режимів застосування препаратів солей вісмуту у 4763 хворих. Тривалість вісмутової терапії становила від 7 до 56 днів із дозуванням від 400 до 2100 мг на добу. За узагальненими даними, у хворих не тільки не виникало ознак вісмутової інтоксикації, але також у цілому не визначалось суттєвих побічних явищ, за винятком потемніння калу [11].

Лікувальний вплив солей вісмуту на стан слизової оболонки травного каналу зумовлений цілим рядом позитивних ефектів. Однак при детальному дослідженні механізмів позитивного впливу різних солей вісмуту на стан слизової гастродуоденальної зони та загоєння дефектів слизової шлунка й дванадцятипалої кишки було встановлено, що вісмуту трикалію дицитрат проявляє найбільш виражений лікувальний ефект порівняно з іншими солями вісмуту [7].

Він створює на поверхні слизової оболонки шлунка й дванадцятипалої кишки захисну плівку, що запобігає негативному впливу кислотнопептичного фактора, особливо в ділянці формування ерозивно-виразкових дефектів слизової, і пришвидшує процеси репарації завдяки доведеній здатності іонів вісмуту безпосередньо стимулювати проліферацію епітеліальних клітин у ділянці ураженої слизової [12–14].

Вісмуту трикалію дицитрат стимулює синтез простагландину E2 і поліпшує структуру гідрофобного шару шлункового слизу, що продукується поверхневим епітелієм слизової шлунка й дванадцятипалої кишки. Збільшення продукції простагландину E2, у свою чергу, посилює синтез бікарбонатів, поліпшує мікроциркуляцію, стимулює ангиогенез, активізує й підтримує реконструкцію позаклітинного матриксу, проявляє протизапальний вплив. Таким чином, препарат запобігає деградації слизового шару, захищає від руйнування епідермальний фактор росту, необхідний для повноцінної фізіологічної регенерації епітеліоцитів [13–16]. При цьому вісмуту трикалію дицитрат майже не впливає на базальну та стимульовану секрецію соляної кислоти й не порушує фізіологію травлення, що особливо важливо в пацієнтів з атрофічним гастритом зі зниженою шлунковою секрецією.

Доведено також виражений антиоксидантний ефект солей вісмуту, зумовлений здатністю гальмувати перекисне окислення ліпідів і захищати ДНК епітеліоцитів від впливу активних форм кисню. На цьому фоні знижується частота виникнення мутацій в епітеліальних клітинах і зменшується ризик малігнізації [17].

Важливою особливістю вісмуту трикалію дицитрату є здатність зберігати структуру й функцію при широкому діапазоні pH — від 1 до 7, на відміну від інших солей вісмуту, які проявляють свою активність тільки при pH від 4 до 7, що особливо важливо для хворих із нормальною і підвищеною секреторною функцією шлунка (P. Malfertheiner, M. Nullius, 1993) [7]. Суттєвим є також той факт, що препарати вісмуту адсорбують жовчні кислоти і пепсин, знижуючи таким чином концентрацію пошкоджуючих факторів у ділянці дефекту слизової [7, 17].

Такі властивості вісмуту трикалію дицитрату в поєднанні з безпечністю препарату зумови-

ли широке застосування препарату в клінічній практиці багатьох країн світу в лікуванні патології гастродуоденальної зони, зокрема ерозивно-виразкових уражень, хронічного гастриту, функціональної диспепсії (ФД), недослідженої диспепсії, НПЗП-гастропатій [18–22].

Особливого значення набувають препарати вісмуту в схемах лікування *Нр*-асоційованих захворювань гастродуоденальної зони. Це зумовлено тим фактом, що за останні роки рівень досягнення ерадикації при застосуванні стандартної потрійної терапії першої лінії знизився до 70 %, що значно нижче допустимого рівня у 80 % [23, 24]. У той же час сучасні загальносвітові настанови рекомендують використовувати для лікування інфекції *Нр* схеми, що досягають не менше 90 % успішної ерадикації бактерії [25, 26]. Призначення такої терапії становить певні труднощі, оскільки в останні роки спостерігається значне підвищення резистентності бактерії до компонентів стандартної антихелікобактерної схеми, зокрема до метронідазолу, кларитроміцину, а в багатьох країнах — і до лево-флораксацину [23, 24]. Враховуючи загальну тенденцію зниження ефективності класичних ерадикаційних схем в останні роки, IV Маастрихтський консенсус (2010) не рекомендує емпіричне застосування схем потрійної терапії першої лінії в країнах і регіонах, де рівень резистентності до кларитроміцину перевищує 15–20 %. У таких регіонах слід застосовувати як терапію першої лінії або послідовну терапію (перші 5 днів — інгібітори протонної помпи (ІПП) + амоксицилін, наступні 5 днів — ІПП + кларитроміцин + тинідазол/метронідазол), або квадротерапію з вісмутом (ІПП + вісмуту трикалію дицитрат + тетрациклін + метронідазол), або квадротерапію без вісмуту (ІПП + амоксицилін + кларитроміцин + метронідазол) протягом 10 днів [26]. В Україні рівень кларитроміцин-резистентності вірогідно становить менше 20 % із певними регіональними коливаннями.

У 2008–2009 рр. у 18 Європейських країнах було проведено дослідження, метою якого було визначення чутливості *Нр* до антибактеріальних препаратів, що застосовуються в ерадикаційних схемах. У дослідження було включено 2204 дорослих пацієнти, інфікованих *Нр*. За результатами дослідження середній рівень резистентності *Нр* до кларитроміцину становив 17,5 %, левофлораксацину — 14,1 %, метронідазолу — 34,9 % із певними регіональними відмінностями. Так, у країнах центральної, західної і південної Європи рівень нечутливості *Нр* до кларитроміцину і левофлораксацину становив > 10 %, на той час як на півночі Європи — < 10 %. У найближчих європейських сусідів України — Польщі, Угорщини — встановлено високий рівень резистентності до кларитроміцину (16,0

і 33,3 % відповідно) та левофлораксацину (9,1 та 26,6 % відповідно). Було виявлено також позитивний кореляційний зв'язок між частотою амбулаторних призначень антибіотиків із групи фторхінолонів і резистентністю до левофлораксацину ($p = 0,0013$) та пролонгованих макролідних антибіотиків і резистентністю до кларитроміцину ($p = 0,036$). Нечутливість *Нр* до інших антибіотиків, що застосовуються в ерадикаційних схемах: амоксициліну, тетрацикліну, рифабутину, становила близько 1 % (0,7; 0,9; 1,1 %, відповідно) [24].

Резистентність *Нр* до метронідазолу залишається на стабільно високому рівні протягом останніх 10 років без тенденції до зростання й регіональних відмінностей. На відміну від кларитроміцин- і левофлораксацин-резистентності, загальний негативний вплив метронідазол-резистентності на рівень досягнення ерадикації в більшості випадків може бути подоланий через подовження тривалості терапії і/або шляхом додавання в схему препаратів вісмуту трикалію дицитрату [25, 26].

У Росії теж спостерігається зростання *Нр*-резистентності до макролідів. Так, у дослідженні, проведеному у 2006 р. в Москві, резистентність штамів *Нр* до кларитроміцину у дорослого населення становила 19,3 %, у Санкт-Петербурзі дослідження, проведене в 2009 р., показало рівень кларитроміцин-резистентності 40–66 % [27–30].

В Україні масштабні багатоцентрові дослідження чутливості *Нр* до антибактеріальних препаратів не проводились, але, враховуючи показники антибіотикорезистентності країн — сусідів України, зокрема Польщі, Угорщини, Росії, можна очікувати аналогічного зниження ефективності стандартної терапії і в нашій країні. Окремі регіональні дослідження свідчать про зниження ефективності антихелікобактерних схем із використанням кларитроміцину і метронідазолу в західному регіоні України. Зокрема, у Львові та Львівській області ерадикація *Нр* при застосуванні 7-денного курсу стандартної потрійної схеми першої лінії (ІПП + амоксицилін + клавуланат) спостерігалась у 75,2 % хворих на пептичну виразкову хворобу і у 76,1 % хворих на хронічний гастрит [31]. У той же час у Донецькій області вказана схема лікування при 7-денному застосуванні дозволила досягти ерадикації у 91,3 % хворих на пептичну виразку та у 91,7 % хворих на хронічний гастрит, а при продовженні тривалості лікування до 10 днів рівень ерадикації становив 93,3 % [32].

У таких умовах застосування препаратів вісмуту набуває особливої актуальності, що пов'язано як із безпосереднім антихелікобактерним впливом препарату, так і зі здатністю потенціювати протихелікобактерну дію антибі-

отиків. У попередніх дослідженнях було виявлено, що лікування вісмуту трикалію дицитратом здатне досягти повної ерадикації бактерії при монотерапії в середньому в третини інфікованих [1, 19, 22]. Вісмуту трикалію дицитрат проявляє як опосередкований, так і виражений прямий бактерицидний вплив. Антихелікобактерний ефект препарату реалізується через здатність вісмуту преципітувати на бактеріальній мембрані й блокувати її ферментні системи. Внаслідок впливу вісмуту трикалію дицитрату бактерія втрачає свої патогенні властивості, зокрема здатність рухатись і прилипати до слизової оболонки шлунка. Надалі порушується проникність бактеріальної клітинної мембрани, що призводить до набухання бактеріальної клітини, вакуолізації, дезорганізації органел і цитолізу клітини [7, 22].

Здатність вісмуту трикалію дицитрату утворювати колоїдну структуру при попаданні в шлунок зумовлює його низьку системну абсорбцію та можливість у високих концентраціях проникати глибоко в товщу слизу, безпосередньо впливаючи таким чином на бактерії по всій глибині слизового шару і в міжклітинному просторі. Причому антибактеріальний ефект проявляється стосовно як вегетативних, так і кокових форм [7, 17]. Крім того, вісмуту трикалію дицитрат сповільнює абсорбцію тетрацикліну, підвищує його концентрацію в шлунковому слизу й посилює експозицію тетрацикліну на *Hp*. Важливою перевагою вісмуту трикалію дицитрату є той факт, що в *Hp* не спостерігається формування резистентності до солей вісмуту [23, 33].

У рандомізованому дослідженні Qínjuan Sun та співавт. (2010) вивчали можливість застосування калієвої солі цитрату вісмуту в схемі стандартної потрійної терапії (ІПП + амоксицилін + клавуланат) з тривалістю лікування 7 і 14 днів у 160 хворих із ФД, інфікованих *Hp*. У 133 хворих було взято і успішно культивовано штами *Hp* для вивчення антибіотикорезистентності. За даними антибіотикограми у 42,1 % хворих встановлено резистентність до метронідазолу та у 18,0 % — до кларитроміцину. До амоксициліну резистентності досліджуваних штамів не виявлено. За результатами дослідження рівень ерадикації при тривалості лікування 7 днів становив 80,0 %, на той час як 14-денний режим дозволив досягти рівня ерадикації в 93,7 %. У пацієнтів, інфікованих резистентними до кларитроміцину штамами *Hp*, лікування було успішним у 84,6 % хворих при 14-денному лікуванні і тільки у 36,3 % випадків при 7-денному лікуванні. Керуючись отриманими даними, автори роблять висновок, що додавання вісмуту в схему лікування та продовження терміну призначення стандартної потрійної терапії дозволяє подолати резистентність *Hp* до клари-

троміцину і дає можливість підвищити рівень ерадикації до достатньо високого рівня. Схема може бути рекомендована як ерадикаційна терапія першої лінії, особливо в регіонах з високою чи невстановленою резистентністю до кларитроміцину. Автори вважають за доцільне продовжити вивчення можливості 10-денного режиму лікування за вказаною схемою [33].

На думку проф. П. Мальфертайнера (2010), результати наведеного вище дослідження підтверджують здатність вісмуту трикалію дицитрату подолати кларитроміцин-резистентність у хворих, інфікованих стійкими до антибіотика штамми *Hp*, без необхідності попередньо досліджувати чутливість до антибіотиків, що, зокрема, актуально для України, де така можливість обмежена. Крім цього, додавання вісмуту трикалію дицитрату в схему дає можливість уникнути пошуку (або компенсувати відсутність) на даному етапі нових ефективних, широкодоступних антибіотиків для ерадикаційної терапії. Таким чином, вісмут є ключовим компонентом схеми, що робить стандартну потрійну терапію більш ефективною [33].

Вказана стандартна трикомпонентна схема з додаванням вісмуту трикалію дицитрату в 2010 році була рекомендована робочою групою російських експертів і внесена в стандарти лікування кислотозалежних і асоційованих із *Hp* захворювань, що прийняті на Х з'їзді Наукового товариства гастроентерологів Росії (НОГР) у березні 2010 року [34]. Враховуючи останні дослідження, що підтверджують здатність препаратів вісмуту підвищувати ефективність протихелікобактерних схем лікування першої лінії [35], а також досвід російських колег, в Україні теж слід рекомендувати додавати в схему класичної потрійної терапії препарат вісмуту трикалію дицитрат, що дає можливість досягти бажаного ефекту в значно більшій кількості інфікованих *Hp* хворих.

Список літератури

1. Лазебник Л.Б. *Helicobacter pylori: распространённость, диагностика, лечение* / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Васильев // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2010. — № 2. — С. 3-7.
2. Харченко Н.В. *Гастроэнтерология* / Н.В. Харченко, О.Я. Бабак. — Київ, 2007. — 720 с.
3. *Helicobacter Pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline* / R.H. Hunt, S.D. Xiao, F. Megraud [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2011. — Vol. 20, № 3. — P. 299-304.
4. Fries J. *NSAID associated gastropathy: incidence and risk factor model* / J. Fries, C. Williams, D. Bloch // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 91. — P. 213-222.
5. Hawkey C.J. *Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy* / C.J. Hawkey // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 119. — P. 521-535.

6. Wolfe M.M. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs / M.M. Wolfe, D.R. Lichtenstein, G. Singh // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1888-1899.
7. Malfertheiner P. Bismuth preparations / P. Malfertheiner, M. Nilius // Goodwin C. & Worsley B. (Eds). *Helicobacter pylori. Biology and Clinical practice.* — Boca Raton : CRC Press, 1993. — P. 351-364.
8. Review article: safety of bismuth in the treatment of gastrointestinal diseases / L.A. Tillman, F.M. Drake, J.S. Dixon, J.R. Wood // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 10. — P. 459-467.
9. Serfontein W.J. Mekel R. Bismuth toxicity in man II. Review of bismuth blood and urine levels in patients after administration of therapeutic bismuth formulations in relation to the problem of bismuth toxicity in man / W.J. Serfontein, R. Mekel // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* — 1979. — Vol. 26 — P. 391-411.
10. Influence of omeprazole on bioavailability of bismuth following administration of a triple capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline / J. Spenard, C. Aumais, J. Massicotte [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 640-645.
11. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: Systematic review and meta-analysis / A.C. Ford, P. Malfertheiner, M. Giguère [et al.] // *Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14(48). — P. 7361-7370.
12. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л.И. Аруин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2006. — № 5 (репринт). — С. 1-5.
13. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки / Т.Л. Лапина // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2006. — № 5. — С. 75-80.
14. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca^{2+} , MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells / J. Gilster, K. Bacon, K. Marlink [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* — 2004. — Vol. 49. — P. 370-378.
15. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы / А.В. Кононов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2006. — № 3. — С. 12-16.
16. The influence of ranitidine bismuth citrate on rat gastric mucosal microcirculation and adherent mucus gel layer / K. Kotzampassi, D. Paramythiotis [et al.] // *Annals of Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 13(2). — P. 118-121.
17. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells / D. Bagchi, T.R. McGinn, X. Ye [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* — 1999. — Vol. 44. — P. 2419-2428.
18. Барышникова Н.В. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*: обоснование необходимости использования препаратов висмута / Н.В. Барышникова, Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2009. — № 6. — С. 116-121.
19. *Helicobacter pylori* infection and non-ulcer dyspepsia: the effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate / K.L. Goh, N. Parasakthi, S.C. Peh [et al.] // *Scand J. Gastroenterol.* 1991. Nov. 26(11). P. 1123-31.
20. Rokkas T., Pursey C. et al. Non-ulcer dyspepsia and short term De-Nol therapy: a placebo controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pylori* // *Gut.* — 1988. — Vol. 29. — P. 1386-1391
21. Double blind trial of colloidal bismuth subcitrate versus placebo in *Helicobacter pylori* positive patients with non-ulcer dyspepsia / D. Vaira, J. Holton, C. Ainley [et al.] // *Ital. J. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 24(7). — P. 400-404.
22. Relief of dyspeptic symptoms by colloidal bismuth subcitrate in *Helicobacter*-negative and -positive patients: results of a study in general practice / B.L. Weusten, P.J. Sicking, H.W. Otten [et al.] // *Neth. J. Med.* — 2000. — Vol. 57(6). — P. 209-14.
23. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance / D.Y. Graham, L. Fischbach // *Gut.* — 2010. — 59. — P. 1143-53.
24. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud [et al.] // *Gut Online First*, published on May 12, 2012 as 10.1136/gutjnl-2012-302254 <http://gut.bmj.com/content/vol62/issue1>
25. Current concepts in the management of *H. pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 772-781.
26. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain [et al.] // *Gut.* — 2012. Vol. 61. — P. 646-664.
27. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью / Н.В. Барышникова, Е.В. Денисова, Е.А. Корниенко [та ін.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2009. — № 5 — С. 73-76.
28. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии / Е.А. Корниенко, Н.И. Паролова // *Вопр. совр. педиатрии.* — 2006. — № 5. — С. 46-50.
29. Жебрун А.Б. Исследование антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современный период / А.Б. Жебрун, А.В. Сварваль, Р.С. Ферман // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2008. — № 2 (приложение 1). — С. 18-19.
30. Сварваль А.В. Распространение инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации / А.В. Сварваль, Р.С. Ферман, А.Б. Жебрун // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* — 2011. — № 4 — С. 84-88.

31. Демидова А.Л. Динаміка резистентності шта-мів *Helicobacter pylori* до антибіотиків у мешканців Львівської області, хворих на виразкову хворобу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / А.Л. Демидова. — Івано-Франківськ, 2008. — 20 с.

32. Аспекты диагностики и лечения *H. pylori* ассоциированных заболеваний: практический опыт восточного и западного регионов Украины / А.Е. Дорофеев [и др.] // *Сучасна гастроентерол.* 2012. № 6(68). — С. 22-26.

33. Malfertheiner P. Bismuth Improves PPI-based Triple Therapy for *H.pylori* Eradication / P. Malfertheiner // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7. — P. 538-539.

34. High Efficacy of 14-Day Triple Therapy-Based, Bismuth-Containing Quadruple Therapy for Initial *Helicobacter pylori* Eradication / Q. Sun, X. Liang, Q. Zheng [et al.] // *Helicobacter.* — 2010. — Vol. 15. — P. 233-238.

35. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Четвертое московское соглашение) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2010. — № 5. — С. 113-118.

Отримано 11.04.13 □

Харченко Н.В., Лопух І.Я., Коруля І.А., Баранников К.В.
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Kharchenko N.V., Lopukh I.Ya., Korulya I.A., Barannikov K.V.
National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИСМУТА У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Резюме. Представлены современные данные о механизмах влияния коллоидного субцитрата висмута на слизистую гастродуоденальной зоны и месте препаратов висмута в схемах лечения инфекции *Helicobacter pylori* с учетом показателей антибиотикорезистентности.

MODERN POSSIBILITIES OF BISMUTH PREPARATIONS IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Summary. There are presented modern data about the mechanisms of colloidal bismuth subcitrate effects on the gastroduodenal mucosa and place of bismuth preparations in therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* infection based on indicators of antibiotic resistance.