



І. Г. Палій, С. В. Заїка

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Сучасні підходи до ефективної ерадикаційної терапії: місце препаратів вісмуту

Висвітлено проблему розвитку резистентності *Helicobacter pylori* до сучасних антигелікобактерних фармакопрепаратів. Обґрунтовано застосування вісмуту субцитрату в схемах ерадикації *Helicobacter pylori*. Наведено результати міжнародних та власних досліджень ефективності вісмуту субцитрату в схемах ерадикації *Helicobacter pylori*. Висвітлено додаткові ефекти вісмуту субцитрату, зокрема плівкоутворювальний та цитопротекторний, які поліпшують якість лікування кислотозалежних захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки. Наведено сучасні схеми антигелікобактерної фармакотерапії для лікування дітей.

Ключові слова: захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки, *Helicobacter pylori*, ерадикація *Helicobacter pylori*, вісмуту субцитрат («Де-Нол»).

Нині роль виявленої у 1983 р. австралійськими вченими В. J. Marshall і Р. Уоррен грамнегативної спіралеподібної бактерії *Helicobacter pylori* у розвитку багатьох захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є доведеною [11, 18, 20]. Протизапальна та антигелікобактерна терапія є обґрунтованою при будь-якому захворюванні, асоційованому з *H. pylori*. Основним принципом лікування цих захворювань є ерадикаційна терапія, показання до якої визначені Маастрихтським консенсусом у 1996 р. і його переглядами в 2000 р. (Маастрихт II), 2005 р. (Маастрихт III) і 2010 р. (Маастрихт IV) [3, 18, 19, 23].

Фармакотерапія гелікобактеріозу нині є однією з галузей медицини, які розвиваються найбільш динамічно, оскільки цей збудник, як підтверджено в численних дослідженнях, порівняно швидко виробляє стійкість до препаратів, які застосовують у сучасній клінічній практиці з метою ерадикації [4, 14, 39].

До методів підвищення ефективності ерадикаційної терапії згідно з 4-ю Маастрихтською угодою належать [2, 10, 19, 23]:

- використання високих доз інгібіторів протонної помпи (ІПП);

- збільшення тривалості терапії до 10–14 днів (підвищує ефективність лікування на 5%);
- використання пробіотиків і пребіотиків — деякі з них продемонстрували обнадійливі результати при використанні як ад'ювантної терапії (знижують частоту побічних ефектів).

Підвищення дози ІПП збільшує концентрацію препарату в крові, а отже, посилює антисекреторний ефект. При використанні високих доз препаратів цієї групи в схемах ерадикації серйозні побічні ефекти не виникають у зв'язку з коротким курсом прийому препаратів. Однак збільшення дози антисекреторних препаратів не завжди є оптимальним за співвідношенням ціна/якість. Крім того, існують дані про те, що підвищення дози ІПП не призводить до зменшення частоти розвитку ускладнень виразкової хвороби, наприклад, кровотечі [2, 46].

У схемах ерадикаційної терапії дедалі ширше застосовують пробіотики і пребіотики. Найперспективнішим вважається використання *Lactobacilli spp.* та *Bifidobacteria spp.*, які виділяють бактеріоцини, здатні інгібувати ріст *H. pylori* і порушувати адгезію мікроорганізму до епітеліальних клітин шлунка [8, 28].

Збільшення термінів ерадикаційної терапії — найпоширеніший варіант підвищення ефектив-

ності лікування інфекції *H. pylori*, оскільки він схвалений стандартами, а отже, є юридичною підставою для лікаря при виникненні конфлікту з пацієнтом у разі неефективності лікування або виникнення побічних ефектів. Пролонгування курсу антигелікобактерної терапії до 10–14 днів згідно з висновками 3-ї Маастрихтської угоди про оптимальну тривалість лікування пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими захворюваннями, дало змогу підвищити ефективність ерадикації на 9–12 % порівняно з 7-денною схемою лікування [40], але згідно з даними 4-ї Маастрихтської угоди лише на 5 % [10, 16, 19, 23, 28]. Деякі автори не вважають цей шлях досить ефективним і патогенетично обґрунтованим, оскільки при збільшенні терміну прийому антибіотиків зростає як частота побічних ефектів, так і ціна лікування, що знижує прихильність пацієнтів до терапії.

Успіх ерадикаційної терапії у хворих з патологією, асоційованою з *H. pylori*, значною мірою залежить від можливості подолання резистентності мікроорганізму до антибіотиків.

Розрізняють резистентність до антибіотиків *H. pylori* первинну, яка є наслідком попереднього лікування відповідним антибіотиком у певному регіоні інших нозологій, і вторинну, зумовлену мутацією мікроорганізму в процесі терапії.

Причини виникнення набутої резистентності у *H. pylori*:

- збільшення кількості пацієнтів, які приймають неадекватну антигелікобактерну терапію;
- низькі дози антибактеріальних засобів;
- короткі курси лікування;
- неправильна комбінація препаратів у схемі;
- безконтрольне використання антибактеріальних засобів у популяції для лікування інших нозологій [27].

На відміну від інших мікроорганізмів *H. pylori in vitro* чутливий до більшості антимікробних препаратів. Ще в 1988 р. у дослідженнях С. А. М. McNulty і J. С. Dent [43] виявлено його чутливість до 21 антибактеріального засобу.

Незважаючи на активність *in vitro*, при призначенні *in vivo* антибактеріальні препарати не відрізняються настільки ж високою ефективністю. Однією з причин цього є зниження їх активності у кислому середовищі шлунка [43]. Іншою причиною зниження ефективності антибактеріальних препаратів *in vivo* є нездатність деяких з них накопичуватися в слизу, який вкриває шлунковий епітелій.

Вимоги до «ідеальних» препаратів, призначених для антигелікобактерного лікування:

- обмежений спектр дії, стабільність та активність за будь-якого рН у шлунку та дванадця-

типалій кишці (ДПК) (кислому, нейтральному і навіть слаболужному);

- здатність проникати крізь шар слизу без зменшення антимікробних властивостей — або з просвіту шлунка, або з боку власної пластинки;
- комбінація мікробних агентів має бути простою, високоефективною, дешевою, позбавленою серйозних побічних дій і забезпечувати високу частоту ерадикації *H. pylori* [25].

Серед препаратів, які використовують для ерадикації *H. pylori* і які відповідають одночасно двом наведеним вище умовам, на особливу увагу заслуговують препарати вісмуту [34].

Чому препарати вісмуту, зокрема вісмуту субцитрат («Де-Нол»), рекомендують включати в схеми ерадикації першої лінії? Це пояснюється унікальними властивостями «Де-Нолу»:

- цитопротективна дія і здатність утворювати захисну плівку на поверхні дефектів слизової оболонки;
- вплив на щільність і проникність шару шлункового слизу, утворення комплексу вісмут-протеоглікан, який уповільнює дифузію іонів H^+ , але не впливає на дифузію інших іонів;
- здатність впливати на *H. pylori*, перешкоджати його адгезії до шлункового епітелію, пошкоджувати і фрагментувати мембрани бактеріальної клітини, спричиняти її вакуолізацію.

Існує багато робіт зарубіжних та вітчизняних дослідників, у яких підтверджено високу ефективність антигелікобактерних схем з використанням препаратів вісмуту [5, 7, 13, 22, 26, 29]. Схеми антигелікобактерної терапії на основі вісмуту субцитрату зберігають свою ефективність протягом багаторічного використання. За даними російських дослідників, ефективність використання квадротерапії (вісмуту субцитрат, омепразол, тетрациклін, метронідазол) у 1997 р. становила 95,3 %, а у 2002 р. — 93,9 % [9]. За результатами дихальних уреазних тестів з ^{13}C -міченою сечовиною, проведених у клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, частота успішно проведених ерадикацій *H. pylori* при застосуванні схеми з вісмуту субцитратом становила у 2005 р. — 89 %, у 2006 р. — 100 %, у 2007 р. — 93 % [31].

У цілому квадротерапія з включенням препарату вісмуту забезпечує ерадикацію *H. pylori* на рівні близько 98 % незалежно від чутливості штамів *H. pylori* до антибіотиків [33].

Усі Маастрихтські угоди рекомендують використовувати вісмуту субцитрат разом з метронідазолом, тетрацикліном та ППП [41]. Однак це не означає, що вісмуту субцитрат не можна застосо-

увати в схемах ерадикації *H. pylori* на основі кларитроміцину. Адже вісмуту субцитрат дає змогу подолати резистентність *H. pylori* не лише до метронідазолу, а й до кларитроміцину [33].

Використання вісмуту субцитрату в схемах антигелікобактерного лікування разом з ІПП, кларитроміцином та амоксициліном знайшло відображення у матеріалах V засідання наукового товариства гастроентерологів Росії, яке відбулося в лютому 2006 р. і на якому були прийняті стандарти «Диагностика и терапия кислото-зависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*» (третій Московський консенсус) [5, 17]. Особливістю цих домовленостей є те, що практичному лікарю пропонується вибір першої лінії ерадикації *H. pylori* (три- або чотирикомпонентної схеми) залежно від розміру виразки і тяжкості перебігу захворювання. Що більшим є розмір виразки і тяжчим перебіг захворювання, то більш потужною має бути схема ерадикації. При цьому пропонується така чотирикомпонентна схема: ІПП у стандартному дозуванні двічі на добу, вісмуту субцитрат у дозі 240 мг двічі на добу, кларитроміцин у дозі 500 мг двічі на добу, амоксицилін у дозі 1000 мг двічі на добу. Тривалість ерадикаційної схеми залежить від тяжкості перебігу захворювання і становить 7–10 днів [5].

В Україні у 2005 р. було опубліковано результати дослідження, в якому використовували схему у складі ІПП, вісмуту субцитрату, кларитроміцину та амоксициліну. Унікальність цього дослідження полягає в тому, що в групу, яка отримувала таку схему, залучено хворих, яким уже проводили ерадикацію *H. pylori* трикомпонентною схемою з використанням кларитроміцину або чотирикомпонентною схемою із застосуванням тетрацикліну та метронідазолу, але результати лікування виявилися невдалими. Ерадикації *H. pylori* вдалося досягнути у 93,3% пролікованих хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу [21].

Механізм антигелікобактерної дії вісмуту субцитрату пов'язаний з [12, 22, 24]:

1. Руйнацією бактеріальної стінки *H. pylori*.
2. Блокуванням (денатурацією) життєво важливих для існування *H. pylori* ферментів (каталаза, уреаз, ліпаза, фосфоліпаза).
3. Дією, на відміну від антибактеріальних препаратів, на кокоподібні форми *H. pylori*.
4. Здатністю до припинення адгезії *H. pylori* до слизової оболонки шлунка.
5. Здатністю проникати у слиз шлунка, куди антибактеріальні препарати потрапляють погано.

6. Можливістю бути провідником для дії антибактеріальних препаратів у слизовій оболонці шлунка.

Згідно з даними R. Williamson та G. A. Pirkin [47], «Де-Нол» запобігає розвитку первинної та вторинної резистентності до антибіотиків.

Антибактеріальний ефект препаратів вісмуту на відміну від антибіотиків реалізується за рахунок місцевого «антисептикоподібного» ефекту. При контакті препаратів вісмуту з *H. pylori* відбувається пригнічення синтезу АТФ, білків бактеріальної стінки, порушуються бактеріальна адгезія, синтез бактеріальної протеази, фосфоліпази та уреаз, пошкоджується позаклітинний бактеріальний глікокалікс. Дослідження останніх років показали, що одним з механізмів пошкодження *H. pylori* є модифікація метаболізму заліза і нікелю в бактеріальній клітині [38, 45].

Можна припустити, що саме внаслідок відмінностей у реалізації антибактеріальної дії порівняно з антибіотиками, а також впливу на кілька мішеней резистентність *H. pylori* до препаратів вісмуту не розвивається. Ймовірно, через зазначені фармакодинамічні переваги препарати вісмуту є обов'язковим компонентом схем ерадикації (чотирикомпонентної схеми) у регіонах з високим рівнем стійкості та альтернативним режимом у регіонах з низьким рівнем резистентності до макролідів згідно з рекомендаціями Маастрихт IV.

Не менш важливим, ніж успішна ерадикація *H. pylori*, чинником у лікуванні пептичних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової оболонки шлунка та ДПК є утворення якісного рубця. За даними J. M. Si, Q. Cao, J. G. Wu (2005), частота рецидивів виразок шлунка та ДПК протягом першого року після проведеного лікування зворотно пропорційна морфологічній якості їх епітелізації (за результатами ендоскопічної ультрасонографії), при цьому різниця у частоті рецидиву між групами хворих з високою та поганою якістю загоювання у цьому дослідженні становила понад 60% [1].

Якість рубцювання виразок шлунка та ДПК залежить від того, наскільки дно виразки відокремлене від чинників агресії (хлористоводневої кислоти і пепсину). Що довше дно виразки контактуватиме зі шлунковим вмістом, то довше вона рубцюватиметься і більшою є ймовірність рецидиву на місці рубця [1, 5]. З огляду на це використання вісмуту субцитрату разом з ІПП є обґрунтованим, оскільки сприяє підвищенню якості рубцювання ерозивно-виразкових дефектів. ІПП, блокуючи секрецію хлористовод-

невої кислоти, зменшують агресивність шлункового вмісту щодо пептичного ерозивно-виразкового дефекту, а вісмуту субцитрат, зв'язуючись з білками дна виразки, створює своєрідну плівку, яка запобігає контакту дефекту слизової оболонки з вмістом шлунка, а також зменшує на 20–30 % пептичну активність шлункового соку [24, 34, 35]. Крім того, вісмуту субцитрат має цитопротекторні властивості щодо слизової оболонки [35].

Важливе значення у веденні хворих на пептичні ерозивно-виразкові захворювання має їх ведення після завершення прийому антигелікобактерних препаратів, як зазначено у третьому Московському консенсусі. Зокрема, у ньому наголошується на необхідності продовження прийому базисних кислотоблокувальних препаратів і вісмуту субцитрату протягом 3–4 тиж. При цьому вісмуту субцитрат використовують як цитопротектор [5, 17]. Така тактика ведення хворих на ерозивно-виразкові пошкодження шлунка та ДПК особливо виправдана у хворих зі зниженими репаративними властивостями слизової оболонки (у хворих похилого віку, хворих на цукровий діабет, а також у хворих, які приймають нестероїдні протизапальні препарати).

Тривалий час у науковій літературі дискутувалося питання щодо можливості поєданого використання ІПП і препаратів вісмуту. Вважалося, що препарати вісмуту найкраще працюють у кислому середовищі. На сьогодні відомо, що лише вісмуту субцитрат («Де-Нол») можна використовувати разом з ІПП, оскільки він найкраще виявляє свої властивості при внутрішньошлунковому рН 4–5, тоді як інші хімічні сполуки вісмуту (вісмуту нітрат, вісмуту субсаліцилат, вісмуту галат) — лише в кислому середовищі шлунка. Крім того, вісмуту субцитрат, на відміну від інших хімічних форм вісмуту, має найкращий бактерицидний ефект щодо *H. pylori* [24].

Вісмуту субцитрат є безпечним фармакопрепаратом, який використовують для лікування пептичних ерозивно-виразкових захворювань шлунка та ДПК. В організм хворих потрапляє менше 1 % препарату, що дає змогу застосовувати його впродовж тривалого періоду, при цьому концентрація вісмуту в сироватці крові зберігається на рівні 5–8 мкг/л, тоді як у шлунковому соку — 100 мкг/л [24, 32]. Однак, оскільки вісмут повільно виводиться з організму, його не реко-

мендують призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. У шлунку препарат може зв'язуватися з їжею та антацидними препаратами, його терапевтична дія в цьому випадку стає неможливою. Тому препарат рекомендують приймати за 30 хв до їди і на ніч, не раніше ніж через 2 год після останнього прийому їжі, і не поєднувати з прийомом антацидів.

Безпечність препарату підтверджує дозвіл на його використання у дитячій практиці [22]. Це має важливе значення в умовах відсутності консенсусу щодо використання ІПП у педіатричній практиці [15, 30].

Існує низка робіт, в яких використовували ІПП у лікуванні дітей різних вікових груп [36, 37, 44], однак в інструкціях до більшості препаратів цієї групи, зокрема омепразолу, езомепразолу тощо, використання ІПП дозволяється у дітей віком понад 12 років [9, 30]. Крім того, в педіатричній практиці дозу фармакопрепаратів розраховують на кілограм маси тіла з урахуванням віку пацієнта, що ускладнює дозування ІПП, оскільки зазвичай їх випускають у вигляді мікросфер або таблеток, покритих оболонкою, які забороняється ділити чи подрібнювати через втрату препаратами фармакологічної активності [6].

В Україні для проведення антигелікобактерної фармакотерапії у дітей рекомендують використовувати такі ерадикаційні схеми потрійної терапії:

1. Вісмуту субцитрат («Де-Нол») по 120–240 мг 3 рази на добу.

2. Кларитроміцин у дозі 7,5 мг/кг на добу. Добову дозу ділять на 2 прийоми.

3. Амоксицилін по 250–500 мг 2 рази на добу.

Або:

1. Вісмуту субцитрат («Де-Нол») по 120–240 мг 3 рази на добу.

2. Метронідазол по 250–500 мг 2 рази на добу.

3. Амоксицилін по 250–500 мг 2 рази на добу.

Як антисекреторні препарати рекомендується використовувати блокатори H_2 -рецепторів гістаміну [30].

Своєчасна та адекватна ерадикаційна терапія відповідно до новітніх рекомендацій є запорукою успіху у відновленні здоров'я багатьох людей, ефективним методом профілактики раку шлунка. Для забезпечення її максимальної ефективності застосовують індивідуальний підхід.

Список літератури

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 5. — С. 1—6.
2. Богун Л.В. Инфекция *Helicobacter pylori*: вопросы резистентности и современные подходы к эрадикационной терапии // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 355 (Антимикробная терапия). — С. 20—25.
3. Бугаева И.О., Гречушников В.Б. и др. *Helicobacter pylori*: современная диагностика и терапия. — Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2008. — 105 с.
4. Василевский И.В. Новые подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* с использованием Нифуроксазида // Медицинские новости. — 2009. — № 8. — С. 10—16.
5. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь у больных пожилого возраста: диагностика и лечение // Справочник поликлинического врача. — 2006. — Т. 4, № 9. — С. 38—44.
6. Гяделова Н.П. Де-нол в терапии эрозивно язвенных поражений гастродуоденальной зоны, ассоциированных с *Helicobacter pylori* у детей // Современная педиатрия. — 2003. — № 1. — С. 85—88.
7. Григорьев П.Я., Яковенко А.В., Яковенко Э.П. и др. Пути оптимизации лечения *Helicobacter pylori*-инфекции. Сравнительная эффективность тройной и квадротерапии, используемых в качестве схем первой линии // Сучасна гастроентерол. — 2004. — № 4 (18). — С. 66—74.
8. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / Под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. — СПб: СпецЛит, 2007. — 238 с.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата «Нексиум», рег. 013775/01-2006.
10. Исаков В.А. Маастрихтское соглашение IV [Электронный ресурс] / URL: <http://mdtube.ru/videos/682> (дата обращения 17.11.2011).
11. Исаков В.А., Доморадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 411 с.
12. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными заболеваниями: монография. — К.: ООО «Тиса ЛТД», 2008. — 425 с. (Библиотека практического врача).
13. Кляритская И.Л. Эффективность тройной терапии на основе коллоидного субцитрата висмута у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, инфицированных *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерол. — 2003. — № 2 (12). — С. 68—70.
14. Комментарий к временным протоколам (стандартам) обследования и лечения больных с патологией органов пищеварения в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях: Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 24 от 15 февраля 2002 г. — Минск, 2002.
15. Корниенко Е.А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* у детей: Методическое пособие для врачей. — СПб, 2009. — 56 с.
16. Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И. и др. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике // Справочник поликлинического врача. — 2010. — № 12. — С. 54—56.
17. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. и др. Стандарты «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциируемых с *Helicobacter pylori*» (Третье Московское соглашение, 4 февр. 2005 г.) // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2005. — № 3. — С. 1—4.
18. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 2. — С. 3—7.
19. Маастрихт-4: по материалам XXIV Международного семинара по изучению *Helicobacter* и родственных бактерий в развитии хронического воспаления пищеварительного тракта и рака желудка: (симпозиум «Маастрихт-4»: Программа) [Электронный ресурс] / URL: <http://www.helicobacter.org/2011> (дата обращения 13.09.2011).
20. Национальное руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: Гэотар-Медиа, 2008. — 704 с.
21. Палій І.Г., Заїка С.В. Деякі аспекти лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Укр. тер. журн. — 2005. — № 4. — С. 71—75.
22. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Кожевников А.Н., Пучков К.С. Опыт применения препарата висмута в схеме первой линии эрадикации *Helicobacter pylori* // Здоров'я України XXI сторіччя. — 2009. — № 6 (211). — С. 58—59.
23. Рекомендации Маастрихт-4 [Электронный ресурс] / URL: <http://www.amamed.ru/news/news.php?action2=read&tid=212&selectArchive=true> (дата звертання 17.10.2011).
24. Рысс Е.С., Звартау Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни. — СПб; М.: Невский диалект — Изд-во «Бином», 1998. — 253 с.
25. Самсонов А.А. Антибиотики схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Чем мы ограничены в выборе препаратов? // ГЖГТК. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 63—68.
26. Тищенко В.В. Порівняльна ефективність антихелікобактерної терапії хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки з обсіменінням високого ступеня слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерол. — 2002. — № 3 (9). — С. 44—47.
27. Ткаченко Е., Успенский Ю., Барышникова Н. Оптимизация лечения заболеланий, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Врач. — 2012. — № 1. — С. 36—38.
28. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. — СПб: ИнформМед, 2011. — 572 с.
29. Фадеев Г.Д., Просоленько К.О. Шляхи подолання резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків. Порівняння класичної потрійної та послідовної терапії з використанням «Де-нолу» при пептичних виразках // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 5 (49). — С. 98—103.
30. Фармацевтичний довідник дитячого гастроентеролога / За ред. М.Ф. Денисової, О.Г. Шадріна. — К: ТОВ «Доктор-Медиа», 2008. — 516 с. — (Бібліотека «Здоров'я України»).
31. Чернобровий В.М., Кириченко О.В., Заїка С.В. Пептичні Н.р.-асоційовані ерозивно-виразкові захворювання дванадцятипалої кишки: аналіз причин нефективності фармакотерапії // Клін. та експерим. патологія. — 2008. — № 2 (7). — С. 121—125.
32. Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Салмова В.С. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов висмута у детей // Рос. журн. гастроэнтерол. и гепат. — 2003. — № 3. — С. 56—59.
33. Щербинина М.Б., Ткач С.М., Бабак О.Я. Висмутосодержащие препараты в гастроэнтерологии // Здоров'я України XXI сторіччя. — 2009. — № 13—14. — С. 64—65.
34. Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеланий желудка. Оптимальный подход к выбору препарата // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 2. — С. 1—4.
35. Яковенко Э.П., Левчук А.Л., Яковенко А.В. и др. Стрессовые язвы: профилактика и лечение // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 39—43.
36. Blaser M.J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach // J. Clin. Invest. Am Society for Clinical Investigation. — 1997. — Vol. 300, № 4. — P. 759—762.
37. De Giacomo C., Bawa P., Franceschi M. et al. Omeprazole for severe reflux esophagitis in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1997. — Vol. 24, N 5. — P. 528—532.
38. Ge R., Chen Z., Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update // Metallomics. — 2012. — Vol. 4. — P. 239—243.
39. Graham D.Y., Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 5. — P. 321—331.
40. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection [Электронный ресурс] // European *Helicobacter* Study Group. — 2005. — URL: http://www.helicobacter.org/download/summary_guidelines_hp_infection%20_business_briefing.pdf (дата обращения 06.11.2011).
41. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection — Summary of

- the Maastricht-3 2005 Consensus Report // Сучасна гастроентерол. — 2005. — № 5 (25). — С. 84–91.
42. McNulty C.A.M. Bacteriological and pharmacological basis for the treatment of *Campylobacter pylori* infection // *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease / B.J. Rathbone, R.V. Heatley, eds. — Oxford: Blackwell Scientific, 1989. — P. 209–216.
 43. McNulty C.A.M., Dent J.C. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to twenty-one antimicrobial agents // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1988. — Vol. 7. — P. 566–569.
 44. Sach G., Shin J.M., Besanson M. et al. The continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1995. — N 9. — P. 363–378.
 45. Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E., Lilly N.A. Bismuth-mediated disruption of the glycolyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43. — P. 659–666.
 46. Wang C., Ma M., Chou H. et al. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA. — Internal Medicine.* — 2010. — Vol. 170 (9). — P. 751–758.
 47. Williamson R., Pipkin G.A. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*? // *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure 1998* / Ed. by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — London: Kluwer Acad. Publ., 1998. — P. 416–425.

И. Г. Палий, С. В. Заика

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Современные подходы к эффективной эрадикационной терапии: место препаратов висмута

Освещена проблема развития резистентности *Helicobacter pylori* к современным антихеликобактерным фармакопрепаратам. Обосновано применение висмута субцитрата в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*. Приведены результаты международных и собственных исследований эффективности висмута субцитрата в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*. Освещены дополнительные эффекты висмута субцитрата, в частности пленкообразующий и цитопротекторный, которые улучшают качество лечения кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Приведены современные схемы антихеликобактерной фармакотерапии для лечения детей.

Ключевые слова: заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, эрадикация *Helicobacter pylori*, висмута субцитрат («Де-Нол»).

I. G. Paliy, S. V. Zaika

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya

Current approaches to the effective eradication therapy: the place bismuth preparations

The issue of the development of *Helicobacter pylori* resistance to modern antihelicobacter drugs has been examined. The use of bismuth subcitrate in the *Helicobacter pylori* eradication schemes has been substantiated. The results of the international and own investigations of the efficacy of bismuth subcitrate in the *Helicobacter pylori* eradication schemes have been presented. Attention has been paid to the additional effects of bismuth subcitrate, and in particular its filmogenous and cytoprotective properties that improve the quality of treatment of the acid-dependent gastroduodenal diseases. The modern schemes of eradication pharmacotherapy for the treatment of children have been presented.

Key words: gastroduodenal diseases, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter pylori* eradication, bismuth subcitrate (*De-Nol*).

Контактна інформація

Палий Грина Гордіївна, д. мед. н., проф.
21027, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
Тел. (432) 67-16-53. E-mail: dpaliy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 4 лютого 2014 р.