

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, Е.Г. Куринная, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Антихеликобактерная терапия: акцент на препараты висмута

Helicobacter pylori является одной из наиболее распространенных инфекций человека и основным этиологическим фактором патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, вызывая воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которое может привести к ее атрофии и осложнениям, таким как железистая и витамин В₁₂-дефицитная анемия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, рак желудка и MALT-лимфома. Наиболее распространены заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, в развивающихся странах, где инфицировано до 70-95% взрослого населения. Особую роль *H. pylori* играет в канцерогенезе, являясь канцерогеном 1-го класса. Несмотря на снижение заболеваемости раком желудка в развивающихся странах за последние десятилетия, эта патология остается одной из наиболее распространенных в мире. Рак желудка занимает второе место среди причин смертности от рака. Летальность вследствие рака желудка составляет 803 тыс. случаев в год, в основном в развивающихся странах. По прогнозам ВОЗ, доля смертельных случаев, вызванных раком желудка, в последующие десятилетия сильно возрастет, и к 2030 г. он станет одной из 10 наиболее распространенных причин смерти в мире.

Согласно общепринятому правилу для лечения инфекции *H. pylori* следует использовать терапевтический режим, обеспечивающий эрадикацию у более чем 95% больных, инфицированных чувствительными штаммами, и достигать высокого показателя эффективности эрадикации (более 85%) у пациентов, инфицированных штаммами с резистентностью к антимикробным препаратам. В ряде масштабных клинических испытаний и метаанализов было показано, что терапевтическая эффективность стандартной тройной терапии, рекомендуемой Маастрихтским консенсусом III, снизилась до недопустимых значений (менее 80%), а в ряде стран — до 25-60%. Подобное снижение эффективности можно рассматривать как результат возрастающей распространенности штаммов *H. pylori*, резистентных к различным антибактериальным препаратам.

Механизм развития резистентности *H. pylori* к кларитромицину обусловлен мутациями участка 23S рРНК в субъединице 50S бактериальной рибосомы. Такие мутации приводят к снижению связывания кларитромицина с рибосомами *H. pylori*, тем самым снижая или препятствуя ингибированию экспрессии белка. Основными точечными мутациями являются: 2142 А > G или 2143А > G, 2142А > С, редко 2144А > Т, 2717Т > С и 2694С > А. У большинства изолятов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, наблюдается одна из этих мутаций, что позволяет клиницистам при обнаружении таких мутаций в клинических образцах делать вывод о резистентности к кларитромицину.

Резистентность к фторхинолонам (РФХ) в основном связана с мутациями на участке гена *GyrA*, кодирующего ДНК-гиразу. Такие мутации препятствуют ингибированию фторхинолонами репликации ДНК. Основные точечные мутации наблюдали в позициях 87 и 91, находящихся на участке, отвечающем за РФХ. Однако у некоторых изолятов *H. pylori*, резистентных к фторхинолонам, мутации на участке РФХ отсутствуют. Соответственно отсутствие подобных мутаций не исключает полностью РФХ.

Несмотря на то что резистентность к метронидазолу ассоциируется с мутацией генов, кодирующих кислородчувствительную нитроредуктазу (RdxA) и/или NAD(P)H флавин-оксидоредуктазу (FrxA), такие мутации не объясняют полностью резистентность к метронидазолу, поэтому использование неинвазивных методов определения резистентности к метронидазолу пока что не оправдано.

Одним из механизмов резистентности *H. pylori* к амоксициллину является мутация генов, кодирующих пенициллинсвязывающие белки. Однако резистентность к амоксициллину не является основной проблемой, связанной с неудачей лечения, так как уровень резистентности к нему в большинстве стран очень низок.

Таким образом, разработка оптимальных эффективных схем лечения, направленных на преодоление антибиотикорезистентности *H. pylori*, является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии.

Терапия первой линии для эрадикации Helicobacter pylori и препараты висмута

Первоначально разработкой схем антихеликобактерной терапии занимались специалисты по болезням органов пищеварения, а не эксперты по диагностике и лечению инфекционных заболеваний. Схемы монотерапии оказались неэффективными. По мере накопления опыта лечения стало очевидно, что наилучшие результаты достигаются при использовании комбинации нескольких антибактериальных средств с антисекреторными препаратами. Первая успешная схема эрадикации с эффективностью не менее 90% состояла из висмута, тетрациклина и метронидазола, применяемых в течение 14 дней. Усиленной версией этого лечения стала висмутосодержащая квадротерапия, в которую был добавлен ингибитор протонной помпы (ИПП), а доза метронидазола увеличена до 1400-1600 мг. Именно эта схема позволила в значительной степени преодолеть резистентность к метронидазолу, однако она не приобрела широкой популярности в силу того, что требовала приема большого количества таблеток 3-4 раза в сутки, ввиду недоступности препаратов висмута в ряде регионов и, главным образом, из-за отсутствия маркетинговой поддержки в ее продвижении и информированности медицинского сообщества. Тройная терапия (комбинация ИПП, кларитромицина и тетрациклина) предлагала более удобный режим дозирования (2 раза в сутки), меньшее количество таблеток и получила значительную маркетинговую поддержку фармацевтических компаний.

В настоящее время согласно Маастрихтскому консенсусу III в качестве терапии первой линии для лечения инфекции *H. pylori* эксперты рекомендуют использовать стандартную тройную схему, которая включает ИПП, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол; длительность данной терапии составляет от 7 до 14 дней. В 2004 г. исследователь Megraud проанализировал результаты 20 исследований, включавших 1975 пациентов, которым проводили стандартную антихеликобактерную терапию. Среди носителей штаммов, чувствительных к кларитромицину, эффективная эрадикация была достигнута в 87,8% случаев, а у носителей резистентных к кларитромицину штаммов — в 18,3%. При проведении теста Мантеля-Хэнзеля установлено, что отношение шансов было высокостоверным и составляло 24,5 (95% доверительный интервал (ДИ) 17,2-35,0; $p < 0,001$). Наличие резистентности к кларитромицину негативно влияет на эффективность стандартной антихеликобактерной терапии. Системные обзоры приводят данные о распространенности кларитромицинрезистентных штаммов в мире — от 1% в Нидерландах до 49% в Испании. В областях, в которых резистентность к кларитромицину составляет менее 10% (Нидерланды, Швеция, Ирландия, Германия, Малайзия, юг Тайваня), для достижения уровня эрадикации более 90% все еще возможно использование стандартной тройной терапии. Однако данную схему не следует применять в областях, где резистентность к кларитромицину составляет более 20% (Испания, Турция, центральная Италия, Аляска, Китай, Япония, Камерун), так

как в данном случае успешная эрадикация может быть достигнута у менее чем 85% больных, а в подгруппе всех больных, начавших лечение, — у менее чем 80%.

Учитывая вышеизложенное, для преодоления резистентности *H. pylori* были разработаны и исследованы новые схемы терапии первой линии, в частности 10-дневная последовательная терапия (ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки и амоксициллин по 1 г 2 раза в сутки в течение 4 дней; далее 5-дневная терапия ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицином по 500 мг 2 раза в сутки и метронидазолом по 500 мг 2 раза в сутки).

В 2007 г. в Италии проведено рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности последовательной терапии по сравнению со стандартной тройной терапией. В данном исследовании также изучали чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к кларитромицину бактериологическим методом. Результаты показали, что эффективная эрадикация у больных, инфицированных штаммами *H. pylori*, резистентными к кларитромицину, была достигнута в 89% случаев в группе, получавшей последовательную терапию, и в 29% — в группе стандартной тройной терапии. Такие результаты можно объяснить региональной особенностью чувствительности *H. pylori*, так как на момент проведения исследования резистентность к кларитромицину составляла 17%, а впоследствии данный показатель возрос до 37,6%. В работе, проведенной в Корее, эффективность последовательной терапии и стандартной тройной терапии составляла 86 и 77% соответственно, что обусловлено резистентностью к кларитромицину, составляющей 12,4%. Эти факты указывают на ее возможную роль в снижении эффективности стандартной тройной терапии.

С целью преодоления резистентности микроорганизмов к кларитромицину в 1998 г. учеными Германии и Японии была разработана альтернативная четырехкомпонентная схема лечения, названная одновременной (concomitant), так как все препараты назначают одновременно на весь срок лечения. Позднее была исследована эффективность данной схемы в качестве терапии первой линии. Одновременная терапия включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1 г 2 раза в сутки) и метронидазол (500 мг 2 раза в сутки). В дальнейшем была подтверждена эффективность использования указанной схемы при наличии резистентности к кларитромицину. Она менее сложная по сравнению с последовательной терапией, так как не требует смены препаратов в середине лечения, что положительно влияет на приверженность пациента к лечению.

Квадротерапия, содержащая препарат висмута, представляет собой альтернативную схему лечения инфекции *H. pylori* согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса III. В двух исследованиях, в каждое из которых было включено более 100 пациентов, лечение с использованием данной комбинации в течение 10 дней способствовало эффективной эрадикации в более чем 90% случаев. При сравнении 10-дневной висмутосодержащей четырехкомпонентной терапии (омепразол, препарат

висмута, метронидазол и тетрациклин) с 7-дневной тройной терапией (омепразол, кларитромицин и амоксициллин) установлена более высокая степень эрадикации при использовании висмутосодержащей схемы (93 по сравнению с 70%). В настоящее время согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса III длительность висмутосодержащей квадротерапии должна составлять от 10 до 14 дней.

В 2011 г. были опубликованы результаты исследования, целью которого было сравнение эффективности 10-дневной и 14-дневной квадротерапии с использованием препаратов висмута. В исследование были включены 417 пациентов с синдромом диспепсии, обусловленным инфицированностью *H. pylori*. Пациентам антихеликобактерная терапия ранее не проводилась. Лечение включало пантопразол в дозе 20 мг, тетрациклин 500 мг, метронидазол 500 мг и висмута субцитрат 240 мг 2 раза в сутки в течение 10 или 14 дней. Эффективность эрадикации оценивали по данным уреазного дыхательного теста и/или результатам гистологического исследования через 4-6 нед после терапии. В ходе исследования оценивали эффективность лечения и количество побочных эффектов. Установлено, что данные схемы терапии были практически идентичными в отношении эффективности — 96% (95% ДИ 92-98) по сравнению с 95% (95% ДИ 91-98). Комплаенс пациентов был достаточным в обеих группах. Наблюдаемые нежелательные явления были легкой или умеренной степени тяжести. Однако стоимость 10-дневного режима по сравнению с 14-дневным составляла на 17,65 евро меньше. Таким образом, висмутосодержащая квадротерапия осталась высокоэффективной (эрадикация более 95%), несмотря на сокращение длительности лечения с 14 до 10 дней.

Согласно мнению экспертов, озвученному на XIX объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе, в качестве эмпирического лечения первой линии рекомендована висмутосодержащая четырехкомпонентная схема. При отсутствии возможности для ее проведения рекомендованы последовательная терапия или четырехкомпонентная схема без препарата висмута. По мнению ряда специалистов, в данных схемах антихеликобактерной терапии оптимальным лекарственным препаратом является трикалация висмута дицитрат (препарат Де-Нол компании Astellas).

Терапия второй линии для эрадикации Helicobacter pylori и препараты висмута

В рекомендациях Маастрихтского консенсуса III в качестве терапии второй линии рекомендована висмутосодержащая четырехкомпонентная терапия, которая включает ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, препарат коллоидного висмута субцитрата в дозе 120 мг 4 раза в сутки, тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки и метронидазол 500 мг 3 раза в сутки.

В 2010 г. В.Н. Lee и соавт. проведено изучение эффективности двухнедельной четырехкомпонентной терапии с использованием препарата висмута в качестве терапии второй линии после неэффективной тройной терапии с амоксициллином и кларитромицином по сравнению с квадротерапией, проводимой в течение недели. В исследование включили 227 пациентов, у которых стандартная тройная терапия была неэффективной. В ходе исследования оценивали степень эрадикации, приверженность пациентов к лечению и наличие нежелательных явлений. Результаты показали, что эффективная эрадикация была достигнута у 72 из 112 (64,3%; 95% ДИ 0,504-0,830) пациентов в группе, в которой лечение проводилось в течение одной недели,

Продолжение на стр. 52.

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, Е.Г. Куринная,
ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Антихеликобактерная терапия: акцент на препараты висмута

Продолжение. Начало на стр. 51.

и у 95 из 115 (82,6%; 95% ДИ 1,165–2,449) больных в группе двухнедельной терапии ($p < 0,05$). Количество побочных эффектов возрастало вместе с длительностью терапии (20,0 и 42,5% соответственно; $p < 0,001$). Однако существенных различий в приверженности к терапии и количестве серьезных нежелательных явлений между группами не выявлено (6,3 и 12,5% соответственно; $p = 0,133$). Установлено, что двухнедельная квадротерапия была более эффективна, чем такая же терапия, проводимая в течение 7 дней (83 по сравнению с 64%).

В 2011 г. были опубликованы результаты еще одного исследования, проведенного J.W. Chung и соавт. Целью данной работы было изучение эффективности квадротерапии, проводимой в течение 7 дней, по сравнению с двухнедельной терапией. В исследовании участвовали 199 пациентов, у которых терапия первой линии была неэффективной. Лечение включало пантопразол в дозе 40 мг 2 раза в сутки, метронидазол 500 мг 2 раза в сутки, тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки и висмута субцитрат 300 мг/сут в течение 7 и 14 дней. Оценку эффективности проводили с использованием уреазного дыхательного теста. Результаты исследования показали достоверное снижение эффективности терапии до 81,6% (95% ДИ 73,9–89,3%, 80/98) в группе 7-дневной терапии по сравнению с 85,1% (95% ДИ 78,2–92,0%, 86/101) в группе 14-дневной терапии. Таким образом, длительность четырехкомпонентной терапии с включением препаратов висмута должна составлять 14 дней.

В проекте рекомендаций Маастрихта IV в качестве терапии второй линии обсуждается тройная схема, которая включает левофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1 г 2 раза в сутки и ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки. В 2006 г. результаты метаанализа, проведенного R.J. Saad и соавт., показали, что 10-дневный режим тройной терапии на основе левофлоксацина более эффективен, чем 7-дневный курс квадротерапии, содержащей препарат висмута. Другой метаанализ, проведенный J.P. Gisbert и соавт., продемонстрировал сходную значимость более высоких значений эффективной эрадикации *H. pylori* при применении тройной схемы на основе левофлоксацина по сравнению с четырехкомпонентной терапией (81 по сравнению с 70%). Кроме того, при использовании тройных схем с левофлоксацином наблюдали меньшее количество побочных эффектов, чем при квадротерапии (19 по сравнению с 44%). Однако тройные схемы с левофлоксацином демонстрируют более низкую эффективность в странах Азии. Два рандомизированных контролируемых исследования, которые были проведены на Тайване и в Гонконге, показали, что тройная терапия с левофлоксацином была сопоставима по эффективности с квадротерапией с включением препаратов висмута в качестве терапии второй линии. Недавно проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность тройной терапии с включением левофлоксацина (250 мг 2 раза в сутки), лансопразола (30 мг 2 раза в сутки) и амоксициллина (1 г 2 раза в сутки) у пациентов, у которых была неэффективной последовательная терапия.

Терапия третьей линии для эрадикации *Helicobacter pylori* и препараты висмута

Согласно Маастрихтскому консенсусу III после двух неудачных попыток эрадикации терапии следует подбирать с учетом чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, что также отражено в резюме основных положений Маастрихтского консенсуса IV.

Для определения чувствительности выделенного штамма используют различные методики. Так, для обнаружения мутаций

на участке 23S рРНК применяют амплификацию ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием геноспецифических праймеров с последующим обнаружением мутаций на стадии прямого секвенирования ДНК. В клинической практике применяют молекулярные методы неинвазивного определения резистентности *H. pylori* к кларитромицину в фекальных образцах. Альтернативный подход к амплификации и секвенированию ДНК для молекулярного обнаружения мутаций заключается в использовании метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Результаты обнаружения *H. pylori*, резистентной к кларитромицину, методом FISH хорошо коррелируют с результатами, полученными при посевах и исследовании чувствительности. Одним из потенциальных преимуществ метода FISH является то, что образцы тканей, направляемых для гистологического исследования в патоморфологические лаборатории, можно использовать для FISH-анализа.

Висмутосодержащие четырехкомпонентные схемы представляют собой одни из наиболее изучаемых эмпирических схем третьей линии, и они являются альтернативной квадротерапией на основе кларитромицина. Во время первоначальной оценки висмутосодержащей квадротерапии было показано, что в случае резистентности к метронидазолу большое значение имеют как доза, так и длительность приема висмута, особенно в регионах с распространенной резистентностью к метронидазолу. Однако во многих исследованиях использовали субоптимальные дозы и длительность терапии, поэтому результаты оказались не впечатляющими. В настоящее время получила одобрение в США и ждет одобрения в Европе схема терапии, включающая прием 4 раза в сутки трех капсул: висмута субцитрата (240 мг), метронидазола (375 мг) и тетрациклина (375 мг) плюс омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки. Использование такой комбинации в течение 10 дней, как показано в исследовании на 100 пациентах, обеспечивает частоту эрадикации в более чем 90% случаев. В США успешность данной схемы лечения инфекции штаммами *H. pylori*, резистентными к метронидазолу, составила 90%, а в Европе – 90,5%. Неинвазивные методы определения чувствительности к антибактериальным веществам в настоящее время применяют только для определения резистентности к кларитромицину и, возможно, к фторхинолонам. Эффективность неинвазивных молекулярных методов определения чувствительности зависит от получения количества ДНК *H. pylori*, достаточного для обнаружения мутаций. Наиболее надежными методами получения ДНК являются биопсия слизистой оболочки желудка с помощью эндоскопии, щеточная биопсия желудка, пероральная щеточная биопсия или забор желудочного сока. Степень инвазивности этих методов различна. Экстракция ДНК и молекулярное определение чувствительности также можно проводить путем посева образцов или проведения быстрого уреазного теста биопсийного материала. Для неинвазивного получения ДНК *H. pylori* также можно использовать фекальные пробы.

Таким образом, эффективность и безопасность терапевтических схем с использованием препаратов висмута подтверждены в различных исследованиях.

В 2007 г. в Российской Федерации профессор Ю.Б. Белоусов с коллегами проанализировали фармакоэкономические аспекты использования трикалия дицитрата висмута в схемах антихеликобактерной терапии. В данном исследовании были рассмотрены экономические параметры клинических результатов, полученных в 2004 г. П.Я. Григорьевым и соавт. Пациенты были рандомизированы в две группы. В 1-й группе пациенты получали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 1000 мг

2 раза в сутки в течение 7 дней, во 2-й – омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, Де-Нол по 120 мг 4 раза в сутки, метронидазол по 250 мг 4 раза в сутки и тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней. Часть больных в группах получали лечение в 1997 г., а часть – в 2002 г. Установлено, что данные схемы обладают сопоставимой эффективностью. Частота эрадикации в сравниваемых группах в 1997 г. отличалась незначительно и составила в 1-й группе 81,3%, а во 2-й – 89,1%. Анализ лечения в 2002 г. показал критическое снижение эрадикационной активности тройной схемы терапии – количество *H. pylori*-отрицательных результатов составило 62,3%, тогда как при использовании квадротерапии эффективность за 5 лет не изменилась и составила 88,5% ($p < 0,001$). С использованием этих данных была оценена фармакоэкономическая эффективность подобного лечения. Установлено, что соотношение стоимости и эффективности в 1-й группе в 1997 г. составило 15,6 руб., а в 2002 г. – уже 10,9 руб., то есть разница составила 4,7 руб. Во 2-й группе показатель соотношения стоимости и эффективности с годами не изменился и составлял в 2002 г., как и в 1997 г., 2,9 руб.

Таким образом, данные, полученные в исследовании Ю.Б. Белоусова, подчеркивают клинико-экономические преимущества квадротерапии с применением препарата Де-Нол по сравнению с трехкомпонентной терапией и роль трикалия дицитрата висмута в преодолении возрастающей антибиотикорезистентности *H. pylori*.

Собственный опыт использования препарата Де-Нол

В клинике Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины было проведено исследование, посвященное изучению эффективности 10-дневной последовательной антихеликобактерной терапии (кларитромицин, амоксициллин, рабепразол) в лечении пептических язв двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*, и сравнительной оценке со стандартной тройной терапией, проводимой в течение 10 дней (кларитромицин, амоксициллин, рабепразол). В исследование были включены 63 пациента, у которых была диагностирована пептическая язва малых или средних размеров луковицы двенадцатиперстной кишки по данным видеоэзофагогастродуоденоскопии, ассоциированная с *H. pylori*. Инфицированность *H. pylori* диагностировали путем выявления антигена *H. pylori* в кале и подтверждали результатами гистологического исследования биоптатов, полученных при верхней эндоскопии. Контроль эрадикации проводили через 5 нед после приема антибактериальных препаратов. Пациенты были рандомизированы в две группы: больные первой группы ($n=32$) принимали стандартную тройную терапию в течение 10 дней, пациенты второй группы на первом этапе получали стандартную последовательную терапию и Де-Нол в дозе 240 мг 2 раза в сутки. Критерии эффективности лечения включали клиническую ремиссию и эрадикацию *H. pylori*. Оценку диспептического синдрома проводили по шкале Likert: незначительная – 1 балл, умеренная – 2 балла, выраженная – 3 балла. Кроме того, оценивали количество нежелательных явлений.

В результате лечения у всех больных отмечена положительная динамика. Выраженность абдоминально-болевого синдрома уменьшалась в среднем на 4–5 баллов в сутки. К концу лечения боль в пилородуоденальной зоне сохранилась лишь у трех больных. Диспептические явления также уменьшились: изжога, отрыжка и тошнота практически не наблюдались, рвоты не было ни у одного пациента. Астенический синдром сохранялся у 22,5% больных первой группы и у 19,4% – второй. При контрольном исследовании антигенов *H. pylori* в кале в первой группе эффективная эрадикация установлена в 72% случаев. В группе последовательной терапии с включением препарата Де-Нол частота эффективной эрадикации была достоверно выше – 96,8% ($p < 0,01$). Всем пациентам с неэффективной эрадикацией назначали антихеликобактерную терапию второй линии согласно современным стандартам:

тетрациклин, метронидазол, препарат Де-Нол и рабепразол. При анализе нежелательных явлений установлено, что в первой группе побочные явления встречались чаще, и их выраженность была больше. Однако эти жалобы были эффективно купированы назначением гепатопротекторов, про- и пребиотиков, антигистаминных препаратов и прокинетики.

Роль солей висмута в качестве лекарственных и косметологических средств известна уже в течение длительного времени. Широкое использование препаратов висмута привело к увеличению количества случаев висмутотоксикации, поставив под сомнение безопасность таких лекарственных средств. Однако дальнейшие исследования позволили «реабилитировать» препараты висмута. На основании анализа 945 клинических случаев доказано, что побочные эффекты возникают лишь при применении очень высоких доз препаратов (до 20 г/сут) на протяжении длительного (2–20 лет и более) периода.

В настоящее время на фармацевтическом рынке препараты висмута представлены различными его солями – субнитрат, субсаллилат, субгаллат, субцитрат и др. Гастроэнтерологи чаще всего назначают коллоидный субцитрат висмута (препарат Де-Нол). Механизм действия препаратов висмута достаточно изучен. Известно, что соли висмута оказывают бактерицидное действие на бактериальную стенку, ингибируют различные ферменты бактерий (уреазу, каталазу, липазу, фосфолипазу), препятствуя адгезии к эпителиальным клеткам желудка. Следует учитывать, что Де-Нол в виде монотерапии способствует эффективной эрадикации лишь в 27–33% случаев. Преимущество данного препарата заключается в том, что у *H. pylori* не формируется резистентности к нему. Ионы висмута активны также в отношении кокковых форм этого микроорганизма благодаря преципитации на внешней мембране бактерии и могут влиять на активность ряда ферментов периплазматического пространства. Исследование уровня минимальной ингибирующей концентрации солей висмута в отношении 46 штаммов *H. pylori* показало, что наибольшую активность в небольших дозах (МГС50 8 мг/л) проявил трикалия дицитрат висмута. Именно коллоидная форма препарата Де-Нол обуславливает возможность эффективной пентрации в слизистую оболочку желудка, благодаря чему препарат легко проникает вглубь слизистой оболочки и угнетает бактерии, которые недоступны другим антибактериальным препаратам. Де-Нол также связывает, а потом доставляет эпителиальный фактор роста в высоких концентрациях ко дну язвы, способствуя формированию кровеносных сосудов, субстрата матрикса, то есть обеспечивает главные условия для полноценной эпителизации. Кроме того, препараты висмута позволяют преодолевать резистентность *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину в случае проведения квадротерапии.

Учитывая высокую эффективность согласно данным литературы и результаты проведенного исследования, можно сделать вывод, что квадротерапия с включением препаратов висмута используется недостаточно. Она является хорошей альтернативой стандартной тройной терапии. В США, где препараты-генерики висмута, метронидазол, тетрациклин и ИПП широко доступны, цена 14-дневного курса висмутосодержащей квадротерапии составляет менее 50 долларов США, благодаря чему она является экономически выгодной. Первая линия терапии – это всегда выбор между кларитромицинсодержащей, безвисмутотой и висмутосодержащей квадротерапией. Однако, учитывая возрастающую антибиотикорезистентность хеликобактерной инфекции, клиническую эффективность и безопасность, а также фармакоэкономические аспекты, предпочтение, очевидно, следует отдавать последним двум. Препарат Де-Нол является наиболее аргументированным выбором при использовании подобных схем.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

«Сучасна гастроентерологія»,
№ 1 (63), 2012 г.