

# Висмутсодержащие препараты в лечении больных с язвенной болезнью и эрадикационных схемах с учетом рекомендаций Маастрихт V

Язвенная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы, поэтому каждый практикующий врач должен быть в курсе последних рекомендаций диагностики и схем лечения данного заболевания. Мы поговорили с главным гастроэнтерологом Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, – **Минушкиным Олегом Николаевичем**, проводившим исследование по оценке эффективности эрадикационного лечения больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенцией *Helicobacter pylori*.

**Для цитирования:** Висмутсодержащие препараты в лечении больных с язвенной болезнью и эрадикационных схемах с учетом рекомендаций Маастрихт V. Интервью с О.Н.Минушкиным. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 13–16. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.2.13-16

## VIEWPOINT

### Bismuth-containing drugs in the treatment of patients with peptic ulcer and eradication therapy, according to the Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V

Peptic ulcer is one of the most common diseases of the digestive system, that is why every doctor should know the latest diagnostic recommendations and treatment regimens for this disease. We interviewed **O.N.Minushkin**, prof., MD, PhD, Head of the Department of Therapy and Gastroenterology of Central State Medical Academy of Administration of the President of Russian Federation about the recent recommendations in the treatment of *Helicobacter pylori* and his own research.

**For citation:** Bismuth-containing drugs in the treatment of patients with peptic ulcer and eradication therapy, according to the Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V. Interview with O.N.Minushkin. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 13–16. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.2.13-16

– **Олег Николаевич, существуют ли стандарты диагностики и лечения язвенной болезни?**

– Для обеспечения современного уровня диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения, а также для сопоставления результатов ведения больных в разных лечебных учреждениях страны введены Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения (приказ Минздрава России от 1998 г. №125 с дополнениями от 9.11.2012 №773 нс.). В стандартах используется Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), введенная в Российской Федерации с 01.01.1998, и другие международные рекомендации для стран, входящих во Всемирную организацию здравоохранения.

Согласно МКБ-10, выделяют:

- 1) язву желудка (язвенную болезнь желудка), включая язву пилорического и других отделов желудка (шифр K-25);
- 2) язву двенадцатиперстной кишки – ДПК (язвенную болезнь ДПК), включая пептическую язву всех отделов ДПК (шифр K-26);
- 3) гастроеюнальную язву, включая пептическую язву анастомоза желудка, приводящей и отводящей петель тонкой кишки, соустья с исключением первичной язвы тонкой кишки (шифр K-28).

Язва (язвенная болезнь) желудка и ДПК может быть ассоциирована и не ассоциирована с *Helicobacter pylori*-инфекцией, что является важным, так как и диагностика, и лечение таких язв разные. Язвенная болезнь, ассоциированная с *H. pylori*, диагностируется и лечится согласно рекомендациям Маастрихт (I–V, 1996, 2000, 2005, 2010, 2016 г.).

– **Каковы основные рекомендации Маастрихт V в отношении язвенной болезни желудка и ДПК, ассоциированной с *H. pylori*?**

– Важно, что *H. pylori*-ассоциированный гастрит признан инфекционным заболеванием, и диагностика *H. pylori*

при хроническом гастрите, так же как и у больных язвенной болезнью, – обязательна.

Диагностика *H. pylori* осуществляется у:

- больных с диспепсическими жалобами, так как диагноз истинной «функциональной» диспепсии может быть выставлен только при условии отсутствия *H. pylori*;
- больных, которые длительно получают нестероидные противовоспалительные препараты (провокация язвы);
- больных, нуждающихся в длительном приеме ингибиторов протонной помпы – ИПП (так как это приводит к миграции *H. pylori* из антрального отдела и распространению гастрита на тело желудка);
- больных с высоким риском развития рака желудка.

Диагностическим стандартом является морфологическое исследование биоптатов из антрума и тела желудка. Из неинвазивных тестов рекомендовано использовать уреазный дыхательный тест или определение моноклональных антител.

Что касается терапии, то при установлении наличия *H. pylori* больные подлежат эрадикационному лечению, причем в зонах с высокой (более 15%) резистентностью к кларитромицину и метронидазолу необходимо использовать висмутсодержащую квадротерапию (которая в этой клинической ситуации становится терапией 1-й линии).

Обращает на себя внимание и длительность терапии – она должна составлять не менее 14 дней.

Отдельно выделены рекомендации при неэффективности терапии:

- При неэффективности висмутсодержащей квадротерапии 1-й линии возможно использование препаратов висмута с другими антибактериальными препаратами (например, амоксициллин, тетрациклин, фуразолидон, рифабутин, левофлоксацин).
- В случае неэффективности невисмутсодержащей квадротерапии рекомендовано использование висмутсодержащей (или фторхинолонсодержащей) 3- или 4-компонентной терапии.

- После неудачного лечения препаратами 1, 2-й линии и при неэффективности фторхинолонов также показана висмутсодержащая квадротерапия, в том числе с использованием антибиотиков, не применяемых ранее.
- У больных с аллергией на пенициллин показана терапия кларитромицином и метронидазолом или квадротерапия с висмутом.

Таким образом, больные с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и ДПК, согласно рекомендациям всех Маастрихтских соглашений, подлежат эрадикационному лечению. При этом, согласно Маастрихт V, у больных в зонах с высокой резистентностью к кларитромицину и нечувствительностью к метронидазолу необходимо использовать висмутсодержащую квадротерапию, которая в этой ситуации является терапией 1-й линии.

**– Почему так важно проведение эрадикации в случае обнаружения *H. pylori*?**

– По данным метаанализов, проведенных в разных странах, успешная эрадикация *H. pylori*:

- снижает риск развития проксимального рака желудка на 34%;
- предотвращает прогрессирование предраковых поражений;
- вызывает обратное развитие атрофии желудка (при отсутствии кишечной метаплазии);
- является выгодным методом с клинической и экономической точек зрения.

**– В упомянутых указаниях в эрадикационные схемы рекомендовано вводить препараты висмута. Чем это обусловлено?**

– Препараты висмута рекомендовано вводить в эрадикационные схемы для повышения эффективности в связи с тем, что висмут является бактерицидным в отношении *H. pylori*. Механизм антибактериального действия висмутсодержащих препаратов связан не только с нарушением адгезии микроорганизмов к эпителию слизистой оболочки, но и с нарушением синтеза аденозинтрифосфата в бактериальной клетке (как в вегетативной, так и в кокковой формах).

Кроме того, препараты висмута показали свою высокую эффективность в лечении *H. pylori*-неассоциированной язвенной болезни ДПК. Согласно современным представлениям в этиопатогенезе язвенной болезни играет роль нарушение равновесия между «агрессивными» и «защитными» факторами. При язвенной болезни фиксируется дефицит «защитных» факторов при преобладании избытка «агрессивных» факторов. При этом препараты висмута воздействуют на оба звена: с одной стороны, подавляя факторы агрессии, а с другой – усиливая роль защитных факторов:

- висмут в кислой среде образует нерастворимые соединения (оксихлорид и цитрат висмута) с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий (язва, эрозивный гастрит, трофические расстройства);
- с белком образует хелатные соединения (защитающие эпителиоциты от соляной кислоты и желчных кислот);
- стимулирует синтез простагландинов;
- увеличивает секрецию бикарбонатов и слизи;
- аккумулирует фактор роста в зоне повреждения слизистой;
- улучшает регенерацию эпителия, участвует в восстановлении кровоснабжения.

**– В настоящее время вопросы диагностики и лечения заболеваний решаются с позиции доказательной медицины. Практикующий врач должен быть уверен в своих назначениях, подкрепленных клиническими исследованиями.**

**С какими актуальными исследованиями Вы могли бы познакомить врачей клинической практики?**

– Совершенно верно, задача клинической науки заключается в том, чтобы установить эффективность и место препарата в клинической практике и познакомить с этими данными практикующих врачей. Поэтому мы обращаем свое внимание на препарат, появившийся на современном российском фармакологическом рынке, – генерик висмута трикалия дицитрата Новобисмол (компания АО "ФП Оболенское").

**– Не могли бы Вы подробнее рассказать об этом препарате и механизме его действия?**

– Активное вещество препарата Новобисмол – висмута трикалия дицитрат, содержится в препарате в количестве 304,6 мг, в пересчете на оксид висмута – 120 мг. По фармакологической группе относится к антисептическому кишечному и вяжущему средству. Препарат практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и выводится преимущественно с калом, что делает возможным его использование при патологии всех отделов ЖКТ. Показания к применению: язвенная болезнь, ассоциированная и не ассоциированная с *H. pylori*; хронический гастрит и гастродуоденит, ассоциированный и не ассоциированный с *H. pylori*; функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ; синдром раздраженного кишечника, протекающий преимущественно с диареей. Противопоказаниями являются: почечная недостаточность, беременность, лактация, индивидуальная непереносимость.

**– Какие клинические исследования проводились с использованием данного препарата и каковы их результаты?**

– Первое отечественное исследование с использованием препарата Новобисмол было проведено В.Симаненковым, Н.Захаровой и И.Савиной.

Обследованы 40 пациентов, страдавших язвенной болезнью желудка и ДПК, в возрасте от 40 до 65 лет. Инфицирование *H. pylori* подтверждалось двумя методами (быстрым уреазным тестом и бактериологическим исследованием). Пациенты были рандомизированы методом случайной выборки в 2 группы (по 20 человек).

Все пациенты получали ИПП (40 мг 2 раза в день), кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Первая группа получала Де-Нол, 2-я – Новобисмол. Контроль эрадикации проводился 13С-мочевинным дыхательным тестом и иммунохроматографическим анализом качественного определения антигена *H. pylori* в фекальных образцах через 6–8 нед после окончания лечения. Группы были равнозначными. В исходной позиции клинические проявления в виде болей были у 30% 1-й группы и у 40% – 2-й; преобладали женщины, диспепсические проявления имели 85% больных.

Проведенное лечение купировало клиническую симптоматику практически у всех больных. Эффективность эрадикации составила 86,8%. Статистических различий по этому показателю по группам не выявлено.

Предпосылкой к включению препаратов висмута в эрадикационные схемы является высокая резистентность к кларитромицину, а висмут способен уничтожить как вегетативные, так и кокковые формы *H. pylori* (бактерицидное действие), а также обладает цитопротективным действием на слизистую оболочку. В целом авторы заключают, что предлагаемая схема лечения хорошо переносится, оба препарата висмута эффективны и безопасны, а процент эрадикации на требуемом уровне (86,8%).

**– Олег Николаевич, насколько нам известно, Вы также проводили исследование по оценке эффективности**

**эрадикационной терапии с включением в схему лечения препарата висмута. Расскажите, пожалуйста, подробнее о самом исследовании и выводах, к которым Вы пришли в результате.**

– Да, совместно с другими сотрудниками кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ, Т.Б.Топчий и А.М.Чеботаревой, мы оценивали эффективность эрадикационного лечения больных с язвенной болезнью ДПК, ассоциированной с персистенцией *H. pylori*.

Изучены 20 больных (13 мужчин, 7 женщин), средний возраст  $42,6 \pm 12,7$  года (от 18 до 76 лет); у 10 – язвенная болезнь впервые установленная, 10 – страдали язвенной болезнью от 5 до 11 лет. В диагностике *H. pylori* использованы морфологический метод и быстрый уреазный тест. В качестве контроля за эффективностью лечения использованы неинвазивные методы (изучение антигена *H. pylori* в кале и C-13-мочевинный уреазный дыхательный тест, который проводили через 6 нед после окончания лечения). Необходимым условием отбора больных в группу исследования явилась отмена ИПП не менее чем за 2 нед до диагностики. Эрадикационное лечение – рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, в качестве препарата висмута использован Новобисмол 240 мг 2 раза. Эрадикационное лечение проводилось 14 дней. Язвенная болезнь у изученных больных находилась в стадии обострения. Все больные имели клинические проявления: боли – у 100% больных (у 60% – умеренные, у 40% – слабые); у всех больных имелся симптомокомплекс желудочно-кишечной диспепсии (кишечная диспепсия была представлена преимущественно запорами).

Исходная диагностика *H. pylori* была морфологической – оценивалась степень обсемененности слизистой [при этом у 60% больных обсемененность была высокой (+++) и у 40% – умеренной (++)].

Клинические проявления были купированы у всех больных к 10-му дню лечения. Эрадикация была достигнута у 90% (18) больных. Ответить на вопрос, была ли какая-либо динамика степени обсемененности слизистой у 2 больных (у которых эрадикация не была достигнута), – нельзя, так как тесты эрадикации (неинвазивные) не позволяют это сделать.

Заключая тему, посвященную оценке эрадикации больных с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью с введением в комплекс лечения препаратов висмута, следует отметить ее высокую эффективность. В указанный срок использования препарата каких-либо побочных эффектов, заставляющих изменить характер лечения, не встретилось. Субъективная переносимость лечения хорошая.

**– Практикующий врач должен быть уверен не только в эффективности препарата, но и в его безопасности, чтобы верно подобрать схему лечения. Существуют ли исследования, направленные на оценку не только эффективности, но и безопасности препарата Новобисмол?**

– Да, А.И.Павлов, С.М.Кириллов, Д.С.Пономаренко и соавт. из ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого» (Москва) провели исследование, целью которого было сравнение эффективности и безопасности препаратов коллоидного висмута Новобисмол и Де-Нол в лечении *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни. Обследованы 212 пациентов: 83 – с язвенной болезнью желудка, 129 – с язвенной болезнью ДПК.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 103 получали Де-Нол, 109 – Новобисмол. Наличие *H. pylori* определяли при помощи: гистологического исследования (диагностика, степень обсемененности *H. pylori*); уреазного теста – определение уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка; дыхательного уреазного теста с применением мочевины, меченной изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , – только для контроля эрадикации *H. pylori* через 1,0–1,5 мес после окончания лечения.

Диспепсический синдром характеризовался изжогой, тошнотой, горечью во рту, запахом изо рта, отрыжкой. На фоне лечения болевой абдоминальный синдром значительно снижался уже на 3-и сутки и полностью купирован при язвенной болезни желудка на 6-е сутки, при язвенной болезни ДПК – на 7-е. Ночные боли купированы на 7-е сутки при язвенной болезни желудка, при язвенной болезни ДПК – на 8-е. Явления диспепсии на фоне лечения значительно уменьшались на 3–6-е сутки у всех пациентов с язвенной болезнью. Полностью прекратились на 10-е сутки при язвенной болезни желудка и на 11-е сутки – при язвенной болезни ДПК. Контроль эпителизации (рубцевания) язвенных дефектов осуществлялся при помощи контрольных эзофагогастродуоденоскопий. Динамика рубцевания язвенных дефектов в 1 и 2-й группах достоверно не различалась ( $p < 0,05$ ). Эрадикационную терапию по квадросхеме проводили всем пациентам, у которых выявлялся *H. pylori*. По парамедицинским причинам из-за низкой комплаентности пациентов контроль эрадикации *H. pylori* был проведен в 1-й группе у 36 пациентов, во 2-й группе –

у 41 пациента, т.е. от 38,3 до 41,0%. У всех пациентов, прошедших контроль, была достигнута 100% эрадикация. В обеих группах пациентов, использовавших препараты коллоидного висмута, отсутствовали достоверные различия по срокам рубцевания язвенных дефектов, динамике болевого и диспепсического синдромов, эрадикации *H. pylori*. При применении препаратов Новобисмол и Де-Нол серьезных побочных эффектов не выявлено.

**– Подводя итог перечисленных исследований, какие можно сделать общие выводы?**

– Результаты проведенных исследований показывают высокую эффективность эрадикации с включением в схему лечения висмутсодержащих препаратов, восстанавливая дисбаланс факторов агрессии и факторов защиты и стимулируя регенерацию слизистой. Отечественный препарат – висмута трикалия дицитрат Новобисмол – обладает протективными эффектами в отношении слизистой оболочки желудка (стимулирует синтез простагландинов и осаждает эпидермальный фактор роста в зоне повреждения), что и стимулирует цитопротективные эффекты.

Эффективность препарата Новобисмол не уступает европейскому препарату Де-Нол, который давно присутствует на фармакологическом рынке. Это важное обстоятельство, тем более что оно усиливается и экономическими предпочтениями.

**– Олег Николаевич, благодарим Вас за интересную беседу!**