

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ВИСМУТА В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМАХ С УЧЕТОМ РЕКОМЕНДАЦИЙ МАОСТРИХТ V

В статье использованы рекомендации Маастрихт V по ведению пациентов, страдающих язвенной болезнью. Освещаются возможности использования препаратов висмута в новых рекомендациях в лечении патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Приводятся материалы отечественных исследований по препарату Новобисмол в лечении хронического гастрита, язвенной болезни, по результатам которых препарат характеризуют эффективным.

Ключевые слова: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, *Helicobacter pylori*-гастрит, Маастрихт V, висмута трикалия дицитрат, Новобисмол.

O.N. MINUSHKIN, PhD in medicine, Prof., T.B. TOPCHIY, PhD in medicine, A.M. CHEBOTAREVA

Central State Medical Academy of the Academy of Management of Affairs of the President of the Russian Federation, Moscow
Use of bismuth drugs in therapy of gastroenterologic patients and in eradication schemes taking into account Maastricht V recommendations. The article provides Maastricht V recommendations on management of ulcer disease patients. Possibilities of use of bismuth preparations in new recommendations in therapy of pathologies of upper departments of the gastrointestinal tract are considered. Materials of Russian studies on Novobismol drug in therapy of chronic gastritis, ulcer disease are provided by results of which the drug is characterized as effective.

Keywords: chronic gastritis, ulcer gastric disease, *Helicobacter pylori*-gastritis, Maastricht V, bismuth tricalcium dicitrate, Novobismol.

Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения утверждены приказом Министерства здравоохранения РФ от 1998 г. №125 и 9.11.2012 г. №773 нс. Они предназначены для обеспечения современного уровня диагностики и лечения заболеваний, позволяют сопоставить результаты ведения больных в разных лечебных учреждениях страны и мира, т. к. в стандартах используется и международная классификация (МКБ-10), введенная в Российской Федерации с 01.01.1998 г., другие международные рекомендации для стран, входящих в ВОЗ.

Если говорить о язвенной болезни, то согласно МКБ-10 выделяют:

1. Язву (язвенную болезнь) желудка (шифр [K-25]).
2. Язву (язвенную болезнь) двенадцатиперстной кишки (шифр [K-26]).
3. Гастроэюанальную язву, включая пептическую язву анастомоза, приводящей и отводящей петель тонкой кишки (шифр [K-28]).

Важным при этом является то, что в одну и ту же группу попадают язвы как ассоциированные, так и не ассоциированные с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), хотя и диагностика, и лечение таких язв разные. Язва (язвенная болезнь), ассоциированная с *H. pylori*, диагностируется и лечится согласно рекомендациям Маастрихт (I–V, 1996, 2000, 2005, 2010, 2016 гг.).

Согласно рекомендациям Маастрихт V 2016 г. [1, 4]:

■ *H. pylori*-гастрит признан инфекционным заболеванием, и диагностика *H. pylori*, так же как и у больных язвенной бо-

лезнью, локализованной MALT-лимфомой, обязательна. Важным моментом этой части рекомендаций является и то, что в определении *H. pylori* нуждаются больные с функциональной желудочной диспепсией, больные, которые длительно получают НПВП (провокация язвы), и больные, нуждающиеся в длительном приеме ИПП (т. к. это приводит к миграции *H. pylori* и распространению гастрита на тело желудка).

Положения Маастрихт V являются важными, т. к. они уже вошли в стандарты диагностики и лечения наиболее частой гастроэнтерологической патологии Российской Федерации, и знакомство с ними широкого круга врачей является задачей общества гастроэнтерологов

■ Диагностическим стандартом является морфологическое исследование биоптатов из антрума и тела желудка.

■ При установлении *H. pylori* больные подлежат эрадикационному лечению, причем в зонах с высокой резистентностью к кларитромицину и нечувствительностью к метронидазолу необходимо использовать висмутсодержащую квадротерапию (которая в этой клинической ситуации является терапией 1-й линии).

■ Длительность терапии должна составлять не менее 14 дней.

■ При неэффективности висмутсодержащей квадротерапии возможно использование препаратов висмута с другими антибиотиками (например, рифабутин).

■ После неудачного лечения невисмутсодержащей квадротерапией рекомендовано использование висмутсодержащей (или фторхинолонсодержащей) 3- или 4-компонентной терапии.

■ После неудачного лечения 1-й, 2-й линий и неэффективности фторхинолонов показана висмутсодержащая квадротерапия, в т. ч. с использованием антибиотиков, не применяемых ранее.

■ У больных с аллергией на пенициллин показана терапия с кларитромицином и метронидазолом или квадротерапия с висмутом.

■ Говоря о профилактических аспектах эрадикации, рекомендации Маастрихт V фиксируют, что эрадикация:

- снижает риск развития проксимального рака желудка на 34%;
- предотвращает прогрессирование предраковых поражений;
- сводит на «нет» атрофию желудка (при отсутствии кишечной метаплазии);
- является выгодным методом с клинической и экономической точек зрения;
- а также что эффективная вакцинация против *H. pylori* будет хорошей медико-санитарной мерой против инфекции.

Приведенные выше положения Маастрихт V являются важными, т. к. они уже вошли в стандарты диагностики и лечения наиболее частой гастроэнтерологической патологии Российской Федерации, и знакомство с ними широкого круга врачей является задачей общества гастроэнтерологов.

Вторым аспектом настоящего сообщения является то, что отечественная фармакологическая компания «Оболенское» предлагает российскому фармакологическому рынку отечественный бренд – дженерик висмута трикалия дицитрат Новобисмол, и задача клинической науки заключается в том, чтобы установить эффективность и место препарата в клинической практике и познакомить с этими данными врачей, занимающихся гастроэнтерологической практикой.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ И МЕХАНИЗМАХ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

■ Новобисмол – торговое название.

■ Висмута трикалия дицитрат – международное непатентованное название.

■ Активное вещество – висмута трикалия дицитрат – 304,6 мг, в пересчете на оксид висмута – 120 мг.

■ Фармакологическая группа – антисептическое кишечное и вяжущее средство.

■ Фармакодинамика: в кислой среде желудка осаждаются нерастворимые висмута оксихлорид и цитрат, образуя хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий (язва, эрозивный гастрит, трофические расстройства). Стимулирует синтез простагландина E (фактор защиты). Участвует в «накоплении», «осаждении» эпидермального фактора роста в зоне повреждения, стимулируя регенерацию слизистой.

■ Фармакокинетика:

- практически не всасывается из ЖКТ,
- выводится преимущественно с калом (использование при патологии всех отделов ЖКТ),
- незначительное количество попадает в плазму крови и выводится почками.

■ Показания:

- 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.
- СРК, протекающий преимущественно с диареей.

■ Противопоказания:

- Почечная недостаточность.
- Беременность, лактация.
- Индивидуальная непереносимость.

H. pylori-гастрит признан инфекционным заболеванием, и диагностика H. pylori, так же как и у больных язвенной болезнью, локализованной MALT-лимфомой, обязательна

■ Способ применения:

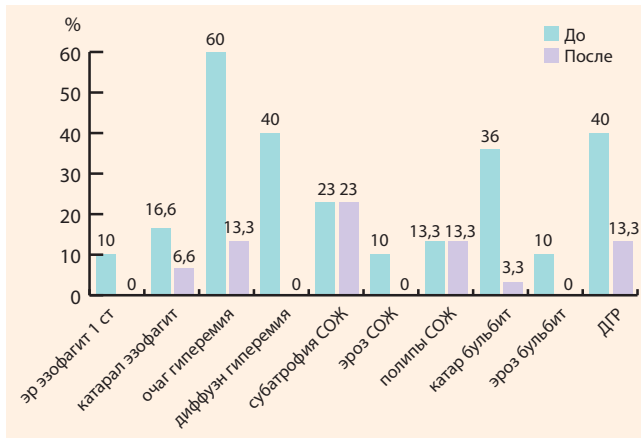
- Взрослым и детям старше 12 лет 1 таблетка 3 раза за 30 мин до еды и 1 таблетка на ночь или 2 таблетки 2 раза в день.
- Детям от 8 до 12 лет – 1 таблетка 2 раза в день за 30 мин до еды.
- Детям 4–8 лет в дозе 8 мг/кг/сут суточную дозу разделяют на 2 приема за 30 мин до еды.
- Продолжительность курса 4–8 недель.
- Эрадикация – в схемах, рекомендованных Маастрихтскими соглашениями.
- Эффектов взаимодействия не установлено.
- Токсичности (местной) и общей в Институте токсикологии, в т. ч. и сравнительно с препаратом Де-Нол, не установлено (2010).

По индексу безопасности относится к III классу – малотоксичных, малоопасных препаратов.

В 2014 г. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия значительных различий Новобисмола и Де-Нола не обнаружила. Инструкция №001879, утвержден 12.11.2014.

Переносимость лечения. Со стороны системы пищеварения – возможно появление тошноты, рвоты, черного стула или запоров. Эти проявления носят временный характер и не требуют отмены препарата. Возможны аллергические реакции (кожный зуд, кожная сыпь), которые встречаются редко и не носят тяжелого характера. При длительном применении и в высоких дозах возможно развитие энцефалопатии и функциональных почечных расстройств. Изменений действия (усиление, ослабление, прекращение) при сочетанных формах лечения не установлено [2, 3].

Рисунок. Динамика эндоскопической картины у больных основными типами ХГ на фоне терапии препаратом Новобисмол



РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А. Оценка эффективности, безопасности и переносимости монотерапии препаратом Новобисмол больных хроническим гастритом.

(Исследование проводили на кафедре гастроэнтерологии ЦГМА УД Президента РФ).

Изучено 50 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, страдавших основными формами хронического гастрита в фазе обострения. Из них:

- 15 больных аутоиммунным ХГ,
- 27 больных ХГ, ассоциированным с НР,
- 8 больных ХГ, не ассоциированным с НР.

Клинический диагноз хронического гастрита подтвержден эндоскопически, морфологически и серологически (АТ к ПК и АТ к НР).

Лечение: Новобисмол 240 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды в течение месяца.

Новобисмол обладает выраженным положительным влиянием на больных хроническим гастритом. Эти влияния связаны с выраженным противовоспалительным эффектом и в какой-то мере с влиянием на степень обсемененности слизистой желудка *H. pylori*. Констатирована безопасность препарата при лечении больных в течение месяца

Результаты лечения

■ Влияние на клинические проявления: боли в эпигастрии были купированы у всех больных в течение недели лечения, чувство тяжести, быстрого насыщения купированы у 64,7% больных, сохранялись у 11,7% больных, изжога сохранялась у больных хроническим аутоиммунным гастритом. Максимально быстро (5–6 дней) были купированы все проявления у больных антральным гастритом, не ассоциированным с *H. pylori*.

■ Влияние лечения на эндоскопические признаки:

- Заметно уменьшилась гиперемия (диффузная и очаговая) не только в желудке, но и в луковице двенадцатиперстной кишки.
- Уменьшилась интенсивность дуоденогастрального рефлюкса (по количеству и присутствию желчи в желудке).
- Эпителизовались эрозии в желудке (которые исходно фиксировались у 10% больных).
- Динамика эндоскопических и морфологических изменений (по степени воспалительной инфильтрации слизистой оболочки) представлена на рисунке и в таблице, из которых видна существенная разница по степени воспалительной активности на фоне терапии Новобисмолем.

■ Влияние на кислотную продукцию:

- Существенной (достоверной) разницы не установлено.
- Отмечена незначительная тенденция к нормализации продукции соляной кислоты.

■ Влияние на степень обсемененности слизистой *H. pylori*:

Существенного влияния лечения Новобисмолем не отмечено, была установлена тенденция снижения степени обсемененности у 10% (3) больных.

Эти результаты позволили нам сделать выводы, что Новобисмол обладает выраженным положительным влиянием на больных хроническим гастритом. Эти влияния связаны с выраженным противовоспалительным эффектом и в какой-то мере с влиянием на степень обсемененности слизистой желудка *H. pylori*. Констатирована безопасность препарата при лечении больных в течение месяца [2].

Б. Оценка эффективности использования препарата Новобисмол в схемах эрадикации пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями.

Больные, страдавшие язвенной болезнью, согласно рекомендациям всех Маастрихтских соглашений, подлежат эрадикационному лечению. При этом, согласно Маастрихт V, у больных в зонах с высокой резистентно-

Таблица. Динамика морфологических изменений СОЖ ТЖ больных основными типами ХГ до и после лечения препаратом Новобисмол

| | АХГ (N = 15) | | ХГ, НР + (N = 27) | | ХГ, НР - (N = 8) | |
|-------|--------------|-------|-------------------|--------|------------------|--------|
| | До | После | До | После | До | После |
| Норма | 0 | 0 | 5,8% | 5,8% | 37,5% | 37,5% |
| ХНГ | 0 | 0 | 82,3% | 82,3% | 62,5% | 62,5% |
| ХАГ | 100% | 100% | 17,6% | 17,6% | 0 | 0 |
| СВА 1 | 0 | 0 | 35,3% | 82,3%* | 37,5% | 62,5%* |
| СВА 2 | 40% | 60% | 41% | 0 | 25%* | 0 |
| СВА 3 | 60% | 40% | 0 | 0 | 0 | 0 |

* Различия достоверны, $p < 0,05$.

стью к кларитромицину и нечувствительностью к метронидазолу необходимо использовать висмутсодержащую квадротерапию, которая в этой ситуации является терапией 1-й линии. Это связано с тем, что:

- Висмут в кислой среде образует нерастворимые соединения (оксихлорид- и цитрат висмута).
- С белком образует хелатные соединения (защита 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 кровеносных сосудов.
- Оказывает бактерицидное действие на НР.

Первое отечественное исследование с использованием Новобисмола было проведено В. Симаненковым, Н. Захаровой и И. Савиной [5].

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

Все пациенты получали ИПП (40 мг × 2 раза в день), кларитромицин 500 мг × 2 раза в день, амоксициллин

1 000 мг × 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат (ВТД) 240 мг × 2 раза в день 10 дней. Первая группа получала Де-Нол, вторая – Новобисмол. Контроль эрадикации проводился 13С-мочевинным дыхательным тестом и иммунохроматографическим анализом качественного определения антигена НР в фекальных образцах через 6–8 недель после окончания лечения. Группы были равнозначными. В исходной позиции клинические проявления в виде болей были у 30% в 1-й группе и у 40% – в 2-й группе: преобладали женщины, диспепсические проявления имели 85% больных.

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

Проведенное лечение купировало клиническую симптоматику практически у всех больных. На фоне лечения все больные отметили потемнение кала; 27,5% больных отметили диарею, 25% – горечь во рту. Выраженность этих проявлений небольшая, проявления прошли в среднем к 5-му дню после прекращения лечения; у одного пациента из группы Де-Нола развилась крапивница (локтевые сгибы). Эффективность эрадикации составила 86,8% (Де-Нол –

ЖЕЛУДОК



ГАСТРИТ

Новобисмол®

Висмута трикалия дицитрат

- ▶ **ВОССТАНАВЛИВАЕТ**
- ▶ **ЗАЖИВЛЯЕТ**
- ▶ **ПОВЫШАЕТ УСТОЙЧИВОСТЬ**
- ▶ **ДЕЙСТВУЕТ БАКТЕРИЦИДНО**

РЕКЛАМА

Рег. Уд. ЛП-001879

ВОССТАНОВИТЕЛЬ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

www.novobismol.ru

obl pharm

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА

89,5%; Новобисмол – 84,2%). 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 НР (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 хороший – 86,8%.

Сотрудники кафедры гастроэнтерологии (О.Н. Минушкин, Т.Б. Топчий, О.И. Иванова) также оценивали эффективность эрадикационного лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенцией *H. pylori*.

Изучено 20 больных (13 мужчин, 7 женщин), средний возраст $42,6 \pm 12,7$ года (от 18 до 76 лет): у 10 язвенная болезнь впервые установлена, а остальные 10 человек страдали язвенной болезнью от 5 до 11 лет. Эрадикационное лечение не проводилось. В диагностике *H. pylori* использован 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 недель после окончания лечения). Необходимым условием отбора больных в группу исследования явилась отмена ИПП не менее чем за 2 недели до диагностики. Эрадикационное лечение: рабепразол 20 мг × 2 раза в сутки, клацид – 500 мг × 2 раза в сутки, амоксициллин 1 000 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).

Висмутосодержащие схемы эрадикации, согласно последним рекомендациям, являются основными (схемы 1-й линии) еще и потому, что висмут действует не только на вегетативные формы *H. pylori*, но и на кокковые, что заметно усиливает его эффективность

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

Клинические проявления были купированы у всех больных к 10-му дню лечения; у всех больных фиксировалась темная окраска стула; у 6 больных (30%) фиксировалось учащение стула, у 50% больных усилился астенический симптомокомплекс.

Эрадикация была достигнута у 90% (18 больных) больных. Ответить на вопрос: «Была ли какая-либо динамика в степени обсемененности слизистой у двух больных (у которых эрадикация не была достигнута)?» – нельзя, т. к. тесты эрадикации (неинвазивные) не позволяют это сделать.

Заключая раздел, посвященный оценке эрадикации больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, следует отметить высокую эффективность (86 и 90%) эрадикационной схемы, включающей препараты висмута. В указанный срок использования препарата каких-либо побочных эффектов, заставляющих изменить характер лечения, не встретилось. Субъективная переносимость лечения хорошая.

Предпосылкой к включению препаратов висмута в эрадикационные схемы является высокая резистентность к кларитромицину, а висмут способен уничтожить как вегетативные, так и кокковые формы НР (бактерицидное действие), а также обладает цитопротективным действием на слизистую оболочку

Таким образом, на российском фармакологическом рынке появился новый отечественный препарат Новобисмол (висмута трикалия дицитрат) – препарат, оказывающий протективные эффекты на слизистую желудка: стимулирует синтез простагландинов и осаждаёт эпидермальный фактор роста в зоне повреждения.

Кроме того, являясь препаратом висмута, Новобисмол оказывает эффект участия в избавлении от *H. pylori* – это свойство выступает основным в эрадикационных схемах, рекомендованных Маастрихт V. Висмутосодержащие схемы эрадикации, согласно последним рекомендациям, являются основными (схемы 1-й линии) еще и потому, что висмут действует не только на вегетативные формы *H. pylori*, но и на кокковые, что заметно усиливает его эффективность.



ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V (Florence Consensus Report). *Gut*, 2016, 10: 1-25.
2. Минушкин О.Н., Топчий Т.Б. Хронический гастрит, новые возможности терапии. *Ж. Гастроэнтерологии Санкт-Петербурга*, 2014, 1-2: 15-19.
3. Минушкин О.Н., Топчий Т.Б., Иванова О.И. Новобисмол в клинической практике. Методические рекомендации, М., 2015.
4. Старостин Б.Д. Лечение *Helicobacter pylori*-инфекции – Маастрихтский V (Флорентийский консенсусный отчет) (перевод с комментариями). *Журнал Гастроэнтерологии Санкт-Петербурга*, 2017, 1: 2-21.
5. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Савелова И.В. Сравнительное исследование препаратов Де-Нол и Новобисмол в схемах эрадикации у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 1(113): 66-71.