

УДК [615.31:546.87].035:616.33/.34

Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии

А.А. Шептулин¹, М.А. Визе-Хрипунова²¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,²Кафедра госпитальной терапии Ульяновского государственного университета)

Modern potential of bismuth in gastroenterology

A.A. Sheptulin, M.A. Vise-Khripunova

Цель обзора. На основании данных литературы обобщить современные показания к назначению препаратов висмута при лечении гастроэнтерологических заболеваний, а также оценить безопасность их применения.

Основные положения. Препараты висмута (прежде всего висмута трикалия дицитрат) могут применяться в качестве основного компонента эрадикационной антигеликобактерной схемы второй (а в ряде случаев и первой) линии, как средство монотерапии при лечении острой инфекционной диареи (в частности, диареи путешественников), а также некоторых хронических заболеваний кишечника (постинфекционного СРК, лимфоцитарного и коллагенового колита). Короткие (4–8 нед) курсы терапии препаратами висмута хорошо переносятся, безопасны и не вызывают серьезных побочных эффектов.

Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о том, что препараты висмута по-прежнему занимают важное место в лечении гастроэнтерологических заболеваний.

Ключевые слова: висмута трикалия дицитрат, клиническое применение, безопасность.

The aim of review. To generalize modern indications for bismuth drugs at treatment of gastroenterological diseases, and to estimate safety of their application basing on the literature data.

Original positions. Preparations of bismuth (first of all – bismuthate tripotassium dicitrate) can be applied as main component of helicobacter eradication modes of the second (and in some cases – the first) line, as a drug for monotherapy for acute infectious diarrhea (in particular – travellers diarrheas), and also several chronic bowel diseases (postinfectious IBS, lymphocytic and collagenous colitis). Short (4–8 wks) courses of bismuth treatment are well tolerated by patients, are safe and do not cause serious side effects.

Conclusion. Carried out analysis testifies that agents of bismuth still take the important place in the treatment of gastroenterological diseases.

Key words: bismuthate tripotassium dicitrate, clinical application, safety.

Препараты висмута применялись как средства терапии желудочно-кишечных заболеваний уже в XVI веке. Особенно широкое распространение для лечения в случаях диспептических жалоб они получили в XIX веке (в частности, в Германии и Англии). В клинической

практике применялись и продолжают применяться различные препараты висмута (висмута субцитрат, висмута субсалицилат, висмута субгаллат и др.), но наибольшей популярностью среди них в настоящее время пользуется *висмута трикалия дицитрат* (ВТД).

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Традиционно ВТД относят к цитопротективным средствам, повышающим устойчивость слизистой оболочки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) к действию различных агрессивных факторов. Так, при приеме ВТД в кислой среде желудочного содержимого (при $\text{pH} < 4$) осаждаются нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, образующие хелатные соединения с белковым субстратом, которые в виде пленки, сохраняющейся в течение нескольких часов, покрывают язвенный кратер, защищая его от действия соляной кислоты, пепсина и желчных кислот. Кроме того, ВТД стимулирует синтез простагландинов, увеличивая таким образом выработку слизи и секрецию бикарбонатов, приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне язвенного дефекта, усиливает кровоток в *слизистой оболочке* (СО), повышает пролиферативную способность эпителиальных клеток СО желудка за счет увеличения концентрации ионов кальция и активность МАР-киназы, участвует в реконструкции экстрацеллюлярного матрикса и полноценном ангиогенезе, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов [5, 23].

В последние годы показано значение окислительного стресса, потенцируемого бактериями *H. pylori* (особенно имеющими генотип $\text{CagA}^+/\text{vacAs1}$), в развитии хронического гастрита [13]. Препараты висмута оказались способными улавливать свободные кислородные радикалы, образующиеся при окислительном стрессе и повреждающие СО желудка, что служит одной из составляющих их цитопротективного действия [14].

Хорошие цитопротективные свойства ВТД обеспечили его широкое применение в 70–80-е годы прошлого столетия для курсового лечения обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе в виде монотерапии. В настоящее время помимо цитопротективного эффекта препаратов висмута привлекает внимание их бактерицидное действие, которое используется в схемах эрадикации инфекции *H. pylori*. Было установлено, что ВТД оказывает антигеликобактерный эффект при невысоких значениях минимальной ингибирующей концентрации, составляющих менее 25 мг/л. ВТД образует комплекс с белками бактериальной стенки и вызывает деградацию бактерий за счет окислительного стресса, препятствует адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам, блокирует подвижность бактерий, подавляет активность вырабатываемых ими ферментов (уреазы, каталазы, фосфолипазы, протеазы) [22, 31].

ВТД назначают преимущественно в качестве одного из препаратов, входящих в состав четырехкомпонентной схемы эрадикации *H. pylori* (схемы квадротерапии) в комбинации с *ингибиторами протонной помпы* (ИПП), тетрациклином и метронидазолом. Немаловажно, что эта схема оказывается эффективной и у больных, резистентных к метронидазолу.

Последние рекомендации согласительного совещания «Маастрихт-III» предлагают применение схемы квадротерапии с препаратами висмута в качестве основной схемы второй линии, назначаемой при неэффективности схемы тройной терапии (ИПП, амоксициллин, кларитромицин), но предусматривают возможность применения квадротерапии в качестве схемы первой линии в тех случаях, когда есть основание предполагать устойчивость штаммов *H. pylori* к кларитромицину (например, во Франции или Италии, где частота таких штаммов в популяции превышает 20%) [26]. Было показано, что схема квадротерапии с препаратами висмута может применяться как схема первой линии также при проведении эрадикации инфекции *H. pylori* у больных сахарным диабетом, у которых стандартная тройная схема эрадикации оказывается, как правило, малоэффективной [18].

Современные рекомендации, принятые Американским колледжем гастроэнтерологов в США, также предполагают возможность назначения схемы квадротерапии с препаратами висмута в качестве схемы первой линии, обеспечивающей частоту эрадикации *H. pylori*, сопоставимую с таковой при применении схемы тройной терапии с амоксициллином и кларитромицином (соответственно 87 и 85% при оценке по методике *per protocol*) [17].

В настоящее время получены хорошие результаты использования схемы квадротерапии с ВТД при атрофическом гастрите [2]. При ее применении у больных с атрофией СО желудка и сниженной секрецией соляной кислоты частота эрадикации составляет 92,6% [1]. Были прослежены результаты отдаленного наблюдения за состоянием СО желудка у больных атрофическим гастритом, у которых проводилась эрадикация с применением схем тройной терапии, содержащей ИПП, кларитромицин и амоксициллин, и тройной схемы, включающей ВТД, амоксициллин и кларитромицин. Частота достигнутой эрадикации в обеих группах оказалась почти одинаковой (соответственно 81,3 и 84%). При оценке динамики морфологических показателей через 18 мес после лечения было отмечено, что выраженность атрофии и кишечной метаплазии не изменилась, однако обнаруженное у больных повышение соотношения пепсиногена I к пепсиногену II свидетельствовало об улучшении процессов регенерации в СО тела желудка [6].

Большой интерес представляют результаты применения у больных с пангастритом ВТД в комбинации с амоксициллином и метронидазолом вместо обычно используемых в таких случаях ИПП. Авторы данного исследования исходили из того, что поражение тела желудка с последующим снижением секреции соляной кислоты делает нецелесообразным назначение этим пациентам

стандартных схем эрадикации с ИПП. В сравнительном исследовании эффективности применения двух 7-дневных схем эрадикации, включавших в себя либо лансопразол, амоксициллин и метронидазол, либо ВТД, амоксициллин и метронидазол, было показано, что частота эрадикации (при оценке по методике *per protocol*) во втором случае (78,8%) была статистически достоверно выше, чем в первом случае (51%) [29].

Опубликованы результаты исследований, в которых препараты висмута назначались в составе резервных схем эрадикации при неэффективности стандартных схем первой и второй линий. Так, применение комбинации рабепразола, амоксициллина, висмута субцитрата и фуразолидона в течение 7 или 14 дней позволяло достичь эрадикации соответственно у 82 и 90% больных [24].

Ряд работ был посвящен изучению эффективности использования ВТД при наличии инфекции *H. pylori* у детей. П.Л. Щербаков и соавт. [11] применяли ВТД в дозе 8 мг/кг массы тела в течение 7 дней у 69 детей в возрасте от 6 до 15 лет, страдавших заболеваниями верхних отделов ЖКТ (хроническим гастритом, язвенной болезнью и др.). ВТД назначался в 3 различных комбинациях: с фуразолидоном в дозе 8 мг/кг и амоксициллином 30 мг/кг, фуразолидоном и кларитромицином в дозе 7,5 мг/кг, фуразолидоном и рокситромицином 5–7 мг/кг, при этом отмечена эффективность всех применявшихся схем. Наиболее высокая частота эрадикации (81,5%) была достигнута при использовании комбинации с фуразолидоном и амоксициллином.

ВТД (в дозе 8 мг/кг массы тела в два приема) в сочетании с нифурателем (30 мг в 2 приема) и амоксициллином (50 мг/кг в 2 приема) применялся в течение 10 дней у 73 детей в возрасте от 9 до 14 лет с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Полная эрадикация была достигнута у 86% пациентов [8].

Мета-анализ результатов исследований, посвященных оценке различных схем эрадикационной терапии у детей, дал основание сделать вывод, что в числе других схем эффективной оказалась комбинация препаратов висмута, амоксициллина и нитромидазола, применявшаяся в течение 1–3 нед и позволившая достичь в таких странах, как Италия, Тайвань и Южная Корея, высокой частоты эрадикации (87%). Менее эффективной эта схема оказалась в Мексике и Испании [25].

Согласно данным Европейского педиатрического регистра по лечению больных с выявленной инфекцией *H. pylori* (PERTH), содержащего результаты применения 37 различных схем эрадикационной терапии, наибольшую эффективность продемонстрировали тройные схемы, включавшие препараты висмута в комбинации с амоксициллином и метронидазолом или в комбинации с кларитромицином и метронидазолом,

позволившие добиться эрадикации в 77% случаев [27]. Достигнутая частота эрадикации *H. pylori* достоверно превышала таковую, полученную при применении тройных схем эрадикации на основе ИПП (64%).

ВТД хорошо зарекомендовал себя и как препарат, который с успехом может назначаться при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП-ассоциированной гастропатии). Так, при сравнительном изучении эффективности применения ВТД и ранитидина заживление язв и множественных эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки через 4 нед лечения было достигнуто у 84,6% больных, получавших ВТД, и лишь у 50% пациентов, получавших ранитидин [3]. В сравнительном исследовании эффективности применения ВТД (в дозе 240 мг 2 раза в сутки) в комбинации со стандартной дозой омепразола (20 мг в сутки) и монотерапии омепразолом у больных с НПВП-ассоциированной гастропатией заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки через 2 нед лечения было достигнуто соответственно у 56,7 и 30,3% больных, а через 4 нед — у 100 и 93,9% пациентов. Повышение уровня простагландинов в СО желудка, отмечавшееся на фоне приема ВТД, свидетельствовало о цитопротективном действии препарата [7].

Целесообразность сочетанного применения ИПП и ВТД в лечении язв желудка, индуцированных приемом НПВП, была подтверждена и в другой работе. Комбинация омепразола (20 мг 2 раза в сутки) и ВТД (240 мг 2 раза в сутки) позволяла через 4 нед лечения достичь заживления язв у 68,2% больных, тогда как использование только омепразола в той же дозе приводило к их рубцеванию лишь у 34,7% пациентов [4].

Монотерапия ВТД (240 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед) оказалась эффективной и в лечении больных с функциональной диспепсией, причем результаты лечения не зависели от эрадикационного действия препарата [29].

Второй важной областью применения препаратов висмута (в частности, ВТД) служат заболевания кишечника. Известно, сколько проблем создает острая диарея, нередко возникающая у туристов, выезжающих на отдых в теплые страны (Турцию, Египет и др.) — так называемая диарея путешественников. Показано, что профилактическое назначение препаратов висмута позволяет снизить риск ее развития на 65% [19].

Применение ВТД в дозе 0,12 г 4 раза в сутки при острой диарее было эффективным у 88,9% больных и позволяло сократить сроки восстановления нормальной консистенции стула до 2,5 дня, что было вполне сопоставимо с эффектом смекты (2,4 дня). Увеличение дозы до 0,24 г 4 раза в сутки

оказывалось эффективным у 95% больных и уменьшало продолжительность диареи до 2,1 дня [9].

Получены также хорошие результаты лечения микроскопического колита — особой формы воспалительных заболеваний кишечника, при которой признаки воспаления СО толстой кишки при колоноскопии отсутствуют и обнаруживаются лишь при гистологическом исследовании. В настоящее время выделяют две формы микроскопического колита — лимфоцитарный, характеризующийся диффузным увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов, и коллагеновый, при котором в стенке толстой кишки наблюдается субэпителиальное отложение коллагеновых волокон. Отмечено, что эффективность 8-недельного курса терапии препаратами висмута (висмута субцитрата, висмута субсалицилата) при лимфоцитарном и коллагеновом колитах очень высока и сопоставима с таковой при приеме будезонида [15, 28].

Изучалась эффективность ВТД при постинфекционной форме *синдрома раздраженного кишечника* (СРК). Применение препарата в дозе 120 мг 3 раза в день в течение 3 нед при диарейном варианте СРК способствовало достижению ремиссии заболевания у 80% пациентов [10]. Использование в лечении таких больных комбинации ВТД (120 мг 3 раза в сутки) и метеоспазмилы (по 1 капсуле 3 раза в сутки) позволило через 3 нед терапии достичь клинического эффекта в 90% случаев [10, 12].

Важное место при лечении гастроэнтерологических заболеваний занимают вопросы безопасности применения препаратов висмута. В 70-е годы прошлого столетия данные средства лишились хорошей репутации из-за феномена энцефалопатии, развивавшейся при длительном и бесконтрольном приеме их высоких доз. Это привело к тому, что в некоторых странах (в частности, во Франции) препараты висмута были изъяты из обращения. Напротив, в США и Канаде они считаются совершенно безопасными и входят в список безрецептурных медикаментов.

Было установлено, что содержание висмута в крови в пределах 50 мкг/л является абсолютно безопасным. Потенциально токсичным считается уровень более 100 мкг/л. Признаки энцефалопатии (головная боль, головокружение, расстройства сна, нарушения походки) возникают при увеличении концентрации висмута выше 1500 мкг/л [16, 21].

Уровень висмута, достигаемый при использовании ВТД в составе эрадикационной терапии, не превышает 50 мкг/л [30]. Применение ВТД (8 мг/кг массы тела в сутки) в течение 14 дней у детей сопровождалось увеличением содержания висмута в крови до 55,74 мкг/л, что расценено вполне безопасным [11].

В 2008 г. были опубликованы результаты мета-анализа побочных эффектов при применении препаратов висмута, подготовленного группой известных гастроэнтерологов [20]. В мета-анализ вошли 35 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4763 *H. pylori*-позитивных пациентов, из которых 2435 получали эрадикационную терапию препаратами висмута, а у 2328 использовались другие схемы эрадикации. Продолжительность применения препаратов висмута (в составе эрадикационных схем и в виде монотерапии) колебалась от 7 до 56 дней, суточная доза варьировала от 400 до 2100 мг. Общий относительный риск возникновения побочных эффектов по сравнению с контролем составил 1,01 (абдоминальной боли — 1,06, потемнения каловых масс — 5,06, диареи — 1,01, тошноты и рвоты — 1,16, общей слабости — 1,18, головной боли — 1,31, металлического привкуса во рту — 1,02). Относительный риск преждевременного прекращения лечения в связи с побочными эффектами был равен 0,86. На основании проведенного мета-анализа авторы сделали вывод о том, что препараты висмута, используемые в составе эрадикационных схем или в виде коротких (4–8 нед) курсов монотерапии, хорошо переносятся и безопасны при применении. Единственным побочным эффектом, характерным именно для препаратов висмута, оказалось темное окрашивание кала.

Таким образом, из обзора следует, что препараты висмута (в первую очередь ВТД) не только не утратили свои прежние позиции, но и расширили область своего применения. В настоящее время они являются основным компонентом эрадикационной схемы квадротерапии второй (а в ряде случаев и первой) линии и могут с успехом применяться для лечения острой инфекционной диареи (в частности, диареи путешественников), а также ряда хронических заболеваний кишечника (постинфекционного СРК, лимфоцитарного и коллагенового колита). Короткие (4–8 нед) курсы терапии препаратами висмута хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов.

Список литературы

1. Бурдина Е.С., Минушкин О.Н., Зверков И.А. и др. Рациональная фармакотерапия хронического гастрита // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2009. — № 1. — С. 6–12.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Латина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз. — М., 2009. — 23 с.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Раденска-Лоповок С.Г. Эффективность висмута трикалия дицитрата (де-нола) при гастропатиях, индуцированных нестероидными про-

- тивовоспалительными препаратами: открытое контролируемое 4-недельное исследование // Тер. арх. — 2005. — № 2. — С. 45–49.
4. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висмута трикалия дицитрата // Тер. арх. — 2009. — № 6. — С. 62–67.
 5. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопroteктивные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 5. — С. 75–80.
 6. Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Ивашкин В.Т. и др. Отдаленные результаты эрадикационной терапии при атрофическом гастрите // Врач. — 2009. — № 3. — С. 47–50.
 7. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер. арх. — 2004. — № 2. — С. 27–30.
 8. Нижевич А.А., Сатаев В.У., Ахмадеева Э.Н., Арзамасцев А.Г. Тройная нифурател-содержащая антихеликобактерная терапия 1-й линии у детей // *Helicobacter*. — 2007. — Т. 12. — С. 132–135.
 9. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Синдром диарей и препараты висмута // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2008. — № 1. — С. 42–47.
 10. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным СРК с преобладанием диарей // Рус. мед. журн. — 2006. — № 2. — Приложение «Болезни органов пищеварения». — С. 3–6.
 11. Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Нижевич А.А. и др. Эффективность и безопасность применения висмута трикалия дицитрата (де-нол) у детей // Клин. фармакол. тер. — 2005. — № 1. — С. 41–44.
 12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Похальская О.Ю. и др. Применение висмута трикалия дицитрата (де-нола) — перспективное направление в патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника с диареей // Клин. мед. — 2008. — № 10. — С. 47–52.
 13. Augusto A.C., Miguel F., Mendonca S. et al. Oxidative stress expression status associated to *Helicobacter pylori* virulence in gastric disease // Clin. Biochem. — 2007. — Vol. 40. — P. 615–622.
 14. Bagchi D., McGinn Th., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 2419–2428.
 15. Bohr J., Olesen M., Tysek C., Jörnerot G. Budesonide and bismuth in microscopic colitis // Gut. — 1999. — Vol. 45 (suppl. V). — P. 202.
 16. Borsch G. Alte und Magentherapie mit Wismutsalzen. Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Toxizität // Med. Klin. — 1988. — Bd. 83. — S. 605–610.
 17. Chey W.D., Wong B.C. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102. — P. 1808–1825.
 18. Demir M., Gokturk S., Ozturk N. et al. Efficacy of ranitidine bismuth citrate containing quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapy in type 2 diabetic patients // Gut. — 2006. — Vol. 55 (suppl. V). — P. 89.
 19. DuPont H.L., Ericsson C.D., Johnson P.C. et al. Prevention of travelers diarrhea by the tablet formulation of bismuth subsalicylate // JAMA. — 1987. — Vol. 257. — P. 1347–1350.
 20. Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M. et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 7361–7370.
 21. Frommes P., Wan A. Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassium dicitrate bismuthate // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 37. — P. 533–536.
 22. Ge R., Sun X., Gu Q. et al. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in *Helicobacter pylori* // J. Biol. Inorg. Chem. — 2007. — Vol. 12. — P. 831–842.
 23. Gilster J., Bacon K., Marlink K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca²⁺, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // Dig. Dis. Sci. — 2004. — Vol. 49. — P. 370–378.
 24. Hong Cheng, Fu-Lian Hu Furazolidone, amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 21. — P. 860–864.
 25. Khurana R., Fischbach L., Chiba N. et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 25. — P. 523–526.
 26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 772–781.
 27. Oderda G., Shcherbakov P., Bontems P. et al. Results from the Pediatric European Register for Treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH) // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12. — P. 150–156.
 28. Saich R.C., Mee A.S., Myszor M., Booth J.C.L. Bismuth subsalicylate is a safe and effective treatment for microscopic colitis // Gut. — 2002. — Vol. 51 (suppl. III). — P. 307.
 29. Severi C., Abdullahi M., Tari R. et al. High efficacy of bismuth subcitrate for *Helicobacter pylori* eradication in pangastritis // Dig. Liver Dis. — 2009, doi10.16/j.dld2008.11.009.
 30. Spenard J., Aumais C., Massicotte J. et al. Influence of omeprazole on bioavailability of bismuth following administration of a triple capsule of bismuth biscalcitrate, metronidazole and tetracycline // J. Clin. Pharmacol. — 2004. — Vol. 44. — P. 640–645.
 31. Tytgat G.N.J., Noach L.A. H. *pylori* eradication // *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure / Eds. R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — London: Kluwer Academic Publishers, 1994. — P. 550–569.
 32. Weusten B.L.A.M., Sicking P.J.M., Otten H.-W. et al. Relief of dyspeptic symptoms by colloidal bismuth subcitrate in *Helicobacter*-negative and -positive patients: results of a study in general practice // Neth. J. Med. — 2000. — Vol. 57. — P. 209–214.