

# Роль препаратов висмута в повышении эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*

А.А. Шептулин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Кафедра пропедевтики внутренних болезней, г. Москва, Российская Федерация

## The role of bismuth drugs in elevation of *Helicobacter pylori* infection eradication efficacy

A.A. Sheptulin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Показать современные возможности применения препаратов висмута с целью повышения эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

**Основные положения.** В свете профилактики язвенной болезни и рака желудка борьба с инфекцией *H. pylori* приобретает все большее значение. Вместе с тем эффективность ряда схем эрадикации, в первую очередь стандартной тройной терапии, неуклонно снижается из-за растущей устойчивости штаммов *H. pylori* к антибиотикам, прежде всего к кларитромицину. Все более широкое распространение получает точка зрения, согласно которой необходимо отказаться от эмпирического назначения стандартной тройной терапии и предварительно определять устойчивость штаммов *H. pylori* к кларитромицину с помощью получения и последующего исследования культуры микроорганизмов или проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Альтернативой стандартной тройной терапии служит квадротерапия с препаратами висмута, основным из которых в настоящее время является висмута трикалия дицитрат (ВТД). Показана возможность комбинации ВТД не только с тетрациклином, но и с другими антибиотиками. Добавление ВТД к тройным схемам, содержащим кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол,

**Aim of review.** To demonstrate modern potential of bismuth agents administration for increasing of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication efficacy.

**Summary.** Prevention of peptic ulcer and stomach cancer makes eradication of *H. pylori* infection more and more important. At the same time efficacy of some eradication modes, first of all – that of standard triple therapy, steadily decreases because of growing antibiotic resistance of *H. pylori* strains, first of all – clarithromycin resistance. The concept that empirical prescription of standard triple therapy should be abandoned in favor of initial *H. pylori* clarithromycin-resistance testing by culture or real-time polymerase chain reaction became widely accepted. Bismuth-based quadrotherapy mainly – with bismuth tripotassium dicitrate (BTD) is alternative to standard triple mode therapy nowadays. Potential of BTD combination not only to tetracycline but to other antibiotics as well was demonstrated. Addition of BTD to triple therapy containing clarithromycin, levofloxacin, metronidazole allows to increase eradication efficacy for 30–40% at *H. pylori*-resistant strains. Absence of *H. pylori* resistance development to BTD, combined antibacterial and cytoprotective effects as well as good tolerance are important advantages of the drug.

**Conclusion.** Addition of BTD to triple *H. pylori* eradication modes, that include different antibiotics (clarithromycin, levofloxacin and metronidazole) provide sig-

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. – MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 09.01.2018 / Received: 09.01.2018

позволяет на 30–40% повысить эффективность эрадикации при резистентности *H. pylori* к данным антибиотикам. Важными преимуществами ВТД служат отсутствие формирования резистентности к препарату при его применении, сочетание бактерицидного и цитопротективного эффектов, хорошая переносимость.

**Заключение.** Добавление ВТД к тройным схемам эрадикации, содержащим различные антибиотики (кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол), дает возможность существенно повысить эффективность эрадикации даже при наличии резистентности *H. pylori* к указанным антибиотикам.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикация, резистентность, висмута трикалия дигидрат.

nificant increase in efficacy of eradication at antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication, resistance, bismuth tripotassium dicitrate.

**Для цитирования:** Шептулин А.А. Роль препаратов висмута в повышении эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):89-93  
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-89-93

**For citation:** Sheptulin A.A. The role of bismuth drugs in elevation of *Helicobacter pylori* infection eradication efficacy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):89-93  
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-89-93

Состоявшееся в 2016 г. Согласительное совещание «Маастрихт V» подтвердило важную роль инфекции *H. pylori* в развитии различных заболеваний: язвенной болезни, хронического гастрита, рака желудка, MALT-лимфомы желудка, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и др. [1]. Как было подчеркнуто в другом основополагающем документе («Киотское согласительное совещание по проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*»), любому человеку, у которого получены положительные результаты тестирования на наличие инфекции, при отсутствии противопоказаний должна быть предложена эрадикационная терапия. Это способствует прекращению прогрессирования воспалительных изменений, снижению риска развития язвенной болезни и рака желудка, а уменьшение распространенности инфекции среди населения приводит к снижению риска заражения здоровых лиц [2].

В то же время все большую актуальность приобретает проблема растущей резистентности инфекции *H. pylori* к антибиотикам, в первую очередь к кларитромицину, левофлоксацину, метронидазолу, в результате чего значительно снижается эффективность применяющихся схем эрадикационной терапии, прежде всего стандартной тройной терапии, включающей *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), амоксициллин и кларитромицин, которая остается наиболее распространенной схемой эрадикации в европейских странах [3]. Показано, что при применении 14-дневных схем с ИПП, амоксициллином и каким-либо третьим антибиотиком (кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол) эффективность эрадикации в слу-

чаях чувствительности *H. pylori* к этим антибиотикам превышает 95%, тогда как при устойчивости к ним она снижается до 0–40% [4].

М. Leya [5] показал, что частота эрадикации инфекции *H. pylori* в России при применении стандартной тройной терапии составляет лишь 66%. Хотя в последнем Согласительном совещании «Маастрихт V» стандартная тройная терапия остается схемой первой линии, которую рекомендуют применять в странах с невысокой (менее 15%) резистентностью к кларитромицину, появляются данные, что и в таких регионах эффективность эрадикации при ее применении снижается. Неслучайно в литературе схеме стандартной тройной терапии было присвоено «почетное» звание «терапия наследия» (legacy therapy) с намеком на то, что лучшие годы этой схемы уже в прошлом [6].

Видный французский гастроэнтеролог Ф. Меггауд [7] полагает, что оптимальным выходом из создавшегося положения является назначение схемы стандартной тройной терапии только в рамках «индивидуализированной (“tailored”) терапии» (по аналогии с «костюмом, сшитым на заказ»), которую назначают после определения чувствительности к кларитромицину при получении и исследовании культуры *H. pylori* или же методом полимеразной цепной реакции в биоптатах слизистой оболочки желудка. Один из патриархов изучения инфекции *H. pylori* D. Graham [8] считает, что лечение инфекции *H. pylori* должно перейти от «метода проб и ошибок» (trial and error therapy) к лечению, основанному на результатах определения чувствительности к антибиотикам (susceptibility-based therapy).

Однако в большинстве стран, в том числе в России, стандартную тройную терапию применяют без предварительного определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину [5]. В связи с этим на повестке дня вопрос о принципиальной возможности повышения эффективности стандартной тройной терапии за счет добавления к ней других лекарственных средств, что позволило бы назначать эту схему эмпирически, без предварительного определения чувствительности к антибиотикам. Согласно современным представлениям, основополагающую роль играют здесь препараты висмута.

История применения препаратов висмута восходит к средним векам, хотя первое сообщение об их использовании при лечении диспепсии относится к 1786 г. [9]. В XIX в. висмут для лечения заболеваний желудка с успехом применял видный немецкий терапевт А. Куссмауль [цит. по 10]. Известны различные препараты висмута (висмута субсалицилат, висмута субгаллат), но лидирующие позиции в этой группе в настоящее время прочно занимает *висмута трикалия дицитрат* (ВТД).

Биодоступность ВТД очень низкая — 0,2–0,5% от принятой дозы. После поступления в кровь более 90% препарата связывается с белками плазмы. При приеме ВТД средняя концентрация висмута в крови варьирует от 9,3 до 17,7 мкг/л. Период полувыведения препарата около 5 дней.

Первоначально ВТД рассматривали как препарат, обладающий только *цитопротективными свойствами*, который целесообразно применять для лечения язвенной болезни. При приеме ВТД в кислой среде желудочного содержимого осаждаются нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, образующие с белками комплексы, которые затем в виде защитной пленки, сохраняющейся в течение нескольких часов, покрывают язвенный кратер. ВТД инактивирует пепсин за счет образования его комплексов с висмутом, связывает желчные кислоты, увеличивает продукцию простагландинов, стимулируя таким образом выработку слизи и бикарбонатов, предохраняя от гидролитического разрушения эпидермальный фактор роста, повышая пролиферативную активность эпителиальных клеток и усиливая кровоток в слизистой оболочке желудка [11]. Высокая цитопротективная активность ВТД послужила основанием для его широкого применения в 70–80-е годы прошлого столетия при лечении обострений язвенной болезни.

В настоящее время при характеристике эффектов ВТД на первый план вышла его *антигеликобактерная активность*. В своей нобелевской лекции В. Marshall назвал день, когда он убедился в способности ВТД уничтожать культуру *H. pylori*, самым волнующим днем в своей жизни [12]. Антигеликобактерное действие ВТД, которое

проявляется при невысоких значениях его минимальной ингибирующей концентрации (25 мг/л), включает различные механизмы и считается в настоящее время мультитаргетным [13].

Образуя комплекс с белками стенки бактерий, ВТД препятствует адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам и нарушает подвижность микроорганизмов, способствуя вакуолизации и фрагментации клеточной стенки. ВТД вызывает окислительный стресс в клетках бактерий, а взаимодействуя с белками теплового шока, подавляет способность бактерий противостоять этому стрессу. Препарат угнетает активность большого количества ферментов, обеспечивающих жизнедеятельность *H. pylori* (уреазы, каталазы, протеаз, фумаразы, алкогольдегидрогеназы, гликозидазы, фосфолипазы С и А<sub>2</sub> и др.), в результате чего уменьшается продукция АТФ, нарушается гомеостаз никеля [9, 11, 13–15]. Установлено также, что ВТД препятствует проникновению протонов в бактериальную клетку, вследствие чего не происходит ожидаемого снижения рН в цитоплазме и наблюдается повышенная экспрессия генов, отвечающих за размножение бактерий. При этом возрастает активность антибиотиков (в частности, амоксицилина), эффект которых на данной стадии жизненного цикла бактерий усиливается [16].

Несомненным достоинством ВТД служит то, что к нему не развивается резистентность *H. pylori* [9, 17]. Кроме того, препарат характеризуется хорошей переносимостью. А.С. Ford и соавт. провели мета-анализ 35 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4763 пациентов, и пришли к заключению, что терапия препаратами висмута безопасна и ее хорошо переносят больные. Во время проведения такой терапии следует лишь обращать внимание на потемнение кала, связанное с образованием сульфида висмута. Описано очень небольшое число случаев развития висмутовой энцефалопатии, обычно при длительном приеме препарата в высоких дозах [18].

В соответствии с рекомендациями Согласительного совещания «Маастрихт V» квадротерапию с препаратами висмута (ИПП, препараты висмута, тетрациклин, метронидазол) назначают в качестве схемы первой линии в регионах с высокой (выше 15%) резистентностью *H. pylori* к кларитромицину. Квадротерапия с препаратами висмута может быть альтернативой стандартной тройной терапии и в регионах с низкой (ниже 15%) чувствительностью к кларитромицину. Кроме того, квадротерапия с препаратами висмута является предпочтительной схемой первой линии при лечении пациентов с аллергией к препаратам пенициллинового ряда или непереносимостью кларитромицина. По мнению F. Vazzoli, проведение квадротерапии с препаратами висмута особенно показано в регионах с высокой рези-

стентностью к метронидазолу. Как схему эрадикации второй линии четырехкомпонентную терапию с препаратами висмута рекомендуют применять в тех случаях, когда стандартная тройная терапия или квадротерапия без препаратов висмута на первом этапе лечения оказывается неэффективной [19].

Согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов, тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол, которую проводят в течение 14 дней, остаётся схемой лечения, рекомендуемой пациентам, по данным анамнеза, не принимавшим макролиды, и в регионах, где устойчивость *H. pylori* к кларитромицину ниже 15%. В случае анамнестического приёма макролидов рекомендована квадротерапия с препаратами висмута [20].

В течение длительного времени для эрадикации *H. pylori* применяли лишь одну схему с препаратами висмута, включавшую, помимо них, ИПП, тетрациклин и метронидазол, которая получила образное название «Д'Артаньян и три мушкетера» [10]. Однако в последние годы было опубликовано большое число работ, в которых приведены данные, свидетельствующие о высокой эффективности ВТД в комбинации с другими антибиотиками. Так, добавление ВТД к стандартной тройной терапии, проводимой в течение 14 дней, позволило достичь эрадикации у 92,5% больных с чувствительными к кларитромицину штаммами *H. pylori* и у 84,6% пациентов со штаммами, устойчивыми к нему. Эффективность тройной терапии без ВТД составила в таких случаях лишь 40% [4]. Обоснованность дополнительного назначения ВТД при проведении стандартной тройной терапии с целью повышения ее эффективности отмечали и другие авторы [10, 21]. В рекомендациях *Российской гастроэнтерологической ассоциации* (РГА) также подчеркивается целесообразность добавления ВТД к стандартной тройной терапии с целью повышения ее эффективности с последующим продолжением монотерапии этим препаратом в течение 4–8 нед [22].

Схожая картина наблюдалась и при добавлении ВТД к тройной терапии, включавшей ИПП, амоксициллин и левофлоксацин. В тех случаях, когда эту тройную схему применяли при лечении больных со штаммами *H. pylori*, чувствительными к левофлоксацину, эффективность ее была одинаковой (97%) как при добавлении ВТД, так и без него. При резистентности *H. pylori* к левофлоксацину эффективность эрадикации при применении схем с этим препаратом и без него составила соответственно 70,6 и 37,5% [23]. Таким образом,

добавление висмута к схемам, содержащим антибиотиками, к которым имеется устойчивость штаммов *H. pylori*, позволяет повысить эффективность этих схем на 35–40% [4].

Способность ВТД преодолевать резистентность к кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу дало некоторым авторам основание назвать ВТД «незаменимым компонентом терапии первой линии» [6]. Отмечена высокая (80–97%) эффективность модифицированных схем квадротерапии, в которых тетрациклин заменен амоксициллином и фторхинолонами [24–26]. Возможность применения в эрадикационных схемах комбинации препаратов висмута не только с тетрациклином, но и с другими антибиотиками закреплена в рекомендациях *Согласительного совещания «Маастрихт V»* [1].

19 мая 2017 г. под председательством президента РГА академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященное оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, в ходе которого было подчеркнуто, что добавление ВТД повышает эффективность не только стандартной тройной терапии, но и других схем эрадикации (в частности, последовательной), а также препятствует формированию антибиотикорезистентности [27].

Терапия с применением солей висмута оказывает положительное влияние на течение хронического гастрита после эрадикации, уменьшая выраженность воспаления, оказывая цитопротективное действие, и, что очень важно, является эффективной мерой канцеропревенции. Так, в условиях *in vivo* были продемонстрированы эффект связывания свободных радикалов ионами висмута и их способность уменьшать выраженность повреждения ДНК в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка [28]. Как показывают последние работы, висмутсодержащие препараты в перспективе могут найти применение как потенциальные эффективные противораковые средства [29].

Таким образом, в настоящее время можно отметить значительное возрастание интереса врачей и ученых к применению препаратов висмута при проведении эрадикации *H. pylori*, которое Р. Malferteiner охарактеризовал как «ренессанс препаратов висмута» [10]. При этом врачу дана большая свобода в выборе комбинации ВТД не только с тетрациклином, но и с другими антибиотиками. Его добавление к тройным схемам эрадикации (с кларитромицином, левофлоксацином, метронидазолом) позволяет повысить эффективность эрадикации на 30–40% при резистентности *H. pylori* к этим антибиотикам.

**Конфликт интересов.** Статья опубликована при поддержке компании «Астеллас Фарма».

**Conflict of interests.** The article is published with support of «Astellas Pharma» company.

## Список литературы/References

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016 October 5. doi: org/10.1136/gutjnl-2016-312288.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015; 64:1353-67.
3. McNicholl A.G., Nyssen O.P., Bordin D.S. et al. Pan-European registry on *H.pylori* management (HP-EUREG): first-line treatments and interim analysis of 20000 patients. United European Gastroenterology Week. Barcelona; 2018. - Oral presentation.
4. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for Initial *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2010; 15:233-8.
5. Leya M. The epidemiology of *H. pylori* infection and associated diseases. United European Gastroenterology Week. Postgraduate Teaching Programm. Barcelona; 2018. - Oral presentation.
6. Alkim H., Koksai A.R. Boga S. et al. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Ther 2017; 24(6):751-7.
7. Megraud F. Failed eradication for *Helicobacter pylori*. What should be done? Dig Dis 2016; 34(5):505-9.
8. Graham D.Y., Dore M.P. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. Expert Re Anti Infect Ther 2016; 14(6):577-86.
9. Mendis A.H.W., Marshall B.J. *Helicobacter pylori* and Bismuth In: Biolo-gical Chemistry of Arsenic, Antimont and Bismuth. Ed. Sun H. Wiley; 2011. P. 241-62.
10. Malfertheiner P. Welcome and introduction. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIX<sup>th</sup> International Workshop. Magdeburg; 2016. - Oral presentation.
11. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Препараты висмута - фармакологические основы клинического эффекта. Лечащий врач 2015; 10:67-73 [Okovity S.V., Ivkin D.Yu. Bismuth drugs – pharmacological basis of clinical efficacy. Lechashchy vrach 2015; 10:67-73].
12. Marshall B.J. *Helicobacter* Connections, Nobel lecture. In: The Nobel Prizes. Ed. Grandin K. Stockholm; 2006. P. 250-77.
13. Wang Y., Hu L., Xu F. Integrative approach for the analysis of the proteome-wide response to bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. Chem Sci 2017; 8(6):46-26.
14. Li H., Sun H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth. Curr Opin Chem Biol 2012; 16:74-83.
15. Chen Z., Zhou Q., Ge R. Inhibition of fumarase by bismuth (III): implications for the tricarboxili acid cycle as a potential target of bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. Biometals 2012; 25:95-102.
16. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate (CBS) impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth dependent antibiotics. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42(7):922-33.
17. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. Cur Gastroenterol Rep 2018; 18(7):33.
18. Ford A.C., Malfertheiner H., Giguere M. et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2008; 15(48):7361-70.
19. Bazzoli F. Update on management of *Helicobacter pylori* infection and the role of bismuth. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIX<sup>th</sup> International Workshop. Magdeburg; 2016. - Oral presentation.
20. Chey W.D., Leonitiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Am J Gastroenterol 2017; 1123:212-38.
21. Dore M.P., Lu H., Graham D.J. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. Gut 2016; 0: 1-9 doi:10.1136/gutjn-2015-311019.
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ланина Т.Л., Шенгулин А.А. и комитет экспертов. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. and expert board. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1): 87-9].
23. Liao J., Zheng Q., Liang X. et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. Helicobacter 2013; 18:373-7.
24. Zhang W., Chen Q., Liang X. et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. Gut 2015; 64(11):1715-20.
25. Chen Q., Zhang W., Fu Q. et al. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized non-inferiority trial of amoxicillin or tetracycline in bismuth quadruple therapy. Am J Gastroenterol 2016; 111(12): 1736-42.
26. Marušić M., Dominković L., Majstorović Barać K. et al. Bismuth-based quadruple therapy modified with moxifloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. Minerca Gastroenterol Dietol 2017; 63(2):80-4.
27. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ланина Т.Л., Шенгулин А.А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):4-21 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of literature and resolution of Advisory council of the Russian gastroenterological association). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4): 4-21].
28. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б. и др. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H.pylori* и пролонгированном приеме препарата. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(6):21-8 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B. et al. Assessment of the cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on stomach mucosa at *H.pylori* eradication and prolonged drug administration. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(6): 21-8].
29. Keogan D.M., Griffith D.M. Current and potential applications of bismuth-based drugs. Molecules 2014; 19:15258-97.