

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУБЦИТРАТА ВИСМУТА В ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМАХ

Болезни желудочно-кишечного тракта всегда были и остаются одними из наиболее часто встречающихся заболеваний как среди взрослого населения, так и у детей. Понос или изжога, метеоризм и сопровождающая его флатуленция или отрыжка – вот основные жалобы. В основе всех этих жалоб лежат две основные причины: или это избыточное образование кислоты и (или) ее слишком длительное воздействие в желудке и пищеводе, или нарушение работы кишечника вследствие органических или функциональных нарушений.

Ключевые слова: болезни ЖКТ, *H.pylori*-инфекция, соли висмута, *Улькавис*®.

P.L. SCHERBAKOV, MD, Prof., T.N. KALACHNYUK, PhD in medicine, A.A. ARKHIPOV, PhD in medicine
Scientific Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, FMBA of Russia
BISMUTH SUBCITRATE IN ERADICATION REGIMENS.

Gastrointestinal disorders have always been and remain among the most common diseases both in adults and children. Diarrhea or heartburn, bloating and the accompanying flatulence or belching are the common complaints. All of these are explained by two major causes: either excessive formation of acid and (or) prolonged exposure of the stomach and esophagus to the acid, or intestinal disorders due to organic or functional lesions.

Keywords: gastrointestinal diseases, *H.pylori* infection, bismuth salts, *Ulcavis*.

Врачи с незапамятных времен, когда еще само понятие «врач» смешивалось с терминами «чародей» и «алхимик», пытались не только лечить эти состояния с помощью трав, но и активно использовали результаты достижений тогда еще молодой (первая половина XV в.) науки – геологии, применяя различные ископаемые, в том числе соли тяжелых металлов. Висмут (лат. Bismuthum или bisemutum происходит от нем. weisse Masse, «белая масса») впервые упоминается в письменных источниках раннего Средневековья в 1450 г., а описал его немецкий ученый и исследователь, праотец современного горного дела и металлургии Георг Агрикола в 1456 г. (Georgius Agricola (1494–1555) [1, 2]. Впервые свойства 83-го элемента таблицы Менделеева были изучены и описаны шведским химиком Берцелиусом в 1819 г. [2]. Врачи с давних пор использовали эту белую массу с лечебной целью, применяя с успехом его для лечения диареи как неплотное вяжущее средство.

Открытие в 1983 г. *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) в слизистой оболочке желудка коренным образом изменило взгляд на этиопатогенез воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта.

Среди средств, обладающих антибактериальным эффектом, одним из первых препаратов, которые начали использоваться для лечения *H.pylori*-инфекции, стал ВТД (висмута трикалия дицитрат, или субцитрат висмута), превращающийся в просвете желудочно-кишечного тракта в коллоидную субстанцию. На вооружении у медиков имелось большое разнообразие солей висмута: субнитрат, субкарбонат, субгалат, тартрат и субсалицилат [4]. Однако активность их была различна. Рядом исследователей

определялась МИК (минимальная ингибирующая концентрация) в отношении *H.pylori* для различных солей висмута и было обнаружено, что МИК висмута трикалия дицитрата является наименьшей [10, 15, 22].

В то же время коллоидный трикалия дицитрат (ВТД) является единственной солью, растворимой в воде. Висмута субцитрат был впервые выведен на рынок Европы в 1971 г., и с этого времени увеличивается опыт его применения.

Оптимум растворимости ВТД в желудочном соке лежит между pH 4 и 7. Соединение дицитрата с гидроокисью висмута способствует образованию молекулярных комплексов различной структуры и размеров, что приводит к переходу водного раствора в коллоидный [23]. Обладая большим количеством свободных радикальных связей, коллоидная форма субцитрата висмута образует на поверхности слизистой оболочки, особенно в местах ее повреждения, прочную биологическую пленку, надежно связываясь со свободными радикалами поврежденного эпителия. Он выступает своеобразным стабилизатором клеточных мембран эпителиоцитов, что позволяет быстро восстановить нормальную архитектуру эпителия. Кроме защитных свойств, трикалия дицитрат висмута, попадая на поверхность слизистой оболочки эпителия, стимулирует локальный синтез простагландинов, в частности простагландина E2 [5, 11, 14]. Через эту пленку уже не могут воздействовать агрессивные среды желудка – соляная кислота, ферменты. В результате чего достаточно быстро происходит репарация поврежденного дефекта слизистой оболочки и заживление язв и эрозий [12, 18]. ВТД, стимулируя секрецию гидрокарбонатов, образует комплексы со слизью, создавая барьер для диффузии соля-

ной кислоты [19, 24], и, кроме того, ингибирует пептическое разрушение эпидермального фактора роста – пептида, вырабатывающегося подчелюстными слюнными железами и стимулирующего рост эпителиальных клеток слизистой оболочки [17].

Антихеликобактерные свойства ВТД обеспечивают за счет снижения адгезии *H.pylori* к клеткам эпителия; ослабления действия ферментов *H.pylori*, таких как уреазы, каталазы, липазы; разрушения бактериальной стенки, образования комплексов-депозитов на бактериальной стенке и в периплазматическом пространстве [6, 9, 16]. Соли висмута нарушают адгезию хеликобактерий, а окруженные тонкой пленкой коллоидного субцитрата стенки бактерий разрушаются. В этом отношении другие соли висмута не могут составить конкуренцию ВТД, т. к. у большинства из них рост антиадгезивной активности начинается после концентрации 500 мкг/мл, в то время как у субцитрата висмута она составляет практически 100% при концентрации в тысячу раз меньше. Коллоидная форма ВТД позволяет ему эффективно пенетрировать в желудочную слизь, поэтому препарат хорошо проникает в глубь желудочных ямок и даже может захватываться эпителиоцитами, что позволяет ему уничтожать бактерии, находящиеся в недостижимости для других антибактериальных средств. При этом обеспечивается высокая безопасность для организма, т. к. концентрация самого висмута в разы меньше, чем при использовании других солей этого металла (нитрат висмута, субгаллат и др.).

При приеме ВТД внутрь менее 1% препарата всасывается в желудке и тонкой кишке и элиминируется с почками, а остальная часть выводится из организма кишечником [7, 20]. Было обнаружено также, что при одновременном применении омепразола с ВТД повышалась абсорбция висмута из последнего, что приводило к повышению его концентрации в сыворотке крови [21]. Нельзя забывать, что, несмотря на многие положительные качества этого препарата, он является солью тяжелого металла.

Открытие в 1983 г. *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка коренным образом изменило взгляд на этиопатогенез воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта

А эта группа препаратов опасна развитием многих побочных эффектов или осложнений при их передозировке, превышающей норму потребления в 1 000 раз. При приеме ВТД возможными осложнениями могут стать развитие различных диспепсических реакций (тошнота, рвота, снижение аппетита, неприятный (металлический) вкус во рту, метеоризм, запоры). Причинами указанных явлений является повышение в сыворотке крови концентрации висмута. Так, признаки висмутотоксической энцефалопатии (такие как головная боль, головокружение, повышенная возбудимость или сонливость, нарушение сна, депрессия, светобоязнь, шаткость походки) начинают проявлять-

ся при концентрации висмута выше 1500 мкг/л (Buge A. et al., 1981), другие побочные эффекты могут проявляться при повышении концентрации висмута в крови свыше 100 мкг/л (Froome PR et al., 1989), учитывая, что стандартная концентрация препарата во время приема составляет 3–58 мкг/л. Высокая эффективность и широкая доступность препаратов висмута в середине XX в. привели к его чрезмерному употреблению во многих странах Европы, в результате чего в таких странах, как Франция, Италия, отмечались множественные случаи висмутотоксического отравления с развитием энцефалопатии и даже летальными исходами. В результате этого препараты висмута, в т. ч. и трикалия дицитрат, в некоторых странах Европы до сих пор не используются.

Кроме защитных свойств, трикалия дицитрат висмута, попадая на поверхность слизистой оболочки эпителия, стимулирует локальный синтез простагландинов, в частности простагландина E2. Через эту пленку уже не могут воздействовать агрессивные среды желудка – соляная кислота, ферменты

Однако дальнейшее изучение фармакокинетики этого препарата показало, что ВТД замедляет процессы всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклин, амоксициллин), тем самым способствуя повышению их концентрации в желудочном содержимом – месте приложения при лечении хеликобактериоза. В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было показано, что ВТД обладает синергизмом с другими антибиотиками в отношении *H.pylori*. Благодаря этому свойству он стал непременным компонентом антихеликобактерной терапии, а его сочетание с двумя антибиотиками и поныне называют «классической тройной терапией» [3]. Кроме того, применение ВТД в качестве базисного препарата является одним из способов преодоления резистентности *H.pylori*. Это положение подтверждается изучением антибактериальной активности *in vitro*-комбинаций различных препаратов с кларитромицином и амоксициллином в отношении штаммов *H.pylori*, чувствительных или резистентных к макролидам. Было показано, что свойства ВТД играли решающую роль в преодолении резистентности штаммов и получении стойкого бактерицидного эффекта указанных комбинаций препаратов.

На фармацевтическом рынке России с успехом используется и применяется несколько видов субцитрата висмута, представленных несколькими фармацевтическими компаниями.

Целью исследования являлось определение активности в составе известных эрадикационных схем, рекомендованных РГА, описанных многими исследователями ранее, нового представителя висмута трикалия дицитрата – Улькавис® (КРКА) [28].

Для оценки эффективности и безопасности применения различных схем тройной терапии, базисным препаратом которых является коллоидный трикалия дицитрат

висмута (Улькавис®), нами было обследовано 88 больных, страдавших хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), ассоциированными с *H.pylori*-инфекцией, в возрасте от 18 до 87 лет (46 мужчин и 42 женщины). Все они имели длительный анамнез заболевания. Большинство больных в анамнезе неоднократно получали курсы антацидов, цитопротекторов или эрадикационную терапию. Все пациенты имели типичную клиническую картину, характерную для воспалительных заболеваний ВОПТ. При эндоскопическом исследовании обнаружилось, что у 18% больных, независимо от пола, имелись эрозии слизистой оболочки различных отделов желудка (преимущественно геморрагические, в своде и антральном отделе), 6,5% определялись активные единичные язвы луковицы двенадцатиперстной кишки, а у 16 мужчин в возрасте старше 45 лет и 19 женщин в том же возрасте – активные язвы тела или антрального отдела желудка (34,8 и 21,4% соответственно). Исследование носило характер открытого несравнительного клинического наблюдения.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009 и Statistica 10 в среде WINDOWS XP. Рассчитывали средние величины (M), их ошибки (m), стандартное отклонение (SD). Вариационные ряды анализировались на соответствие закону нормального распределения с помощью признака Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различий средних величин при нормальном распределении определялась по критерию Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрические критерии (Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица). Оценку взаимосвязей признаков осуществляли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий относительных величин (% и ‰) определяли с помощью углового преобразования Фишера.

В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было показано, что ВТД обладает синергизмом с другими антибиотиками в отношении *H.pylori*. Благодаря этому свойству он стал непременным компонентом антихеликобактерной терапии, а его сочетание с двумя антибиотиками и поныне называют «классической тройной терапией»

Для диагностики *H.pylori*-инфекции применялись полимеразная цепная реакция (ПЦР) биопсийного материала из антрального и фундального отделов желудка, ПЦР копрофильтрата, иммуноферментный анализ фекалий (ИФА), гистологическое исследование биоптатов; в качестве экспресс-диагностики использовались быстрый уреазный тест и серологическая диагностика. Положительные результаты ПЦР биопсии были получены у 93%, кала – у 56%, ИФА кала – у 89%, быстрого уреазного теста – у 79%, серологии – у 90% больных. При гистологическом исследовании у 100% пациентов были обнаружены хеликобактерии.

Все больные в течение 14 дней получали эрадикационную терапию. Учитывая, что в анамнезе большинства больных имелся опыт предыдущего неудачного проведения эрадикационной терапии или повторное обсеменение больных при контакте с бактерионосителями, применялась одна схема лечения, которая включала применение ингибиторов протонной помпы: Нольпаза® (КРКА) 20 мг 2 р/сут, Улькавис® 240 мг 2 р/сут в течение 14 дней.

В ходе проведения лечения ни у одного больного не возникало существенных побочных эффектов в виде диспепсических расстройств, нарушений стула, которые вынудили бы прекратить терапию. Все больные на фоне лечения с 3–6-го дня отмечали уплотнение каловых масс и потемнение стула. Однако запоров ни у одного больного не наблюдалось

На этом фоне дробно использовалось применение антибактериальных препаратов – первые семь дней терапии назначался кларитромицин (Фромилид® (КРКА)) 500 мг 2 р/сут, последние семь дней – нифуратель (Макмирор®) 200 мг 2 р/сут. Выбор препарата Фромилид® в качестве кларитромицина определялся его оптимальными, на наш взгляд, характеристиками в соотношении «доказанная эффективность/цена/европейское качество». После окончания эрадикационной терапии у больных с наличием язв в желудке прием Улькависа продлевался еще на одну неделю. Контроль за эрадикацией проводился через 1,5 мес. после окончания курса эрадикации. Эндоскопический контроль проводился через 2 нед. от начала терапии. Выбор Нольпазы в качестве ингибитора протонной помпы в использованной нами эрадикационной терапии определялся тем, что возрастные больные, входящие в группу, страдали, кроме язвенной болезни и гастрита, сопутствующими заболеваниями – сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистой недостаточностью и пр. Пантопразол (Нольпаза®) по сравнению с другими ИПП (ингибиторами протонной помпы) не вступает в конфликт интересов за цитохром P450 с другими лекарственными препаратами.

Причиной продолжения назначения Улькависа больным с язвами желудка явилась неполная репарация язвенных дефектов у 8 первых пациентов с данным диагнозом (0,08%), находившихся под наблюдением. У больных с активными язвами луковицы ДПК репарация язвенных дефектов наступала уже после проведения двухнедельной эрадикационной терапии ($p < 0,05$). После продленной терапии Улькависом ни у одного больного с язвами желудка активных язвенных дефектов обнаружено не было ($p < 0,05$). После проведенной терапии у всех больных была достигнута клиническая ремиссия и отмечалась положительная динамика эндоскопической картины. В ходе проведения лечения ни у одного больного не возникло сколько-нибудь существенных побочных эффектов в виде диспепсических расстройств, нарушений стула, которые вынудили бы прекратить терапию. Все больные



**НЕ ПОЗВОЛЯЙТЕ ГАСТРИТУ
ОГРАНИЧИВАТЬ ВАШУ ЖИЗНЬ**



**Двойной механизм*
защиты от язвы
и гастрита¹**

УЛЬКАВИС®

висмута трикалия дицитрат
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг



* Согласно фармакологическим свойствам действующего вещества в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Источники информации: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Улькавис®.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1
Тел.: (495) 981-10-95, Факс: (495) 981-10-91, www.krka.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

на фоне лечения с 3–6-го дня отмечали уплотнения каловых масс и потемнение стула. Однако запоров ни у одного пациента не наблюдалось. При первых признаках уплотнения стула больным рекомендовалась коррекция водного баланса (в среднем 30 мл на 1 кг массы тела), после чего стул нормализовался.

После окончания эрадикационной терапии у больных с наличием язв в желудке прием Улькависа продлевался еще на одну неделю. Контроль за эрадикацией проводился через 1,5 мес. после окончания эрадикационной терапии. Эндоскопический контроль проводился через 2 нед. от начала терапии

В ходе выполнения исследования было отмечено улучшение состояния слизистой оболочки и других отделов желудочно-кишечного тракта. Так, у 32 больных (36,4%) имелись явления эзофагита (по данным эндоскопии) до начала исследования, из них у 19 человек в возрасте до 57 лет (59,4%) – у 12 женщин и 7 мужчин – в нижней трети

пищевода определялись линейные эрозии до 1,5 см. Пациенты при этом жаловались на дискомфорт и периодически возникающую изжогу. После проведения эрадикационной терапии при эндоскопическом контроле репарация эрозий наступила у всех больных, а жалобы на диспепсию и изжогу исчезли уже на 4-й день от начала лечения.

Проведенное исследование не только показало высокую эффективность эрадикационной терапии с применением ВТД в качестве основного компонента схемы эрадикации (эрадикация по группе составила 89,6%), но и доказало его безопасность при использовании в терапевтических дозах и непродолжительным курсом. Более того, Маастрихтский консенсус пятого созыва (2015) не только утвердил в настоящее время саму эффективность эрадикационных схем на основе препаратов висмута, но и рекомендовал их использовать в качестве терапии «первой линии». Препарат Улькавис® показал хорошую эффективность в качестве агента эрадикационной терапии и репаранта слизистой оболочки при эрозивных или язвенных поражениях различных отделов желудочно-кишечного тракта – пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.



ЛИТЕРАТУРА

- Агрикола Г. Про гірничу справу в дванадцяти книгах (книги I–VI)/ Переклад і редакція В. Білецького, Г. Гайка. Донецьк: Східний видавничий дім, 2014.
- Дрица М.Е. Свойства элементов. Металлургия, 1985: 292-302, 672.
- Исаков В.А. Коллоидный субцитрат висмута (ВТД): новые данные о механизмах действия и перспективы применения при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Сб. материалов VIII тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. 18.05. 99 г., Уфа. С. 16-20.
- Калинин А.В. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и пути ее преодоления. Место ВТД в современных схемах эрадикационной терапии. *Терапевтический архив*, 2001, 8: 73-75.
- Beil W, Bierbaum S, Sewing KF. Исследование механизма действия коллоидного субцитрата висмута. Взаимодействие с пепсином. *Pharmacology*, 1993, 7(2): 141-144.
- Beil W, Birkholz C, Wagner S, Sewing KF. Bismuth subcitrate and omeprazole inhibit *Helicobacter pylori* F1-ATPase. *Pharmacology*, 1995, 50(5): 333-337.
- Dresow B, Fischer R, Gabbe EE, Wendel J, Heinrich HC. Bismuth absorption from 205Bi-labelled pharmaceutical bismuth compounds used in the treatment of peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27(4): 333-336.
- Froome PR, Wan AT, Keech AC, McNeil JJ, McLean AJ. Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassium dicitrate bismuthate. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989, 37(5): 533-536.
- Ge Z, Zhang D, Xiao S et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* alone heal duodenal ulcers? *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 53-58.
- Goodwin CS, Blake P, Blincow P. The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against *Campylobacter pyloridis*. *Antimicrob. Chemother.*, 1986: 309-314.
- Hall DWR, van de Hoven WE. Protective properties of colloidal bismuth subcitrate on the gastric mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1986, 21(Suppl 122): 11-13.
- Holroyde MJ, Yeakle C, Pepple S. Gastric cytoprotection by bismuth subsalicylate. *Gastroenterology*, 1984, 86: 1116A40.
- Iwanczak F, Rajska H, Iwanczak B, Gorecka H. Bismuth concentration in blood and urine of children treated with ventrisol (polfa) preliminary study. *Rocz Akad Med Bialymst*, 1995, 40(3): 685-61.
- Konturek SJ, Radeski T, Piastucki I et al. Studies on the gastroprotective and ulcer healing effects of colloidal bismuth subcitrate. *Digestion*, 1987, 37(Suppl 2): 8-15.
- McNulty CAM, Dent J, Wise R. Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter pyloridis* to 11 antimicrobial agents. *Antimicrob. Chemother.*, 1985: 837-838.
- Roghani HS, Massarrat S, Pahlwanzadeh MR, Dashi M. Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of *Helicobacter pylori* and its resistant strains. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, 11: 709-712.
- Slomiany BL, Bolski J, Saros Ekl, Slomiany A. Коллоидный висмута субцитрат (ВТД) ингибирует пептическое разрушение эпидермального фактора роста. *Gastroenterology*, 1998, 94(Suppl 5, Pt 2): 431.
- Slomiany BL, Nishikawa H, Bolski J, Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85: 390-393.
- Tasman-Jones C, Maher C, Thomsen L et al. Mucosal defenses and gastroduodenal disease. *Digestion*, 1987, 37(Suppl 2): 1-7.
- Tillman LA, Drake FM, Dixon JS, Wood JR. Review article: safety of bismuth in the treatment of gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996, 10(4): 459-47.
- Treiber G, Walker S, Klotz U. Omeprazole-induced increase in the absorption of bismuth from tripotassium dicitrate bismuthate. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 55(5): 486-491.
- Vogt K, Warrelmann M, Hahn H. Минимальные ингибирующие концентрации солей висмута для *Helicobacter pylori*. *Zbl. Bact.*, 1989, 271(3): 304-310.
- Weiriks J, Hespe W, Jaloty KD, Koekkoek PH, Lavy U. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol). *Scand. J. Gastroenterol.*, 1982, 17(Suppl 80): 11-16.
- Crampton JR, Gibbons LC, Rees WDW. Effects of certain ulcer-healing agents on amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1986, 21(Suppl 125): 113-116.
- Roma-Gianinikou E, Shcherbakov P. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*, 2002, 7(Suppl 1): 50-56.
- Nijevich A, Shcherbakov P. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in school children in Russia. *J of gastroenterology and hepatology*, 2004, 19: 490-496.
- Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H.pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3). *Consilium medicum, Гастроэнтерология*, 2006, 1: 36-41.
- Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол.*, 2012, 1: 87-89.