

Вісмуту субцитрат — 230 років гастропротекції

Препарати солей вісмуту понад два століття застосовують у медицині, і вони досі не втратили позицій в арсеналі лікаря-гастроентеролога. Натепер вісмут – з-поміж найчастіше призначуваних для лікування травної системи засобів, важливий компонент лікування гелікобактер-асоційованих гастритів і виразок шлунка та дванадцятипалої кишки.



На питання «ЗУ» про використання препаратів вісмуту люб'язно погодилася відповісти **завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктор медичних наук, професор Лілія Степанівна Бабінець.**

Відколи лікарі користуються препаратами вісмуту?

– Першу писемну згадку про застосування препаратів вісмуту в медичних цілях датовано 1785 роком (Lambert J.R., 1991). Тоді вісмутом користувалися для лікування ушкоджень шкіри й виразок шлунка, паразитарних хвороб, колітів, а також для профілактики і лікування діареї. Науковці й клініцисти вивчали різні солі вісмуту (субнітрат, субкарбонат, тартрат тощо), а за наших днів провідні позиції посів колоїдний вісмуту субцитрат (ВСЦ).

То яке ж головне поле застосування ВСЦ?

– Передусім лікування гелікобактерних гастритів і виразкових дефектів.

Відкриття *Helicobacter pylori*, яке 1983-го здійснили J.R. Warren і B.J. Marshall, різко змінило погляди на пептичну виразку й здійняло нову хвилю цікавості науковців і практичних лікарів до препаратів вісмуту, бо солі цього металу виявилися здатними пригнічувати ріст гелікобактера в поєднанні з антибіотиками і/або кислотосупресивною терапією (Wolle K., Malfertheiner P., 2007; Marshall B.J., Warren J.R., 1984).

Як слід лікувати гелікобактерні виразки й гастрити відповідно до засад доказової медицини?

– Сучасну терапію цих станів регламентує V Маастрихтський консенсус, який відбувся (2015) у Флоренції. Так, у регіонах із низькою (<15%) резистентністю до кларитроміцину першою лінією лікування виступає потрійна терапія (інгібітор протонної помпи (ІПП), амоксицилін, кларитроміцин). Вісмутумісна квадротерапія є рекомендованою альтернативою або методом, який слід обрати в разі невдачі потрійної терапії.

А яку тактику слід обрати за умов очікувано високої резистентності гелікобактера до кларитроміцину?

– У регіонах із високою (>15%) резистентністю до кларитроміцину в ролі першої лінії лікування рекомендується вісмутумісна чи безвісмутна квадротерапія або одночасна терапія ІПП, кларитроміцином, амоксициліном, нітроїмідазолом.

Чи можлива резистентність одразу до кількох антибіотиків і що робити в такому разі?

– Звичайно, можлива. У регіонах із високою подвійною резистентністю до кларитроміцину й метронідазолу в ролі першої лінії обирають вісмутумісну квадротерапію. З огляду на локальну картину резистентності гелікобактера можна додавати до стандартних ІПП і ВСЦ два оптимальні антибіотики (наприклад, фуразолідон, тетрациклін, метронідазол, амоксицилін). Таку схему рекомендовано в Китаї, де резистентність до метронідазолу становить 20-40%, а до кларитроміцину – 60%. У разі недоступності тетрацикліну в регіонах із високою резистентністю до кларитроміцину можна додавати ВСЦ до стандартної потрійної терапії. Слід зазначити, що останній варіант є потенційно перспективним для України, де тетрациклін доступний лише в дозі 100 мг: для пацієнта це означає вживання 20 таблеток препарату на добу.

Скільки має тривати вісмутумісна ерадикаційна терапія?

– Тривалість вісмутумісної квадротерапії має становити 14 днів, хоч є докази високої ефективності 10-денного курсу.

Який механізм дії вісмуту?

– Є гіпотеза, що вісмут гальмує уреазу гелікобактера, блокуючи її активну ділянку. Утім, інше дослідження показало, що ВСЦ протидіє надходженню протонів у цитоплазму бактерій, перешкоджаючи закисненню її та росту мікробної

клітини (Markus E.A. et al., 2016). Цікаво, що цей ефект зменшує потребу потужної кислотосупресії, спрямованої на повноцінну дію антибіотиків, таким способом забезпечуючи вищі рівні ерадикації.

Чи робить ВСЦ інші сприятливі впливи, крім антигелікобактерного?

– Безперечно. Передусім власний бактерицидний ефект ВСЦ підсилюється тим, що цей засіб запобігає адгезії гелікобактера до епітеліальних клітин та інгібує ферменти, секретовані цією бактерією (протеази, ліпази, глікозидази, фосфоліпази). Крім того, *in vitro* показано, що ВСЦ та слиз шлунково-кишкового тракту формують глікопротеїново-вісмутний комплекс, що утворює непроникний для соляної кислоти бар'єр, під яким заgoюються виразкові дефекти. Слід зазначити, що ВСЦ також стимулює продукцію простагландину E_2 з подальшим олужненням слизової оболонки й посиленням власного противиразкового захисту (Wagstaff A.J. et al., 1988). ВСЦ реалізує цитопротекторну дію, сприяючи нагромадженню епідермального фактора росту в ділянці виразки (Lee S.P., 1991).

Як коротко узагальнити фармакологічні властивості ВСЦ?

– Якщо зробити це максимально лаконічно, то в такий спосіб: бактерицидна дія на *Helicobacter pylori*, обволікаюча дія на дні виразки, інактивація пепсину, зв'язування жовчних кислот, стимуляція біосинтезу простагландинів, пригнічення біосинтезу лейкотриєнів, утворення захисних комплексів із слизом, пригнічення ферментів гелікобактера, сприяння нагромадженню епітеліального фактора росту, стимуляція росту епітелію (Graham D.Y., Lee S.-Y., 2015). Загалом ВСЦ має двонаправлену дію відповідно до т. зв. моделі терезів Шея, тобто послаблює вплив агресивних чинників (*H. pylori*, жовчні кислоти) і посилює вплив чинників захисту (простагландини, слиз, епітеліальний фактор росту).

Якою є ефективність вісмутумісної ерадикаційної терапії?

– У різних дослідженнях автори здобувають відмінні результати, що зумовлено застосуванням різних ІПП та антибіотиків, відмінностями у способі оцінювання клінічних результатів та в контингенті учасників. Наприклад, у китайському дослідженні вісмутумісна квадротерапія, призначена в ролі першої лінії, забезпечила 99% успішної ерадикації гелікобактера (Hu T.H. et al., 2011).

Чи є дослідження монотерапії вісмутом?

– Хоча тепер такий метод практично не застосовують, показано, що монотерапія вісмутом може повністю усувати гелікобактерну інфекцію (Lambert J.R. et al., 1988; Marshall B.J. et al., 1993; McNulty C.A., 1990). Перші випробування антигелікобактерної терапії ВСЦ продемонстрували успішну ерадикацію в 10-30% випадків (Borsch D.M., Graham D.Y., 1991). У дослідженні J.G. Coghlan і співавт. (1987) порівнювали ефективність лікування дуоденальних виразок колоїдним ВСЦ і циметидином. Протягом 1 року спостереження рецидиви виразок відбулися в 79% групи циметидину та в 27% групи ВСЦ. Щодо ерадикації гелікобактерної інфекції, то вона мала місце у 43% хворих групи ВСЦ і не зафіксована у жодного пацієнта групи циметидину. На ту пору виразки вважали невеличкими, тож такий ефект ВСЦ спричинив своєрідну тиху революцію і ерадикацію гелікобактера під дією вісмуту почали вивчати надзвичайно широко (Martin D.F. et al., 1981; Vantrappen G. et al., 1982; Miller J.P. et al., 1982; Kang J.Y., Piper D.W., 1982; Shreeve D.R. et al., 1983; Bianchi P.G. et al., 1984; Hamilton I. et al., 1986; Bianchi P.B. et al., 1986).

Чи є нестандартні схеми ерадикації?

– Так. Вони різняться добром антибіотиків, наприклад квадротерапія на основі вісмуту, ІПП, амоксициліну й левофлораксину. Додавання вісмуту до комбінації трьох останніх засобів підвищувало ефективність лікування гастритів, спричинених левофлораксин-резистентним гелікобактером, від 37 до 71%. А. Uygun і співавт. (2012) запропонували послідовну вісмутумісну схему, що передбачає пантопрозол (40 мг/добу) і ВСЦ (300 мг 2 р/добу) протягом 14 днів у сполученні з амоксициліном (1000 мг 2 р/добу) протягом перших 7 днів і тетрацикліном (500 мг 4 р/добу) та метронідазолом (500 мг 3 р/добу) протягом наступних 7 днів.

Які чинники впливають на дієвість антигелікобактерної терапії?

– Один із найважливіших аспектів, якому натепер приділяють значну увагу, коли лікують багато хронічних хвороб, – це прихильність до лікування. Якщо її немає, про успіх не йдеться. Показано, що прихильність до вісмутумісної квадротерапії є досить високою і перевищує, наприклад, аналогічний показник щодо потрійної терапії з левофлораксацином (Cao Z. et al., 2015).

У чому полягають переваги вісмутумісних схем?

– Вісмут має синергетичний з антибіотиками ефект і запобігає розвитку резистентності до метронідазолу, кларитроміцину й левофлораксину (Chiba N., 2000). Загалом вісмутумісні схеми вважають найменш залежними від показників антибіотикорезистентності, що особливо важить в Україні, де чутливість гелікобактера визначають українською, а антибіотики часто призначають неконтрольовано. Дехто з авторів зазначає, що з огляду на світове зростання резистентності до кларитроміцину слід змістити акцент зі стандартної потрійної терапії на вісмутумісні схеми. А ще слід додати, що рівень усмоктування ВСЦ дуже низький, тож цей препарат має локальну дію без несприятливих системних наслідків.

Якими є побічні ефекти терапії ВСЦ?

– Загалом ВСЦ – це високобезпечний препарат. Біодоступність колоїдного ВСЦ за перорального вживання становить 0,16-0,28%, тобто препарат практично не всмоктується, що забезпечує мінімальну кількість побічних ефектів (Benet L.Z., 1991). Пацієнтів слід попереджати про можливу зміну кольору калу, адже цей побічний ефект лікування препаратами вісмуту може налякати хворого, хоч і не має небезпечних наслідків. Почорніння калу є результатом виділення вісмуту у формі сульфідної солі.

У метааналізі А.С. Ford і співавт. (2008), який охоплював 35 рандомізованих контрольованих досліджень з участю 4763 пацієнтів, почорніння калу було єдиним побічним ефектом, частота якого перевищувала показники плацебо чи іншого призначеного лікування. Важливо, що ВСЦ не чинить впливу на секреції соляної кислоти, бо індукована медикаментами гіпохлоргідрія є потенційно небезпечним патологічним станом (Wagstaff A.J. et al., 1988).

Чи застосовують ВСЦ у лікуванні дітей?

– Так, з 4 років. Застосування потрійної вісмутумісної терапії (амоксицилін, метронідазол, ВСЦ) протягом 7 днів завершувалося клінічним успіхом у 80% дітей із гелікобактерним гастритом і болем у животі. Потенційно небезпечних побічних явищ не зафіксовано (Shamaly H. et al., 2000).

Як правильно призначати ВСЦ?

– Дорослим і дітям від 14 років призначають по 1 капсулі 4 р/добу за 30 хв до їжі, а також перед сном або по 2 капсули 2 р/добу. Дітям віком 8-14 років рекомендовано вживати по 1 капсулі 2 р/добу, дітям віком 4-8 років – у дозі 8 мг/кг/добу за 2 вживання. Тривалість курсу лікування зазвичай становить 4-8 тиж, а за призначення комбінованої антигелікобактерної терапії – 7-14 днів.

У лікуванні яких хвороб, окрім гелікобактерного гастриту й виразки, застосовують ВСЦ?

– Є дані, що долучення ВСЦ до лікування синдрому подразненого кишечника з діареєю покращує якість життя пацієнтів (Daghaghzadeh H. et al., 2018). Окрім того, ВСЦ уживають мандрівники, коли слабують на діарею.

Довідка «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України зареєстровано препарат колоїдного ВСЦ під назвою Віс-Нол («Фармак», Україна). Одна капсула Віс-Нолу містить 120 мг активної речовини. Доступна ціна вітчизняного препарату дає змогу широко застосовувати Віс-Нол усіма категоріями населення, які потребують антигелікобактерної терапії на основі вісмуту. Тривалий клінічний досвід застосування Віс-Нолу підтверджує ефективність і безпечність препарату.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



ВІС-НОЛ®

для лікування гастриту
та виразкової хвороби шлунку
і дванадцятипалої кишки*



ДІЯ
ВІС-НОЛУ:



АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНА*



ГАСТРОПРОТЕКТОРНА*



РЕГЕНЕРУЮЧА*



ПРОТИЗАПАЛЬНА*

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віс-Нол

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. №UA/5192/01/01 від «19» липня 2016 р. (наказ МОЗ України від «19» липня 2016 р. № 730). УКР/ПРОМО/05/2019/ВІС/ПБ/001



Виробник: ПАТ «Фармак»
04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 факс: +38 (044) 485-26-86
e-mail: info@farmak.ua веб-сайт: www.farmak.ua