

Medyczne zastosowanie związków bizmutu



dr n. med. ŁUKASZ SZCZYGIEŁ
I Oddział Wewnętrzny ZOZ w Knurowie
Ordynator: dr n. med. Tomasz Reginek

Streszczenie:

Związki bizmutu w preparatach doustnych są popularnymi lekami stosowanymi od lat w leczeniu schorzeń gastroenterologicznych. Są bezpieczne i charakteryzują się niewielkim wchłanianiem z przewodu pokarmowego. Znaczenie bizmutu w eradykacji *H. pylori* jest niepodważalne i przewidyuje się, że będzie rosło wraz z narastaniem antybiotykooporności jego szczepów. Mimo, że doustne preparaty bizmutu powinny być szeroko stosowane w praktyce lekarza rodzinnego, w Polsce nadal istnieją problemy z ich dostępnością.

Słowa kluczowe:

bismut, choroba wrzodowa, *Helicobacter pylori*

Summary:

The subject of work is to describe of one of the first pharmacy handbooks entitled „Farmacja czyli Nauka doskonałego przygotowania lekarstw z trzech królestw natury wybranych” by Józef Celiński. The contents of the handbook are presented in the article along with a commentary evaluating the level of pharmaceutical knowledge at the time of publishing.

Key words:

bismuth, peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*

Bizmut jest pierwiastkiem chemicznym, który w stanie czystym jest łatwotopliwym, srebrzystoróżowym metalem o właściwościach diamagnetycznych. Jego nazwa pochodzi od niemieckiego słowa *weissmut* – biała masa. W przyrodzie występuje w minerałach, stanowiących zanieczyszczenie rud miedzi i ołowiu – ochrze bizmutowej Bi_2O_3 , bizmutynie Bi_2S_3 oraz innych minerałach siarczkowych. W związkach chemicznych bizmut występuje na +3 i +5 stopniu utlenienia. Nie reaguje z wodą, rozpuszcza się natomiast w kwasie azotowym i stężonym kwasie siarkowym.

Zastosowanie bizmutu dotyczy przemysłu, dentystyki, kosmetologii i medycyny. W przemyśle metaliczny bizmut stosowany jest jako składnik łatwo topliwych stopów wieloskładnikowych (np. Rosego, Wooda), stanowi składnik sto-

pów używanych w bezpiecznikach topikowych, wykorzystuje się go jako domieszkę materiałów elektronicznych, ma także zastosowanie w pomiarze natężenia pól magnetycznych, natomiast związki bizmutu są używane w przemyśle szklarskim i ceramicznym [1].

Farmakokinetyka związków bizmutu

Bizmut nie jest zaliczany do pierwiastków śladowych niezbędnych do funkcjonowania organizmu ludzkiego. Jego przeciętne dzienne spożycie u ludzi przyjęte za 5-20 μg . Notowane stężenia bizmutu we krwi osób nie narażonych na działanie jego związków wynoszą od 1 do 15 $\mu\text{g}/\text{l}$ i wykazują dużą zmienność osobniczą. Średnie stężenie bizmutu w moczu wynosi 2,9-9,1 $\mu\text{g}/\text{l}$. Przy stosowaniu leczniczych dawek doustnych związków bizmutu (5-30 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$) nie notuje się zwykle zwiększonej jego obecności we krwi [2].

Ustalono LD_{50} dla pojedynczego podania bizmutu w formie Bi_2O_3 u myszy na 19,3 g/kg . Za dopuszczalne stężenie bizmutu we krwi w czasie leczenia jego preparatami uznaje się 100 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ (wg niektórych jest to podejście zbyt rygorystyczne).

Nierozpuszczalne sole bizmutu wykazują niewielką szkodliwość (np. węglan bizmutawy). Związki rozpuszczalne w tłuszczach (np. galusan bizmutawy) wykazują się znaczną neurotoksycznością, natomiast sole rozpuszczalne w wodzie mogą powodować uszkodzenie nerek.

Metabolizm bizmutu w organizmie ludzkim wiąże się z wchłanianiem z przewodu pokarmowego, zależnym od rozpuszczalności danego związku bizmutu w wodzie (prócz koloidalnego cytrynianu bizmutawego nie notowano wysokich stężeń we krwi, przy stosowaniu innych doustnych preparatów leczniczych bizmutu). Większość przyjętej dawki ulega wydaleniemu ze stolcem [1].

Bizmut krążący w nadmiernej ilości w organizmie odkłada się w narządach wewnętrznych – przede wszystkim w nerkach (gdzie wiąże się ze specyficznymi dla niego powstającą metaloprote-

iną); znaczące jego ilości wykryto również w płucach, śledzionie, wątrobie, mózgu i mięśniach szkieletowych.

Nie są znane jakiegokolwiek przemiany metaboliczne związków bizmutu w organizmie.

Wydalanie bizmutu odbywa się zarówno z moczem, jak i żółcią, w różnym stopniu, zależnym od dawki przyjętej. Wydalenie to odbywa się stopniowo, a podwyższoną zawartość bizmutu w moczu notuje się co najmniej 3 miesiące od zaprzestania terapii bizmutem [3].

Doświadczalnie nie stwierdzono karcynogenności działania związków bizmutu. Stwierdzono przenikanie bizmutu przez barierę łożyskową do krwi płodu, jednakże istnieje doniesienie o urodzeniu zdrowego dziecka u kobiety z encefalopatią na podłożu zatrucia bizmutem.

Toksyczność związków bizmutu

Toksyczność bizmutu dotyczy przede wszystkim przekroczenia dawek soli bizmutu stosowanych w celach leczniczych, najczęściej w wypadku współistnienia nefropatii bądź hepatopatii.

Dym papierosowy wśród swoich składników zawiera również bizmut. Bizmut – ^{214}Bi – stanowi także produkt rozpadu promieniotwórczego radonu obecnego w budowlach z „wielkiej płyty” i jako taki może być wdychany. Narażenie zawodowe na bizmut jest rzadkie i dotyczy wyrobu kosmetyków, leków, bądź chemikaliów.

Objawy zatrucia bizmutem dotyczą wielu narządów. W jamie ustnej przejawia się ono zapaleniem błony śluzowej i dziąseł oraz wystąpieniem czarnego rąbka siarczku bizmutowego na granicy zębów i dziąseł. W przewodzie pokarmowym dojść może do owrzodzenia jelita grubego z następowymi wodnisto-krwistymi stolcami. W układzie moczowym może wystąpić nefropatia z objawami białkomoczu lub nerczycy. W obrazie mikroskopowym charakterystyczne są tu wtręty wewnątrzjądrowe, w komórkach kanalików proksymalnych, utrzymujące się dziesiątki lat. Intoksykacja bi-

zmudem w przypadku wątroby przejawia się uszkodzeniem hepatocytów, z następową żółtaczką, w układzie krwiotwórczym granulocytopenią, a w zatruciu azotanem bizmutowym także methemoglobinemią. Na skórze pojawić się mogą wykwity różnego rodzaju. Inne, mało specyficzne objawy zatrucia bizmutem, dotyczą wystąpienia bólów głowy, nudności i wymiotów, ślinotoku, braku łaknienia, wzmożonego pragnienia i uczucia suchości w ustach lub biegunki [1, 4].

Zwraca się uwagę na problem zwiększonej szkodliwości związków bizmutu w przypadku pierwotnego uszkodzenia nerek, bądź wątroby. Badania szczurów z marskością wątroby wskazują na znacznie wyższy poziom bizmutu w wątrobie, kościach, nerkach, śledzionie, płucach i sercu niż w populacji kontrolnej, z porównywalnym poziomem bizmutu w nerkach.

Leczenie zatrucia w wypadku pojedynczego przyjęcia znacznej ilości związku bizmutu polega na płukaniu żołądka. Jest ono skuteczne nawet przez wiele godzin po przyjęciu preparatu, ze względu na powolne wchłanianie bizmutu z przewodu pokarmowego. W celu przyspieszenia wydalania bizmutu stosuje się diurezę forsowaną lub hemodializę. Uważnej pielęgnacji wymaga jama ustna. Doświadczenia nad zwierzętami wskazują na pozytywne działanie DMPS lub DMSA stosowanych w dawce 30 mg/kg. Dla eliminacji methemoglobinemii podaje się preparaty Helthion, Katalysin lub witaminę C (w dawce 1g) dożylnie oraz stosuje się tlenoterapię [5].

Zastosowania medyczne

Historycznie preparaty bizmutu stosowano w leczeniu kiły, zapalenia przyzębia i zapaleń górnych dróg oddechowych. W dentyście bizmutu używa się obecnie jako składnika stopu Newtona (50 proc. wagowych), zaś w kosmetologii bizmut stanowi jeden ze składników kremów do skóry.

Związki bizmutu stosowane zewnętrznie denaturują białka, tworząc w ten sposób nierozpuszczalną warstwę ochronną na skórze i błonach śluzowych. Działają adsorbująco, ściągająco, wysuszająco oraz słabo przeciwbakteryjnie. Dzięki obkurczeniu naczyń w warstwie denaturowanej – zmniejszają przekrwienie tkanek w stanach zapalnych i zatrzymują krwawienia o niewielkim nasileniu. W dermatologii historycznie bizmut stosowany był w leczeniu wyprysków (galu-

san bizmutawy), obecnie nadal stanowi składnik niektórych opatrunków chirurgicznych (azotan bizmutawy lub węgiel bizmutowy) [4].

W schorzeniach dolnego odcinka przewodu pokarmowego związki bizmutu stosuje się w leczeniu objawowym stanów zapalnych.

Salicylan bizmutawy, podawany doustnie, zmniejsza ilość wodnistych stolców w mikroskopowym zapaleniu jelita grubego. Stosuje się go również w profilaktyce tzw. biegunki podróżnych. Salicylan bizmutawy zmniejsza możliwości adhezji mikroorganizmów patogennych do błony śluzowej jelita. Posiada również udokumentowane zdolności blokowania działania w śluzówce enterotoksyn *Escherichia coli* i *Vibrio cholerae*, jak również działa bezpośrednio przeciwbakteryjnie.

Maści i czopki zawierające związki bizmutu stosuje się w żylakach odbytu, szczelinach odbytu, w zapaleniu, świądzie, wyprzeniach i wyprysku alergicznym w okolicach odbytu. W ich skład wchodzi zasadowy galusan bizmutawy, tlenek bizmutawy i oksyjodogalisan bizmutawy [6].

Największe znaczenie związki bizmutu mają w leczeniu schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. Związki bizmutu – koloidalny cytrynian bizmutawy, zasadowy azotan bizmutawy, salicylan bizmutawy i cytrynian bizmutawy ranitydyny – stosowane są doustnie w chorobie wrzodowej i przewlekłym zapaleniu żołądka. Tworzą one nierozpuszczalne kompleksy z białkami wysiękowymi na powierzchni owrzodzenia, działając osłaniająco wobec kwasu solnego i pepsyny na uszkodzoną błonę śluzową żołądka i dwunastnicy [6].

Co więcej, związki bizmutu potrafią bezpośrednio niszczyć komórki *Helicobacter pylori*. Opłaszczają one od zewnątrz bakterie, a po przeniknięciu ściany komórkowej tworzą depozyty również wewnątrz ściany komórki.

Unieczynnione zostają w ten sposób mechanizmy adhezji *H. pylori* do komórek nabłonka odźwiernika. Zaburzenia metabolizmu bakterii powodowane przez bizmut doprowadzają *in vitro* do lizy ich komórek w przeciągu 30-90 minut, na drodze zaburzeń w funkcjonowaniu błony komórkowej oraz blokowania syntezy białek, składników ściany komórkowej i ATP [7].

Zastosowanie bizmutu w monoterapii jest skuteczne w zmniejszeniu *in vivo* ilości bakterii, jednakże odsetek eradykacji *H. pylori* jest niski. Wszystkie 4 wymienione po-

wyżej związki charakteryzuje synergizm działania z antybiotykami, stosowanymi w celu wyleczenia infekcji *H. pylori*. Koloidalny cytrynian bizmutawy posiada co najmniej taką samą efektywność, jak antagoniści receptora histaminowego H₂, przy mniejszym odsetku nawrotów owrzodzeń trawiennych, natomiast cytrynian bizmutawy ranitydyny sam w sobie jest również H₂-blokerem. Skojarzona terapia cytrynianem bizmutowym ranitydyny z samą klarytromycyną wiąże się po 14 dniach z eradykacją *H. pylori* u 76 proc. chorych [8].

W badaniu QUADRATE, opublikowanym w 2002 r., porównywano schematy leczenia zakażenia *H. pylori* u pacjentów z dyspepsją niewrzodową, z użyciem trzech i czterech leków. ● Pierwsza grupa otrzymywała pantoprazol 40 mg 2 x dz., amoksylicynę 1000 mg 2 x dz. i klarytromycynę 500 mg 2 x dz., przez 7 dni. ● Druga grupa otrzymywała pantoprazol 40 mg 2 x dz., cytrynian bizmutawy 108 mg 4 x dz., tetracyklinę 500 mg 4 x dz. i metronidazol 200 mg 3 x dz. i 400 mg na noc, przez 7 dni. ● Trzecia grupa otrzymała cytrynian bizmutawy 108 mg 4 x dz., tetracyklinę 500 mg 4 x dz. i metronidazol 200 mg 3 x dz. i 400 mg na noc przez 14 dni.

Po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia stwierdzono odpowiednio eradykację *H. pylori* u 78 proc., 82 proc. i 69 proc. pacjentów [9].

W obowiązującym Raportcie Uzgodnieniowym Maastricht III, opublikowanym w 2007 r. strategii eradykacji *H. pylori* są następujące:

- pierwszą linię terapii stanowi schemat trójlekowy: inhibitor pompy protonowej z klarytromycyną i amoksylicyną/metronidazolem (alternatywą jest terapia czterolekowa),
- drugą linię terapii stanowią schematy czterolekowe, z obowiązkowym użyciem związku bizmutu (gorszą alternatywą jest schemat trójlekowy – inhibitor pompy protonowej z metronidazolem i amoksylicyną/tetracykliną)
- trzecia linia terapii powinna być oparta o wyniki lekooporności bakterii izolowanych z błony śluzowej żołądka pacjenta [10].

W 2007 r. Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne opublikowało nowe wytyczne leczenia infekcji *H. pylori*, gdzie rekomendowane jest stosowanie w pierwszej linii schematów trójlekowych (14 dni, bez związków bizmutu) na równi ze schematami czterolekowymi (10-14 dni: zwią-

zek bizmutu, inhibitor pompy protonowej, metronidazol i tetracyklina) [12].

Polska należy do krajów ze znaczną opornością *H. pylori* na najczęściej zalecane antybiotyki. Oporność tych bakterii na metronidazol wyraża się w naszym kraju odsetkami 42 proc. u osób dorosłych i 29 proc. u dzieci, a oporność na klarytromycynę – 16 proc. u dorosłych i 23 proc. u dzieci [13]. Zatem również w Polsce korzystne byłoby uznanie schematu czterolekowego za leczenie eradykacyjne pierwszego wyboru. Leczenie takie pozwala bowiem zmniejszyć ryzyko nieskuteczności kuracji w przypadku zakażenia bakteriami opornymi na klarytromycynę z równoczesnym „przełamaniem” ich oporności wobec metronidazolu. Do stosowania schematów czterolekowych zniechęcić może jedynie stopień komplikacji terapii, który wiąże się z błędnym stosowaniem leków lub pomijaniem dawek (czyli efekt *non-compliance*) oraz częstsze występowanie efektów niepożądanych (zgodnie z zasadami statystyki).

Należy podkreślić, że mimo dobrych chęci lekarzy co do stosowania związków bizmutu w eradykacji *H. pylori*, istnieją tzw. przejściowe trudności w dostępie do tych leków. Co prawda cytrynian bizmutawy ranitydyny znajduje się w wykazie leków zarejestrowanych do stosowania na terenie naszego kraju (Pylorid), obecnie jest on niedostępny. Z innych środków zawierających w składzie bizmut można polecić jedynie preparat OTC (Gastro) zawierający w 1 dawce leku 0,175 g zasadowego azotanu bizmutowego, 0,2 g węgla magnezu, 0,2 g wyciągu z lukrecji, 0,0125 g kory kruszyny i 0,0125 g kłącza tataraku.

Jak się nie ma, co się lubi, to się lubi, co się ma... Przyjrzyjmy się zatem składowi jedynego dostępnego leku zawierającego bizmut:

- zasadowy azotan bizmutawy – jak wspomniano powyżej, działa ściągająco i umiarkowanie przeciwbakteryjnie w stosunku do bakterii *H. pylori*,
- węgiel magnezu – zmniejsza kwasność soku żołądkowego, w wyniku czego zmniejsza się drażniące i uszkodzające działanie kwasu na błonę śluzową żołądka (oczywiście do czasu – po zakończeniu działania dochodzi do zjawiska wzmożonego niejako „z odbicia” wydzielania soku żołądkowego), dodatkowo węgiel magnezu działa lekko oczyszczająco,
- wyciąg lukrecjowy suchy – działa przeciwzapalnie oraz spazmolitycznie; na-

leży pamiętać, że działanie uboczne kwasu glicyretynowego zawartego w lukrecji niestety może spowodować nabyte zmniejszenie aktywności 11beta-HSD2 (enzymu przekształcającego kortyzol w mniej aktywny kortyzon), co skutkuje działaniem kortyzolu jako mineralokortykosterydu, czyli retencją sodu, wody i wzrostem ciśnienia tętniczego,

- kora kruszyny – wykazuje działanie łagodnie przeczyszczające (pytanie, czy służy to w jakikolwiek sposób eradykacji *H. pylori*),
- kłącze tataraku – ułatwia trawienie działając wiatropędnie i spazmolitycznie (jak wyżej).

Ze względu na obecność związku bizmutu, w okresie przyjmowania leku język oraz kał mogą ulec zabarwieniu na czarno, co nie wymaga odstawienia leku.

Komentarz

Zgodnie z zaleceniami producenta lek należy przyjmować doustnie między posiłkami po 2 rozkruszone tabletki 3 razy na dobę. Przeprowadzając prosty rachunek matematyczny uzmysławiamy sobie, że schemat czterolekowy wymaga spożycia przez pacjenta aż 16 tabletek leków na dobę. Pacjent musi być zatem silnie zmotywowany i wyjątkowo zdyscyplinowany.

Daleko nam do wygody oferowanej przez firmy farmaceutyczne lekarzom w USA, gdzie w celu ułatwienia im pracy i zwiększenia *compliance* pacjentów pojawiły się:

- Helidac – blister zawiera zestaw leków: 0,262 g salicylanu bizmutowego, 0,25 g metronidazolu i 0,5 g tetracykliny, porcjowanych w sposób ułatwiający ich łączne zażycie (zestaw jest dopuszczony przez FDA do stosowania zarówno z H2-blokerem, jak i z inhibitorem pompy protonowej),
- Pylera – pojedyncza kapsułka zawiera 0,14 g cytrynianu bizmutowego, 0,125 g metronidazolu i 0,125 g tetracykliny (FDA dopuszcza stosowanie leku wyłącznie z omeprazolem).

Chętnym pozostaje jedynie czekać na nieuchronne zwiększenie się lekooporności szczepów *H. pylori* w Polsce, co wraz z odsetkiem niepowodzeń eradykacji bakterii wymusi zmianę standardów leczenia i skłoni firmy farmaceutyczne do wznowienia produkcji leków zawierających związki bizmutu, bądź do poszukiwania ich nowych form czy składów.

Dr n. med. **ŁUKASZ SZCZYGIEŁ**

e-mail: lukasz_szczygiel@o2.pl
www.praktyka-lekarska.pl, tel. 0603362235

Piśmiennictwo:

1. Slikkerveer A, de Wolff FA. Pharmacokinetics and toxicity of bismuth compounds. W: Bismuth: biokinetics, toxicity and experimental therapy of overdosage. Red.: Slikkerveer A, Leiden University, Netherlands, 1992. 2. Dunk AA, Prabhu U, Tobin A i wsp. The safety and efficacy of tripotassium dicitrato bismuthate (De-NoI) maintenance therapy in patients with duodenal ulceration. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1990; 4: 157-162.
3. Gavey CJ, Szeto ML, Mwakolo CU. Bismuth accumulates in the body during treatment with tripotassium dicitrato bismuthate. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1989; 3: 21-28. 4. Wagstaff AJ, Benfield P, Monk JP. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs*. 1988; 36: 132-157.
5. Basinger MA, Jones MM, McCroskey SA. Antidotes for acute bismuth intoxication. *Clin. Toxicol.* 1983; 20: 159-165.
6. Lee SP. The mode of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991; 185:1-6.
7. Lambert JR, Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Apr; 11 Suppl 1: 27-33.
8. Worku ML, Sidebotham RL, Karim QN. Effects of ranitidine bismuth citrate on *Helicobacter pylori* motility, morphology and survival. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Jun; 13(6): 753-760.
9. Katalaris PH, Forbes GM, Talley NJ i wsp. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: the QUADRATE study. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1763-1769.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i wsp. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007 Jun; 56(6): 772-781.
11. Gisbert JP, Pajares R, Pajares JM. Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a meta-analytical perspective. *Helicobacter.* 2007 Nov; 12 Suppl 2: 50-58.
12. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug; 102(8): 1808-1825.
13. Łaszewicz W. Wyniki badań nad zakażeniem *Helicobacter pylori*. Trans. Humana, Białystok, Wydawnictwo Uniwersyteckie, 2004.

Pytania testowe

(Zaznacz jedną prawidłową odpowiedź)

1. Działania niepożądane związków bizmutu obejmują głównie:

- a. nefrotoksyczność związków rozpuszczalnych w tłuszczach
- b. neurotoksyczność i nefrotoksyczność związków słabo rozpuszczalnych
- c. neurotoksyczność związków rozpuszczalnych w tłuszczach
- d. neurotoksyczność związków rozpuszczalnych w wodzie

2. W leczeniu zatrucia związkami bizmutu należy uwzględnić poniższą zasadę:

- a. późne płukanie żołądka jest mało skuteczne
- b. późne płukanie żołądka jest skuteczne
- c. hemodializa jest nieskuteczna
- d. stosowanie związków cynku i penicylaminy jest skuteczne

3. Ze związków bizmutu stosowanych w leczeniu chorób zapalnych górnego odcinka przewodu pokarmowego w Polsce dostępny jest jedynie:

- a. zasadowy azotan bizmutowy
- b. cytrynian bizmutawy
- c. salicylan bizmutawy
- d. węgiel bizmutowy

4. W obowiązującym w Europie schemacie eradykacji *Helicobacter pylori* (Raport Uzgodnieniowy Maastricht III) związki bizmutu stanowią składnik:

- a. pierwszej linii terapii
- b. drugiej linii terapii
- c. trzeciej linii terapii
- d. każdej z linii terapii

(Odpowiedzi szukaj w numerze)