



# Применение препаратов висмута при синдроме раздраженного кишечника

Т.А. Ильчишина

Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель обзора:** проанализировать данные о применении препаратов висмута при синдроме раздраженного кишечника.

**Основные положения.** Синдром раздраженного кишечника (СРК) — распространенное функциональное заболевание, значительно снижающее качество жизни и нарушающее социальное функционирование, в том числе из-за частого симптома — диареи. Постинфекционный СРК может возникать после бактериальной, протозойной или вирусной кишечной инфекции. Предполагается, что эпидемия новой коронавирусной инфекции затрагивает большинство факторов, влияющих на развитие функциональных расстройств, и может служить одной из причин роста постинфекционного подтипа СРК. Соли висмута сочетают в себе цитопротективные, противовоспалительные и антибактериальные свойства. Терапевтическая активность соединений висмута продемонстрирована в лечении различных по этиологии заболеваний, сопровождающихся диареей, в том числе постинфекционной формы СРК. Использование препаратов висмута в терапевтической дозе безопасно и хорошо переносится пациентами.

**Заключение.** Применение препаратов висмута может рассматриваться как один из подходов в лечении и профилактике пациентов с диарейным вариантом СРК, как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных схем.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, висмута трикалия дидцитрат, постинфекционный СРК, диарея

**Конфликт интересов:** публикация выполнена при поддержке компании «КРКА».

**Для цитирования:** Ильчишина Т.А. Применение препаратов висмута при синдроме раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):51–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-51-59>

## Use of Bismuth in Irritable Bowel Syndrome

Tatyana A. Ilchishina

SM-Clinic Multispecialty Medical Holding, St. Petersburg, Russian Federation

**Aim.** An evidence review on use of bismuth in irritable bowel syndrome.

**Key points.** Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional disorder significantly impacting the quality of life and social status, i.e., through frequent manifestations of diarrhea. Postinfectious IBS emerges after a bacterial, protozoan or viral intestinal disease. The new coronavirus pandemic supposedly affects most factors involved in functional disorder developments and may serve a fuelling cause of postinfectious IBS. Bismuth salts accumulate cytoprotective, anti-inflammatory and antibacterial properties. Therapeutic efficacy of bismuth compounds has been demonstrated in treatment of diarrhea-accompanied diseases of various etiology, including postinfectious IBS. The use of therapeutic-dosed bismuth preparations is safe and well tolerated by patients.

**Conclusion.** Use of bismuth may be considered a treatment and prevention approach in diarrhea-predominant IBS, both in monotherapy and combined regimens.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, bismuth tripotassium dicitrate, postinfectious IBS, diarrhea

**Conflict of interest:** the publication was supported by the KRKA company.

**For citation:** Ilchishina T.A. Use of Bismuth in Irritable Bowel Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):51–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-51-59>

### Актуальность проблемы СРК

Для миллионов людей с синдромом раздраженного кишечника (СРК) данное функциональное заболевание сопровождается тягостными симптомами, значительно отражается на качестве жизни и социальном функционировании [1, 2]. Несмотря

на большое количество исследований, точные оценки распространенности СРК получить трудно как из-за отсутствия общепринятых биомаркеров заболевания, так и в связи с различающейся методологией клинических исследований, что обусловлено местными факторами [3].

Психологический стресс служит независимым фактором риска развития СРК и может усугубить или способствовать персистенции симптомов. Тревога присутствует у 30–50 % пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а соматизация или расстройство с множественными соматическими симптомами встречается примерно у двух третей пациентов с СРК и связано с другими сопутствующими психиатрическими диагнозами [4]. У этой категории пациентов чаще отмечаются нарушения сна, депрессия, фибромиалгия и симптомы хронической усталости. СРК ассоциирован с повышенным риском возникновения головной боли, мигрени, хронической боли и сахарного диабета [5]. Такое сочетание психической и физической коморбидности может усиливать тяжесть симптомов и оказывает значительное негативное влияние на личную, социальную жизнь, физическую активность и работу.

Этиология СРК все еще не до конца ясна; в его патофизиологии преобладает сочетание психологических факторов и желудочно-кишечной дисфункции. Результаты недавних исследований позволили идентифицировать несколько периферических нарушений на микроскопическом уровне. К ним относятся изменения микробиоты кишечника, воспаление низкой степени интенсивности (“low grade inflammation”) слизистой оболочки и дисфункция эпителия. Кроме того, было показано, что генетический полиморфизм, а также факторы окружающей среды, включая факторы питания и кишечные инфекции, играют роль в генезе СРК. Выявление этих факторов и нарушение связей между головным мозгом и кишечником открыло совершенно новую эру в понимании, признании СРК и функциональных желудочно-кишечных расстройств в целом. Как следствие, эксперты согласились исключить из «Римских критериев IV» термин «функциональный» и определить эти состояния как «нарушения взаимодействия кишечника и мозга» [6].

### Острые кишечные инфекции как фактор риска СРК

Наиболее частый из известных факторов риска СРК, наблюдаемый примерно у 10 % пациентов, — это перенесенная острая кишечная инфекция. Постинфекционный СРК (ПИ-СРК) может возникать после бактериальной (например, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*), протозойной (например, *Giardia lamblia*) или вирусной инфекции (например, норовирус, ротавирус) [7].

Трудно точно оценить распространенность ПИ-СРК, поскольку эпизод кишечной инфекции часто не упоминается в анамнезе, а биомаркеры не идентифицированы. Между тем в одном из ретроспективных когортных исследований было показано, что даже неспецифические желудочно-кишечные инфекции, которые составляли большинство случаев, были связаны с таким же высоким риском постинфекционного СРК, как и подтвержденные

посевом бактериальные или вирусные инфекции [8]. Постинфекционный СРК чаще встречается у женщин, принимающих антибиотики, а также у пациентов с тревогой или депрессией в анамнезе.

Метаанализ 45 наблюдательных исследований показал, что вероятность развития ПИ-СРК увеличивается в 4 раза через 12 месяцев после заражения (отношение шансов 4,2; 95 % ДИ 3,1–5,7) [7]. Прогноз у пациентов с ПИ-СРК может быть лучше, чем у лиц с отсутствием инфекционной причины, однако одно продолжительное катамнестическое исследование показало, что у 15 % пациентов с ПИ-СРК симптомы сохранялись 8 лет спустя [9].

Исследования, проведенные за последние десятилетия, позволили изучить ряд основных патогенетических механизмов, включая воспаление низкой степени активности, активацию иммунной системы, изменение кишечной проницаемости, нарушение метаболизма солей желчных кислот и нарушение взаимодействия кишечника и мозга (“gut-brain interaction”). Также были получены данные об измененном метаболизме серотонина, повышенной плотности энтерохромаффинных клеток собственной пластинки и Т-лимфоцитов, (ауто)иммунных aberrациях и потере интерстициальных клеток Кахала как ключевого регулятора моторики желудочно-кишечного тракта [3, 10].

### Влияние пандемии COVID-19 на СРК

С конца 2019 года мир столкнулся с быстро распространяющейся эпидемией коронавирусной болезни (COVID-19), которая позже была классифицирована Всемирной организацией здравоохранения как пандемия [11]. Основными мерами, снижающими распространенность инфекции, были признаны соблюдение личной гигиены и физическое дистанцирование, включающее необходимость избегания физического контакта, распоряжений оставаться дома и работать из дома, а также отмену массовых собраний. Данные меры жесткого контроля повлияли на психологическое здоровье людей, привели к повышению уровня стресса, повышенной тревожности и депрессии среди населения [12].

Исследования показывают, что во время пандемии чувство страха и беспокойства увеличивает уровень тревожности, нервозности и стресса даже у здоровых людей и приводит к усилению симптомов у пациентов, имевших ранее психологические проблемы [13].

Поэтому ожидаемо, что COVID-19 отразился как на течении СРК у пациентов с уже установленным заболеванием, так и на появлении новых случаев функциональных расстройств. Две трети пациентов с СРК испытывали выраженный стресс в течение первых нескольких месяцев пандемии COVID-19. Наиболее частыми причинами стресса были страх заражения в семье (84,1 %), за которым следовали страх заболевания (43,5 %), смерти от инфекции COVID-19 (17,2 %), а также страх от потери источника доходов (7,9 %). Большинство

участников, подвергшихся стрессу, сообщили, что стресс привел к усилению симптомов СРК, что отразилось на их повседневной активности и привело к необходимости изменения стандартной терапии [14]. Несмотря на сильное влияние стресса на симптомы СРК, только 20 % проконсультировались со своими врачами, что, вероятнее всего, связано со страхом заразиться при контакте с другими пациентами в клинике или затруднением доступа к врачам из-за ограничительных мер по передвижению [15].

В крупном японском опросе, включающем более 5000 респондентов, исследовали влияние пандемии COVID-19 на желудочно-кишечные и психологические симптомы. Среди участников опроса были те, кто имеет функциональные расстройства (функциональная диспепсия (8,5 %) и СРК (16,6 %)). По результатам опроса во время пандемии COVID-19 лишь 2,8 % отметили улучшение симптомов. В то же время исследователи отметили, что у каждого пятого пациента произошло ухудшение течения функциональных расстройств, а синдром перекреста функциональной диспепсии и СРК оказался наиболее значимым независимым фактором, связанным с усилением симптоматики. Авторы подчеркнули важность особого внимания к упомянутой группе пациентов в постковидный период [16].

Пандемия COVID-19 затронула большинство факторов, влияющих на развитие функциональных расстройств ЖКТ (табл. 1), где наибольшее значение, по мнению исследователей, имеют психосоциальные факторы [17]. Именно дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) чаще всего является основополагающей не только в возникновении, но и в прогрессировании функциональных расстройств ЖКТ. Предполагается, что комплексное воздействие психосоциальных, физиологических (повышенная висцеральная чувствительность) и средовых факторов нарушает взаимодействие ЦНС с периферическим звеном нервной системы,

которое обеспечивает деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг – ЖКТ»).

Одним из проявлений COVID-19 являются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [18, 19], частота которых колеблется от 3 до 79 % [19], включающие в себя такие симптомы, как анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, изменения или потеря вкусовой чувствительности. Гастроинтестинальные симптомы могут объясняться особенностями взаимодействия вируса с клетками организма человека. Показано, что рецептором с доказанным аффинитетом для проникновения в клетку SARS-CoV-2 среди прочих является ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ2), который в большом количестве экспрессируется в пищеварительном тракте, включая слизистую оболочку ротовой полости и языка, пищевода и тонкой кишки, что делает пищеварительный тракт потенциальным путем заражения SARS-CoV-2 [19, 20].

Диарея рассматривается как одно из самых частых гастроинтестинальных проявлений при COVID-19. Возможны несколько механизмов, ответственных за ее развитие. С одной стороны, у пациентов с COVID-19 с диареей без воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) был обнаружен высокий уровень кальпротектина в кале, даже когда диарея прекратилась, что позволяет предположить вызванный инфекцией воспалительный процесс в кишечнике [21]. С другой стороны, есть данные о нарушении в составе кишечной микробиоты с повышением численности условно-патогенных микроорганизмов и истощением полезных комменсалов. При этом наблюдается обратная корреляция между численностью *Faecalibacterium prausnitzii* и тяжестью заболевания. Согласно литературным данным *F. prausnitzii* обладает противовоспалительными свойствами, и относительное снижение этих бактерий связано с синдромом раздраженного кишечника и ВЗК [22].

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие функциональных расстройств ЖКТ [17, с изменениями]

Факторы ранней жизни	Психосоциальные факторы	Физиологические факторы
Генетические Социокультурные Средовые	Стрессовые ситуации Личностные черты Психологический статус Восприимчивость к стрессам Преодоление трудностей Социальная поддержка	Моторика ЖКТ Висцеральная гиперчувствительность Иммунная дисфункция Изменения микробиоты Алиментарный фактор

Table 1. Conditioning factors in functional gastrointestinal disorders [17, amended]

Early life factors	Psychosocial factors	Physiological factors
Genetic Sociocultural Environmental	Stressing Personality Psychological status Stressability Challenge resistance Social support	GI motility Visceral hypersensitivity Immune dysfunction Microbiotic changes Alimentary factor

Важно, что дисбаланс микробиоты кишечника сохранялся даже после выздоровления от COVID-19. Данный факт позволяет предположить, что нарушение микробиоты может способствовать сохранению дисфункции кишечника и появлению симптомов после исчезновения инфекции за счет поддержания хронического состояния воспаления кишечника слабой интенсивности (“low grade inflammation”), повышенной проницаемости и мальабсорбции желчных кислот — факторов, у которых ранее уже была доказана связь с нарушением моторики кишечника, повышенным сенсорным восприятием и возникновением симптомов у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ [23].

Нельзя исключать возникновение гастроинтестинальных симптомов и на фоне применения препаратов, рекомендуемых для лечения инфекции COVID-19, часть из которых обладает побочным действием на ЖКТ [24].

Таким образом, учитывая способность SARS-CoV-2 влиять на желудочно-кишечный тракт, приводя к развитию симптомов, и основываясь на высокой частоте психологических нарушений во время COVID-19, можно предположить, что эта комбинация приведет к волне «пост-COVID-19» функциональных нарушений ЖКТ.

Продолжительных исследований инфекции человека SARS-CoV-2 в этом направлении пока нет. «Римские критерии IV» устанавливают, что симптомы должны присутствовать в течение предыдущих 3 месяцев с началом за 6 месяцев до установления диагноза. Следовательно, период времени с начала пандемии еще слишком короткий для масштабной диагностики ПИ-СРК после COVID-19 [25], тем не менее врачи, и прежде всего терапевты и гастроэнтерологи, должны знать о возможности развития ПИ-СРК у пациентов, перенесших COVID-19, особенно среди тех, у кого были симптомы со стороны ЖКТ (табл. 2).

### Препараты висмута в медицине

Одним из возможных подходов в комплексном лечении пациентов с диарейным вариантом СРК, в том числе его постинфекционной формы, является применение препаратов висмута.

Впервые висмут описан в рукописях алхимиков XV века, но долгое время считался разновидностью олова, свинца или сурьмы. В XVI–XVII веках висмут использовали как компонент сплавов, а соли применялись в медицине и для изготовления косметических средств [26].

Значение солей висмута в медицине с течением времени возрастает. Уже несколько веков назад некоторые соединения висмута применялись как обеззараживающее, подсушивающее, вяжущее и антисептическое средство, так как, подобно серебру, висмут обладает антимикробными свойствами. Висмут использовался для лечения различных заболеваний, включая сифилис, гипертонию, амёбиазную дизентерию, кожные заболевания и желудочно-кишечные расстройства. Оптимизация применения висмута как антибактериального агента связана с разработкой соответствующих форм и комплексов (солей), позволяющих эффективно осуществлять транспорт данного иона к непосредственному месту действия [27]. На основе галлата, тартрата, карбоната, трибромфенолята, субцитрата и субсалицилата висмута разработано множество лекарств. Сегодня в России гастроэнтерологи наиболее широко применяют коллоидный субцитрат висмута, или, как его еще называют, висмута трикалия дицитрат (ВТД).

Уникальность данной группы лекарственных средств состоит в том, что они сочетают в себе свойства цитопротективного, противовоспалительного и антибактериального препарата.

### Антибактериальные эффекты соединений висмута

Несмотря на то что механизм действия ВТД до конца не определен, в последние годы достигнуты успехи в понимании молекулярных аспектов действия препаратов висмута. Антибактериальные свойства висмута против патогенов основаны на зависимости от концентрации инактивации белков, которые имеют решающее значение для патогена в целом или для его вирулентности. Взаимодействие происходит с белками, богатыми цистеином, пептидами, включая глутатион, и металлопротеинами,

Таблица 2. Предполагаемые диагностические критерии ПИ-СРК после COVID-19 (по [25] с изменениями)

Table 2. Suggested diagnostic criteria in post-COVID-19 postinfectious IBS (as per [25], amended)

<p>Соответствие «Римским критериям IV» для СРК за последние 3 месяца с появлением симптомов не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза, связанного с тем, что:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• предыдущая инфекция COVID-19 подтверждена с помощью ПЦР SARS-CoV-2 в реальном времени, проведенной в региональных референсных лабораториях;</li> <li>• развитие симптомов сразу после разрешения острой инфекции COVID-19</li> </ul>
<p>Не должно соответствовать критериям СРК до начала острого заболевания</p>
<p>Compliance with Rome Criteria IV for IBS over past 3 months and symptom onset minimum 6 months prior to diagnosis associated with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• previous COVID-19 confirmed by SARS-CoV-2 real-time PCR at regional reference test centre;</li> <li>• symptom onset immediately post-resolution of acute COVID-19</li> </ul>
<p>Must not meet IBS criteria before acute illness incident</p>

где происходит замена каталитических или структурных металлов (чаще всего железа, никеля и цинка) [28]. Например, воздействие на *H. pylori* коллоидным субцитратом висмута, которое активно применяется для эрадикационной терапии, может быть результатом связывания ионов  $\text{Bi}^{3+}$  с цистеином на входе в активный центр никельсодержащего фермента уреазы, что приводит к его блокировке [29]. Кроме того, ионы  $\text{Bi}^{3+}$  нарушают активность F1-АТФазы, катализирующей синтез/гидролиз АТФ, и активность богатого гистидином белка Hrp, который предположительно контролирует гомеостаз никеля в клетках *H. pylori* [28].

Предполагается, что висмут взаимодействует с бактериальными белками, связывающими ионы трехвалентного железа, и металлотioneинами, которые богаты цистеином и участвуют в гомеостазе железа и цинка. Связывание висмута с этими белками приводит к замедлению роста патогенных бактерий.

При лечении инфекции *H. pylori* и других инфекционных процессах назначают до 480 мг ВТД в день, большая часть которого осаждается в желудке и тонком кишечнике в виде  $\text{BiOCl}$  и цитрата, создавая физический барьер против колонизации патогенными микроорганизмами.

Ряд висмутосодержащих соединений обладает противоопухолевыми эффектами благодаря цитотоксичной и апоптотической активности в отношении различных раковых клеточных линий [30].

В отдельных исследованиях описывается противогрибковое и противовирусное действие препаратов висмута, в частности против коронавируса SARS-CoV-2 [31]. Заслуживают внимания публикации, связанные с применением препаратов висмута у пациентов с диагностированной новой коронавирусной инфекцией. Так, показателен случай пациента 85 лет с болезнью Крона в анамнезе с 10-дневной диареей и непродуктивным кашлем, у которого на фоне назначения солей висмута уже через 6 часов после первой дозы отмечалось улучшение самочувствия. В течение последующих 6 дней, когда он принимал препарат висмута в качестве единственного дополнительного лекарства, у него стабильно улучшалось самочувствие, вернулся аппетит, а диарея и кашель уменьшились на 80 %. Авторы работы связали улучшение самочувствия пациента с приемом солей висмута [32].

### Применение препаратов висмута при диарее

Для профилактики и лечения различных по этиологии заболеваний, сопровождающихся диареей, в последнее время широко обсуждается применение препаратов, содержащих висмут. Так, терапевтическая активность соединений висмута была продемонстрирована в лечении диареи путешественников у пациентов с легкими симптомами [33]. Обзорная статья, в которой проанализировано четыре различных исследования с участием 2500 пациентов, показала, что субсалицилат

висмута значительно превосходит плацебо в лечении диареи путешественников. В том числе препарат снизил частоту стула и время до облегчения симптомов по сравнению с плацебо [34].

Соединения висмута могут применяться не только для лечения, но и для предотвращения развития диареи путешественников. Последний метаанализ (2020 г.), включающий 14 клинических исследований, показал, что прием субсалицилата висмута в течение 21 дня в 3,5 раза снижает шансы заболевания по сравнению с плацебо (95 % ДИ 2,1–5,9;  $p < 0,001$ ) [35].

Противодиарейные эффекты солей висмута наиболее вероятно обусловлены [36]:

- снижением образования простагландинов, которые индуцируют воспаление и гипермоторику, за счет ингибирования висмутом циклооксигеназы;
- стимуляцией реабсорбции жидкости, натрия и хлоридов, что помогает уменьшить потерю жидкости;
- подавлением кишечной секреции.

Существующие данные подтверждают противомикробные свойства соединений висмута в отношении широкого спектра патогенов, вызывающих диарею, в том числе по отношению к *Clostridioides difficile*, кишечной палочке с гемолитической активностью, сальмонелле, шигелле, холерному вибриону, кампилобактеру, иерсиниям, клостридиям, клебсиеллам, ротавирусам [37].

Анализ литературы, опубликованной с 1980 по 2019 год в PubMed (включая Medline) и Embase, по применению препаратов висмута при диарее показал, что висмут потенциально полезен для облегчения диареи в различных ситуациях, включая не только диарею путешественников, но и микроскопический колит, желудочно-кишечные инфекции, СРК, рак и последствия химиотерапии. Он также имеет большой потенциал для назначения пациентам, которым оказывается паллиативная помощь, из-за минимальных побочных эффектов [38].

В исследовании М.Ф. Осипенко и соавт. оценка эффективности монотерапии различных доз ВТД для лечения острого диарейного синдрома показала, что среди пациентов, получавших препарат висмута, количество удовлетворенных пациентов составило 92,1 %. Антидиарейный эффект соли висмута при остром процессе был сопоставим с эффектом диоктаэдрического смектита и оказался дозозависимым, когда сроки купирования диареи уменьшались при увеличении дозы препарата. Эффект висмута обусловлен способностью адсорбировать токсины бактерий, некоторые другие соединения, а также предупреждать их адгезию на интестинальной слизистой оболочки. Соли висмута делают консистенцию стула более густой и уменьшают частоту дефекаций [39].

Помимо купирования острого диарейного синдрома, препараты висмута применяются для лечения хронических форм, прежде всего синдрома

раздраженного кишечника, в том числе его постинфекционной формы.

Клиническая эффективность ВТД при лечении больных СРК с преобладанием диареи, назначаемого в течение трех последовательных недель внутрь в качестве монотерапии по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетку на ночь, доказана в отечественном исследовании. Применение препарата оказало положительное влияние на клиническую картину заболевания у пациентов с СРК с преобладанием диареи, за счет чего была достигнута положительная психоэмоциональная динамика, которая проявлялась уменьшением степени выраженности ситуационной и личностной тревожности [40].

Прием ВТД в течение 3 недель при ПИ-СРК приводит не только к купированию диареи, но и к улучшению микробного профиля в основном за счет снижения концентрации условно-патогенных микроорганизмов и вторичного роста нормальной микрофлоры. Несмотря на широкий антибактериальный спектр активности ВТД и возможности его назначения в качестве кишечного антисептика, в отличие от антибиотиков ВТД не подавляет рост нормальной флоры в различных отделах кишечника. При этом эффект ВТД сохраняется в течение не менее трех месяцев после завершения терапии [41].

Сложность курации пациентов с СРК заключается в том, что в каждом конкретном случае сочетание причинных факторов и механизмов развития болезни индивидуально и монотерапия не всегда приводит к значимому и стойкому эффекту. В этой ситуации комбинация нескольких препаратов у одного пациента может являться более предпочтительным подходом в лечении. К примеру, использование у таких больных комбинации ВТД (по 120 мг 3 раза в сутки) и метеоспазмилы (по 1 капсуле 3 раза в сутки) привело к 90%-ному клиническому эффекту [42].

Одним из самых субъективно тягостных и распространенных симптомов, сопровождающих до 97 % функциональных заболеваний ЖКТ, является вздутие. Этот симптом практически всегда вызывает психологический дискомфорт, чувство стыда и вины, негативно сказывается на психическом статусе, приводя к беспокойству, тревоге, депрессии, фобическим настроениям, нарушению обычного образа жизни человека. В серии случаев было показано, что терапия ВТД 120 мг дважды в день совместно с месалазином, применяемым по 2 г в сутки в течение 6 месяцев, привела к значительному улучшению вздутия у 85 % пациентов [43]. Авторы пришли к выводу, что именно продолжение лечения до шести месяцев может быть ключевым фактором для достижения лучших клинических результатов.

Несмотря на то что гладкомышечный спазм служит одной из основных составляющих абдоминальной боли при СРК, часть пациентов

не отвечает на терапию миотропными спазмолитиками. В плацебоконтролируемом клиническом исследовании иранских коллег было продемонстрировано, что добавление низких доз субцитрата висмута (120 мг 2 раза в день) к мебеверину в течение 4 недель привело к достоверному уменьшению симптомов боли по сравнению с группой плацебо и может применяться как стандартный подход [44].

### Цитопротективные эффекты соединений висмута

Цитопротективные свойства препаратов висмута также связаны с их способностью взаимодействовать со слизистой оболочкой желудка и образовывать на ее поверхности висмут-гликопротеиновые комплексы. Попадая в желудок и распределяясь по слизистой оболочке, висмут образует комплексы больших размеров в местах повреждения благодаря наличию именно здесь большого количества белков, богатых цистеином и гистидином. При pH <5 образуются полимерные преципитаты оксихлорида и цитрата висмута, образуется некое подобие пленки, идентичной слою пристеночной слизи, устойчивой к воздействию соляной кислоты. Тем самым укрепляется защитный слизистый барьер и улучшаются условия для регенераторных процессов в зоне повреждения. Образование «защитной пленки» происходит одновременно с повышенной продукцией простагландинов и  $\text{HCO}_3^-$ , обеспечивающих усиленное кровоснабжение в зоне повреждения, и активацией факторов, регулирующих клеточное обновление (EGF, TGF) [45].

Дополнительное защитное действие препаратов висмута на слизистую оболочку связано с его способностью повышать продукцию простагландинов, подавлять активность пепсина и pH-зависимо связывать желчные кислоты [46].

### Противовоспалительный эффект соединений висмута

В дополнение к упомянутым свойствам висмут обладает противовоспалительной активностью, которая заключается не только в способности образовывать на поверхности слизистой оболочки защитные пленки и стимулировать продукцию простагландинов, но и в подавлении синтеза цитокинов. Опубликована серия работ, в которых продемонстрирована роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника и индукции гемоксигеназы-1, обуславливавшая клиническую эффективность применения солей висмута у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и СРК [47].

Двойное слепое, рандомизированное сравнительное исследование показало эквивалентный терапевтический эффект при лечении левостороннего язвенного колита клизмами с висмутом по сравнению с клизмами 5-аминосалициловой кислоты [48]. А несколько исследований сообщили о 60%-ной

эффективности лечения висмутом в клизмах при резистентном к обычной терапии язвенном колите с поражением дистальных отделов [49].

Пероральный висмут оказался эффективен при микроскопическом колите: разрешение диареи было достигнуто в 92 % случаев за 8 недель применения препарата, а при последующем наблюдении в течение 7–28 месяцев 75 % больных терапия не понадобилась. Авторы отметили отсутствие побочных эффектов терапии [50].

### Побочные эффекты препаратов висмута

Большинство соединений висмута нетоксичны, поскольку при попадании в пищеварительный тракт подвергаются гидролизу с образованием малорастворимых продуктов, не всасывающихся через стенки желудочно-кишечного тракта. Биодоступность у ВТД составляет 0,2–0,5 % от введенной дозы [51].

Несмотря на то, что висмут относится к категории тяжелых металлов, он является умеренно токсичным элементом. По индексу безопасности относится к III классу — малотоксичным, малоподопасным препаратам. Некоторые источники даже называют висмут «самым безобидным» тяжелым металлом [26].

Средняя концентрация висмута в крови после курсового лечения не превышает 3–58 мкг/л. Резорбированный висмут выделяется с мочой. Длительный прием препаратов висмута в больших дозах может вызвать симптомы «висмутовой» энцефалопатии (особенно у больных с нарушением функции почек) [27]. На основании анализа 945 клинических случаев было доказано, что побочные эффекты возникают лишь при применении очень высоких доз препаратов (до 20 г/сут) на протяжении длительно (2–20 лет и более) времени [52].

Чрезмерное потребление солей висмута в течение долгого времени может привести к потемнению языка и зубов, усталости, изменениям настроения и ухудшению психического статуса [28]. Очень редко они могут вызвать запоры, а также взаимодействовать с теofilлином и дигоксином. Важно отметить, что все сообщенные токсические эффекты висмута были обнаружены после передозировки соединениями висмута *in vivo* или использования очень высоких концентраций *in vitro* [28]. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом является потемнение стула за счет образования сульфида висмута. Это явление не оказывает вредного воздействия на здоровье и имеет временный характер — оно полностью обратимо и исчезает после прекращения лечения.

### Литература / References

1. Buono J.L., Carson R.T., Flores N.M. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):35. DOI: 10.1186/s12955-017-0611-2
2. Frändemark Å., Törnblom H., Jakobsson S., Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1540–9. DOI: 10.1038/s41395-018-0262-x

### Заключение

Применение препаратов висмута является одним из подходов в лечении и профилактике пациентов с диарейным вариантом СРК. Висмут потенциально полезен для облегчения диареи в различных ситуациях, включая не только СРК, но и диарею путешественников, микроскопический колит, желудочно-кишечные инфекции, рак и последствия химиотерапии. Помимо купирования диареи, ВТД приводит к улучшению микробного профиля в основном за счет снижения концентрации условно-патогенных микроорганизмов и вторичного роста нормальной микрофлоры. При этом эффект висмута сохраняется в течение не менее трех месяцев после завершения терапии.

Кроме монотерапии также целесообразно использовать комбинацию нескольких препаратов, что может стать более предпочтительным подходом в лечении.

Например:

- комбинация ВТД (120 мг 2 раза в день) с мебеверином в течение 4 недель привела к достоверному уменьшению симптомов боли [44];
- комбинация ВТД (120 мг 3 раза в сутки) и метеоспазмилы (по 1 капсуле 3 раза в сутки) привела к 90%-му клиническому эффекту [42];
- комбинация ВТД (120 мг 2 раза в сутки) совместно с месалазином (по 2 г в сутки) в течение 6 месяцев привела к значительному улучшению терапии функциональных заболеваний ЖКТ, сопровождающихся вздутием [43].

При выборе препарата следует принять во внимание, что отличия в технологии производства, структурных и физико-химических свойствах различных препаратов висмута могут оказывать существенное воздействие на реализацию указанных эффектов. В настоящее время в нашей стране зарегистрировано десять препаратов висмута трикалия дидитрата, в том числе препарат Улькавис® (KRKA).

Сравнительный анализ препарата Улькавис® и оригинального препарата, проведенный в сертифицированном по европейским стандартам научно-исследовательском центре в г. Ново-Место (Словения), показал фармацевтическую эквивалентность, схожие структурные и физико-химические свойства двух таблетированных форм висмута трикалия дидитрата [53]. Продемонстрированная в клинических исследованиях терапевтическая эффективность препарата Улькавис® является залогом терапевтической эквивалентности данного воспроизведенного лекарственного средства [53].

3. Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8
4. Van Oudenhove L., Crowell M.D., Drossman D.A., Halpert A.D., Keefer J.L., Lackner J.M., et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00218-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027
5. Grover M., Kolla B.P., Pamarthy R., Mansukhani M.P., Breen-Lyles M., He J.P., et al. Psychological, physical, and sleep comorbidities and functional impairment in irritable bowel syndrome: Results from a national survey of U.S. adults. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245323. DOI: 10.1371/journal.pone.0245323
6. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
7. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia G., Camilleri M., et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042–54.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
8. Donnachie E., Schneider A., Mehring M., Enck P. Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data. *Gut*. 2018;67(6):1078–86. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313713
9. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W.F., Moayyedi P., Collins S.M., et al. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*. 2010;59(5):605–11. DOI: 10.1136/gut.2009.202234
10. Pisipati S., Connor B.A., Riddle M.S. Updates on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management of postinfectious irritable bowel syndrome. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(5):411–8. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000666
11. World Health Organization. “Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)”. <https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations>
12. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak, 18 March 2020. World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331490/WHO-2019-nCoV-MentalHealth-2020.1-eng.pdf>
13. Shigemura J., Ursano R.J., Morganstein J.C., Kurosawa M., Benedek D.M. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(4):281–2. DOI: 10.1111/pcn.12988
14. Alzahrani M.A., Alshamrani A.S., Ahmasani I.M., Alahmari F.S., Asiri A.H., Alshehri A.M., et al. Coronavirus disease 2019 pandemic stress and its effects on irritable bowel syndrome patients in Saudi Arabia. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(51):e23711. DOI: 10.1097/MD.00000000000023711
15. Lazzarini M., Barbi E., Apicella A., Marchetti F., Cardinale F., Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):e10–1. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30108-5
16. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., et al. Impacts of the COVID-2019 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;10.1111/jgh.15346. DOI: 10.1111/jgh.15346
17. Голованова Е.В. Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами. *РМЖ*. 2020;6:45–8. [Golovanova E.V. Treatment modalities in functional gastrointestinal disorders in anxiety patients. *RMJ*. 2020;6:45–48. (In Russ.)].
18. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(3):7–13 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
19. Бордин Д.С., Кирюкова М.А., Шенгелия М.И., Колбасников С.В. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(15):12–6. [Bordin D.S., Kiryukova M.A., Shengeliya M.I., Kolbasnikov S.V. COVID-19 and gastrointestinal tract. *Effective Pharmacotherapy* 2020;16(15):12–16 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-12-16
20. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):843–51. DOI: 10.1111/apt.15731
21. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Naiz M., Seifert M., Hilbe R., et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020;69(8):1543–4. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388
22. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
23. Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46–58.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011
24. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V. L., Kotoskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
25. Schmulson M., Ghoshal U.C., Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):4–7. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001062
26. Sun H., Zhang L., Szeto K.Y. Bismuth in medicine. *Met Ions Biol Syst*. 2004;41:333–78.
27. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Препараты висмута в практике врача. *Лечащий врач*. 2016;2:60–4. [Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Bismuth drugs in the clinical practice. *Lechashchiy vrach*. 2016;2:60–4 (In Russ.)].
28. Thomas F., Bialek B., Hensel R. Medical Use of Bismuth: the Two Sides of the Coin. *J Clin Toxicol*. 2012;S3:004. DOI: 10.4172/2161-0495.S3-004
29. Ge R., Sun H. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallo drugs. *Acc Chem Res*. 2007;40(4):267–74. DOI: 10.1021/ar600001b
30. Islam A., Rodrigues B.L., Marzano I.M., Perreira-Maia E.C., Dittz D., Paz Lopes M.T., et al. Cytotoxicity and apoptotic activity of novel organobismuth (V) and organoantimony (V) complexes in different cancer cell lines. *Eur J Med Chem*. 2016;109:254–67. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.003
31. Yang N., Tanner J.A., Zheng B.J., Watt R.M., He M.L., Lu L.Y., et al. Bismuth complexes inhibit the SARS coronavirus. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2007;46(34):6464–8. DOI: 10.1002/anie.200701021
32. Wolf D.C., Wolf C.H., Rubin D.T. Temporal Improvement of a COVID-19-Positive Crohn’s Disease Patient Treated With Bismuth Subsalsicylate. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(8):1298. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000725



33. *Rendi-Wagner P., Kollaritsch H.* Drug prophylaxis for travelers' diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):628–33. DOI: 10.1086/338640
34. *Steffen R.* Worldwide efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of travelers' diarrhea. *Rev Infect Dis.* 1990;12 (Suppl 1):S80–6. DOI: 10.1093/clinids/12.supplement\_1.s80
35. *Brum J.M., Gibb R.D., Ramsey D.L., Balan G., Yacyshyn B.R.* Systematic Review and Meta-Analyses Assessment of the Clinical Efficacy of Bismuth Subsalicylate for Prevention and Treatment of Infectious Diarrhea. *Dig Dis Sci.* 2021;66(7):2323–35. DOI: 10.1007/s10620-020-06509-7
36. *Budisak P., Abbas M.* Bismuth Subsalicylate. [Updated 2020 Nov 26]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560697/>
37. *Pitz A.M., Park G.W., Lee D., Boissy Y.L., Vinjé J.* Antimicrobial activity of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, norovirus, and other common enteric pathogens. *Gut Microbes.* 2015;6(2):93–100. DOI: 10.1080/19490976.2015.1008336
38. *Senderovich H., Vierhout M.* Is There a Role for Bismuth in Diarrhea Management? *Rambam Maimonides Med J.* 2021;12(1):e0002. Published 2021 Jan 19. DOI: 10.5041/RMMJ.10422
39. *Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А.* Синдром диареи и препараты висмута. Эффективная фармакоотерапия в гастроэнтерологии. 2008;1:42–7. [Osipenko M.F., Bikbulatova E.A. Diarrhoea syndrome and bismuth drugs. Effective Pharmacotherapy in Gastroenterology. 2008; 1: 42-47. (In Russ.)].
40. *Пушкина А.В., Авалуева Е.Б., Данилова И.А., Лапинский И.В., Ткаченко Е.И., Сказываева Е.В. и др.* Использование препарата висмута трикалия дидцитрата в лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи. *Лечащий врач.* 2016;6:81–5. [Pushkina A.V., Avalujeva E.B., Danilova I.A., Lapinskiy I.V., Tkachenko E.I., Skazyvaeva E.V. et al. Bismuth tripotassium dicitrate in therapy for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Lechashchiy Vrach.* 2016; 6:81–5 (In Russ.)].
41. *Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А.* Висмута трикалия дидцитрат в лечении больных постинфекционным СРК с преобладанием диареи. *РМЖ.* 2006;2:3–6. [Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Osipov G.A. Bismuth tripotassium dicitrate in treatment of diarrhoea-predominant postinfectious IBS. *RMJ.* 2006;2:3–6 (In Russ.)].
42. *Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Похальская О.Ю., Колганова А.В., Нахарбекова Р.С., Иванов А.П. и др.* Применение висмута трикалия дидцитрата (де-нола) — перспективное направление в патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника с диареей. *Клин мед.* 2008;10:47–52. [Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Pokhalskaya O.Yu., Kolganova A.V., Nakharbekova R.S., Ivanov A.N. et al. Use of bismuth tripotassium dicitrate (de-nol) as promising pathogenetic therapy in irritated bowel syndrome with diarrhoea. *Klin. Med.* 2008; 10: 47–52 (In Russ.)].
43. *Alavinejad P., Hashemi S.J., Hajiani E.* Low Dose Mesalazine Plus Bismuth Regimen and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in Patients with Bloating: A Quasi-Experimental Study. *Jundishapur J Chronic Dis Care.* 2016;5(4):e35043. DOI: 10.17795/jjcd-35043
44. *Daghaghzadeh H., Memar A., Mohamadi Y., Rezakhani N., Safazadeh P., Aghaha S.A., et al.* Therapeutic Effects of Low-dose Bismuth Subcitrate on Symptoms and Health-related Quality of Life in Adult Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Trial. *J Res Pharm Pract.* 2018;7(1):13–21. DOI: 10.4103/jrpp.JRPP\_17\_56
45. *Хомерики Н.М., Морозов И.А.* Особенности цитопroteкции в желудке и некоторые аспекты фармакологического действия препаратов висмута. *Медицинский Совет.* 2017;11:112–9. [Khomeriki N.M., Morozov I.A. Gastric cytoprotection and selected pharmacological aspects of bismuth drugs. *Medical Council.* 2017;(11):112–9 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-112-119
46. *Konturek S.J., Radecki T., Piastucki I., Brzozowski T., Drozdowicz D.* Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralofate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut.* 1987;28(2):201–5. DOI: 10.1136/gut.28.2.201
47. *Cavicchi M., Gibbs L., Whittle B.J.* Inhibition of inducible nitric oxide synthase in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by the inducers of heme oxygenase 1, bismuth salts, heme, and nitric oxide donors. *Gut.* 2000;47(6):771–8. DOI: 10.1136/gut.47.6.771
48. *Pullan R.D., Ganesh S., Mani V., Morris J., Evans B.K., Williams G.T., et al.* Comparison of bismuth citrate and 5-aminosalicylic acid enemas in distal ulcerative colitis: a controlled trial. *Gut.* 1993;34(5):676–9. DOI: 10.1136/gut.34.5.676
49. *Ryder S.D., Walker R.J., Jones H., Rhodes J.M.* Rectal bismuth subsalicylate as therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990;4(4):333–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1990.tb00480.x
50. *Fine K.D., Lee E.L.* Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology.* 1998;114(1):29–36. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70629-8
51. *Phillips R.H., Whitehead M.W., Lacey S., Champion M., Thompson R.P., Powell J.J.* Solubility, absorption, and anti-*Helicobacter pylori* activity of bismuth subnitrate and colloidal bismuth subcitrate: in vitro data do not predict in vivo efficacy. *Helicobacter.* 2000;5(3):176–82. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2000.00028.x
52. Висмутсодержащие препараты в гастроэнтерологии. *Здоровье Украины.* 2009;13–14:64–5. [Bismuth-containing drugs in gastroenterology. *Health of Ukraine.* 2009;13–4:64–5 (In Russ.)].
53. *Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Тихонов С.В.* Препараты висмута трикалия дидцитрата: от фармацевтических характеристик к клинической эффективности. *Медицинский алфавит.* 2019;1(6):23–8. [Simanenkov V.I., Bakulina N.V., Tikhonov S.V. Bismuth tripotassium dicitrate: from pharmaceutical characteristics to clinical efficacy. *Medical alphabet.* 2019;1(6):23–8 (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-23-28

### Сведения об авторе

**Ильчишина Татьяна Алексеевна** — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника» (ООО «Меди Ком»).  
Контактная информация: ita17@mail.ru;  
195279, г. Санкт-Петербург, пр. Ударников, д. 19/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2327-5248>

### Information about the author

**Tatyana A. Ilchishina** — Cand. Sci. (Med.), Multidisciplinary Medical Holding “SM-clinic” (“Med Kom”).  
Contact information: ita17@mail.ru;  
195279, St. Petersburg, Udarnikov ave., 19/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2327-5248>

Поступила: 06.05.2021 Принята: 14.06.2021 Опубликовано: 15.07.2021  
Submitted: 06.05.2021 Accepted: 14.06.2021 Published: 15.07.2021