

# Как добиться оптимальной цитопротекции слизистой оболочки гастроудоденальной зоны

**Б**олее трех десятилетий назад в ходе экспериментальных исследований было показано, что наличие слизисто-бикарбонатного барьера является одним из ключевых компонентов защитного механизма слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (цитопротекции) против содержащихся в них кислоты и пепсина. Слизистый слой представляет собой эффективный барьер для пепсина, именно он является основным защитным механизмом против протеолитического переваривания подлежащего эпителия пепсином.

С помощью методов молекулярной биологии удалось показать, что основные компоненты прикрепленного слизистого геля, обеспечивающего цитопротекцию слизистой оболочки, вырабатываются клетками, которые эти компоненты и защищают. Это значит, что неизменное клеточное обновление является также фактором цитопротекции. В условиях естественной убыли покровно-ямочного и железистого эпителия слизистой оболочки желудка источником восполнения становятся стволовые клетки, которые располагаются в шейном отделе желез. Эти клетки находятся в ассоциации с миофибробластами. Считается, что существенную роль в цитопротекции могут играть такие компоненты подэпителиального компартмента, как миофибробласты, клетки иммунной системы, нервные окончания.

При нарушении слизисто-бикарбонатного барьера, которое обусловлено патологическими состояниями (воздействием стресса, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кислоты, пепсина, желчи, при ишемии и наличии *Helicobacter pylori*), включается целая серия дополнительных защитных механизмов, состоящая из внутриклеточной нейтрализации кислоты, восстановления эпителия и распределения кровотока слизистой.

При *H. pylori*-ассоциированных эрозивно-язвенных повреждениях слизистой снижается концентрация муцина, являющегося основным компонентом слизистого геля, что приводит к меньшей устойчивости к физико-химическим воздействиям. При воздействии на слизистую НПВП, желчных кислот, *H. pylori* происходит резкое снижение количества фосфолипидов в слизистом геле.

Наиболее частыми причинами развития эрозивно-язвенных дефектов слизистой гастроудоденальной зоны могут быть наличие инфекции *H. pylori*, прием НПВП. Тем не менее не следует забывать о таких состояниях, как синдром Золлингера-Эллисона (гастринома), сифилис, саркома, лейомиома, аденокарцинома, болезнь Крона, карциноид, herpes simplex I типа, туберкулез, лимфома, ВИЧ-инфекция, пенетрация опухолей соседних органов, базофилия при миелолипролиферативных заболеваниях, цитомегаловирусная инфекция, радиационные поражения, которые, хоть и нечасто, но могут выступать в качестве этиологического фактора повреждения целостности слизистой гастроудоденальной области.

Цитопротекция, поддержанию эпителиального барьера способствуют простагландины, оксид азота, эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), трефойловые пептиды.

Значение бикарбонатного барьера в защите против естественных агрессивных составляющих секрета, таких как кислота и пепсин, неоспоримо. Несмотря на то

что изучена роль других факторов в патофизиологии язвообразования, все же основной принцип, сформированный еще Шварцом в 1910 г., остается актуальным: «Нет кислоты — нет язвы», объясняя повреждение цитопротекторных свойств слизистой барьера. Слизисто-бикарбонатный барьер является одним из многих интегративных компонентов, формирующих полный защитный барьер слизистой.

Какие же на сегодняшний день существуют способы медикаментозной терапии, направленные на восстановление цитопротекции слизистой оболочки гастроудоденальной зоны?

Первоочередной задачей является стимуляция цитопротекторных свойств слизи для достижения репарации сформированного дефекта слизисто-эпителиального барьера. Это возможно благодаря применению препаратов висмута, воздействующих интегрально на всю слизистую.

## Фармакокинетические особенности солей висмута

Соли висмута оказывают местное действие в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки. После перорального приема солей висмута в желудке образуются такие соединения, как висмута цитрат, оксихлорид висмута, а также другие соли. В кислой среде желудка препараты висмута, связываясь с белками в дне язвы, образуют на поверхности язв и эрозий защитную пленку, которая способствует рубцеванию и защищает слизистую от агрессивных факторов. Связывание солей висмута с желудочным секретом влияет на изменение внутрижелудочной pH. После перорального приема концентрации висмута субцитрата, висмута субсалицилата и висмута цитрата в желудке превышает минимальную ингибирующую концентрацию для эрадикации *H. pylori*. В течение 3 ч после приема препарата уровни висмута в желудочном секрете снижаются до минимальных.

В целом, всасывание препаратов висмута в желудке после перорального приема низкое и зависит от свойств солей висмута. Механизмы абсорбции этих лекарственных средств до конца не изучены, всасывание происходит преимущественно в тонком кишечнике. Абсорбция в кишечнике применяемых в настоящее время солей висмута составляет около 0,5% от принятой дозы препарата. Следует отметить, что водорастворимые соединения висмута всасываются в ЖКТ лучше, чем нерастворимые неорганические соли.

К факторам, влияющим на абсорбцию солей висмута, относятся физико-химические свойства препаратов и особенности питания больного.

При приеме средства в жидкой форме наблюдаются более высокие плазматические пики висмута субцитрата, чем при приеме таблеток. При употреблении

продуктов питания, содержащих большое количество тиолов, наблюдается связывание висмута, что снижает его абсорбцию. Одновременное назначение антацидов и препаратов висмута снижает всасывание последних. Плазменные концентрации висмута субцитрата и висмута цитрата остаются низкими как после приема первой дозы и нескольких следующих доз, так и на фоне длительного (в течение 28 дней) их применения. Абсорбированный висмут связывается с белками плазмы и распределяется по тканям организма, преимущественно накапливаясь в тканях печени и почек. Проведенные эксперименты на животных показали, что после длительного приема препарата незначительное количество висмута было обнаружено в головном мозге и мышечной ткани.

Выводятся из организма соли висмута преимущественно с калом. Абсорбированный висмут, как и большинство металлов, выводят почки в течение 24 ч, и до 10% поглощенного препарата выделяется при помощи желчной секреции. На фармакокинетику солей висмута может влиять почечная недостаточность. Половая и расовая принадлежность, возраст пациентов не влияют на абсорбцию препарата. Учитывая возможность выведения средства с желчью, заболевания печени теоретически могут быть связаны с накоплением его в организме.

## Антибактериальное действие висмута

Соли висмута способны оказывать антибактериальное действие на патогенные *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni* и *Yersinia*. Кроме того, соли висмута активны *in vitro* против ротавирусов и других кишечных вирусов. Висмута субцитрат и субсалицилат были первыми соединениями висмута, показавшими способность ингибировать рост *H. pylori in vitro*. Минимальная ингибирующая концентрация висмута для предотвращения роста *H. pylori* на 90% колеблется от 4 до 32 нг/л для большинства используемых препаратов висмута. При исследовании *in vitro* наблюдается синергизм действия висмута субцитрата и антибиотиков, в частности с  $\beta$ -лактамами. Для висмута цитрата также характерен синергизм действия с антибактериальными препаратами, особенно с кларитромицином. Штаммы *H. pylori*, резистентные к кларитромицину, становятся восприимчивыми при комбинации с висмута цитратом *in vitro*.

Препараты висмута могут оказывать антибактериальное действие в силу ряда механизмов, включая замедление синтеза клеточной стенки, торможение функции клеточных мембран, ингибирование синтеза белка и АТФ. При электронно-микроскопических исследованиях обнаружена способность висмута создавать комплексы с бактериальной стенкой и периплазматической мембраной.

Подавление ряда ферментов, вырабатываемых хеликобактером, в том числе уреазы, каталазы и липазы, может повлиять на рост бактерий. Снижение на 85±90% средства *H. pylori* к клеткам линии HeLa и их способности к адгезии на слизистой оболочке наблюдалось при инкубации *H. pylori* с висмута субцитратом. При проведении комбинированной терапии, включающей соли висмута и антибактериальные препараты, в том числе тетрациклин, амоксициллин и кларитромицин, достигается эрадикация возбудителя. Уменьшение активности действия антибактериальных препаратов и их комбинаций в первую очередь зависит от развития антибиотикорезистентности и несоблюдения пациентом режима приема препаратов. На данный момент нет сообщений относительно развития резистентности *H. pylori* в отношении препаратов висмута. Последние способны снижать резистентность *H. pylori* к нитроимидазолам, висмута цитрат — к кларитромицину, что показано в исследованиях *in vitro*.

Соли висмута активны в отношении *H. pylori* и других энтеропатогенных микроорганизмов — как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, они способны оказывать целый ряд других эффектов на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти воздействия различны и зависят от химических соединений висмута. Доказан цитопротекторный эффект висмута субсалицилата, висмута субцитрата и висмута цитрата, причем цитопротекторное действие висмута субцитрата опосредовано влиянием на секрецию простагландинов, эпидермального фактора роста и бикарбонатов слизистой оболочки, а также способностью ингибировать действие пепсина и улучшать ультраструктурную картину слизистой оболочки.

Пролиферативный эффект ионов висмута по отношению к эпителию желудка обеспечивает способность препаратов висмута стимулировать обратное развитие атрофии.

Соли висмута можно успешно применять не только при язвенной болезни, но и при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных (НПВП-ассоциированной гастропатии). Доказательством этого являются результаты сочетанного применения ИПП и висмута субцитрата в лечении язв желудка, индуцированных приемом НПВП. При применении комбинации омепразола (20 мг 2 р/сут) и висмута субцитрата (240 мг 2 р/сут) через 4 нед лечения заживление язв достигнуто в 68,2% случаев, тогда как прием только омепразола в той же дозе приводил к их рубцеванию лишь в 34,7% случаев.

Монотерапия висмута субцитратом (240 мг 2 р/сут в течение 4 нед) оказалась эффективной и в лечении больных с функциональной диспепсией, причем результаты терапии не зависели от эрадикационного действия препарата.

Важным фактом является доказанная способность висмута субцитрата воздействовать как на эрозивно-язвенный дефект слизистой, так и на собственно слизистую оболочку. Связываясь с белками в краях и дне дефекта слизистой, препарат образует аналог прикрепленного

слизистого геля, под которым происходит регенерация эпителия. Улучшение регенерационного процесса эпителиальных клеток под влиянием солей висмута реализуется благодаря не так давно описанному  $Ca^{2+}$ /MAP-киназному механизму.

В настоящее время прием солей висмута рекомендован для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также хеликобактерной инфекции.

Гастродуоденальная слизистая оболочка при наличии инфекции *H. pylori* испытывает отрицательное воздействие не только микроорганизма, но и факторов со стороны макроорганизма, которые повреждают защитный барьер слизистой оболочки и нарушают регуляцию клеточного обновления эпителия. Такие негативные эффекты обусловлены как непосредственно патогенными свойствами бактерии, так и опосредованными последствиями вызванного ею воспаления.

Подтверждением негативного влияния инфекции на клеточное обновление гастродуоденальной слизистой оболочки является и тот факт, что *H. pylori*-ассоциированный хронический гастрит характеризуется усилением процессов апоптоза, доказывая участие бактерии в изменении клеточного обновления в желудке, отрицательное влияние на цитопротекцию. Пролиферация желудочного эпителия и нормализация апоптоза являются результатом успешной эрадикационной терапии.

В условиях роста резистентности *H. pylori* к антибиотикам в 2010 г. был пересмотрен основной документ, регламентирующий тактику ведения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. Эти рекомендации экспертов были озвучены на XXIV Международном семинаре по изучению роли *Helicobacter* и родственных бактерий в развитии хронического воспаления пищеварительного тракта и рака желудка (симпозиум «Маастрихт-4», сентябрь, 2011 г., Ирландия). Согласно Маастрихтскому соглашению IV для лечения хеликобактериоза рекомендованы следующие схемы:

- тройная стандартная терапия: ингибиторы протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин (7-14 дней);
- последовательная терапия: ИПП + амоксициллин (5 дней), затем ИПП + кларитромицин + метронидазол (5 дней);
- квадротерапия без препаратов висмута: ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол (10 дней);
- квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП + висмута субцитрат + тетрациклин + метронидазол (10 дней);
- тройная терапия на основе левофлоксацина: ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (10 дней).

Особое внимание в Маастрихтском соглашении IV уделено препаратам висмута, к которым отсутствует первичная и вторичная резистентность *H. pylori* и при применении которых не проявляются такие побочные эффекты, как антибиотикассоциированная диарея и дисбиоз кишечника, поэтому при наличии резистентности микроорганизма к антибактериальным средствам рекомендуется использовать в схемах как 1-й, так и 2-й линии эрадикационной терапии препараты висмута. При высокой устойчивости *H. pylori* к кларитромицину предлагается 1-я линия терапии на основе висмута (квадротерапия), при низкой – также в качестве альтернативной терапии в определенных клинических ситуациях имеются указания на

возможность применения квадротерапии на основе висмута (табл.).

В случае отсутствия успеха при лечении предусмотрено проведение 2-й линии терапии на основе висмута (если она не была использована в 1-й линии терапии) для пациентов с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину.

Наиболее терапевтически обоснованным считается прием препаратов висмута до 28 дней после окончания курса приема остальных компонентов эрадикационных схем, что обеспечивает более выраженное уменьшение воспалительных, атрофических проявлений и лучшее заживление эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, способствует

Терапия	Устойчивость <i>H. pylori</i> к кларитромицину	
	Низкая	Высокая
1-я линия	Схема на основе кларитромицина, в качестве альтернативы схема на основе висмута (квадротерапия)	Схема на основе висмута (квадротерапия)
2-я линия	Схема на основе висмута (квадротерапия), если не использовалась в 1-й линии терапии, или схема на основе левофлоксацина	Схема на основе левофлоксацина
3-я линия	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам

окончательной эрадикации *H. pylori* за счет собственной антихеликобактерной активности. Кроме того, препараты висмута, являясь кишечным антисептиком, благоприятно влияют на состояние кишечной микрофлоры.

В случае возникновения аллергических реакций Маастрихтским соглашением IV разработаны рекомендации по особенностям использования эрадикации. При наличии указаний в анамнезе на непереносимость антибиотиков пенициллинового ряда рекомендованы следующие схемы эрадикации:

- в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину – ИПП + кларитромицин + метронидазол;
- в регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину – ИПП + висмута субцитрат + тетрациклин + метронидазол;

в качестве терапии спасения в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к фторхинолонам рекомендуется схема ИПП + левофлоксацин + кларитромицин (2-я линия терапии).

С клинической точки зрения актуальным остается вопрос побочных эффектов назначаемого лекарственного средства. Что касается препаратов висмута, в 2008 г. были опубликованы результаты метаанализа побочных эффектов при применении солей висмута, подготовленного группой известных гастроэнтерологов. В метаанализ вошли 35 рандомизированных контролируемых исследований, всего 2435 пациентов, получавших эрадикационную терапию соответствующими препаратами. Продолжительность применения солей висмута составляла от 7 до 56 дней, суточная доза варьировала от 400 до 2100 мг. Относительный риск преждевременного прекращения лечения в связи с побочными эффектами был равен 0,86. Авторы метаанализа пришли к заключению, что препараты висмута, используемые в составе эрадикационных схем или в виде коротких (4-8 нед) курсов монотерапии, имеют хорошую переносимость и безопасны при применении. Единственным побочным эффектом, характерным для данных лекарственных средств, оказалось темное окрашивание кала.

Среди препаратов висмута на украинском фармацевтическом рынке достойное место не так давно занял коллоидный субцитрат висмута Вис-Нол («Фармак», Украина). Препарат применяется по 1 капсуле (120 мг) 3 раза в день за 30 мин до еды и 1 капсула на ночь или 2 капсулы за 30 мин до завтрака и ужина. Несмотря на то что прием Вис-Нола 2 раза в день является более удобным для пациентов, по наблюдениям исследователей, 4-кратный его прием оказывает более эффективное воздействие на *H. pylori*.

Опыт применения препарата Вис-Нол в составе эрадикационных схем *H. pylori*-ассоциированных повреждений слизистой гастродуоденальной зоны у пациентов

секреции слизи и бикарбонатов, усиления кровотока в слизистой оболочке, обеспечения реконструкции экстрацеллюлярного матрикса и полноценного ангиогенеза, подавления продукции цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, а также включения в метаболизм *H. pylori* с повреждением бактериальной клетки и препятствием адгезии с мукоцитом. Подобные воздействия способствуют пролиферации эпителия, чем обеспечивают ускорение репарации слизистой оболочки.

В заключение отметим, что резистентность слизистой оболочки желудка к постоянному воздействию соляной кислоты и пепсина обеспечивается цитопротекторными механизмами. Оптимальными фармакологическими средствами, которые способны оказать цитопротекторный эффект, являются препараты висмута (Вис-Нол). Применение Вис-Нола в течение последних лет продемонстрировало его различные свойства: подавление секреции соляной кислоты в желудке, активность в отношении *H. pylori*, способность предотвращать развитие резистентности *H. pylori* к действию антибиотиков, а также осуществлять эффективную защиту клеток слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления в целях профилактики прогрессирования гастрита, в том числе постэрадикационного. Все перечисленное определяет преимущества Вис-Нола в комплексном влиянии на цитопротекцию.

Своевременная и адекватная цитопротекторная терапия является залогом успеха в восстановлении здоровья многих пациентов, а индивидуальный подход к каждому больному позволяет обеспечить ее максимальную эффективность.

Список литературы находится в редакции. 

## Вис-Нол® – якісне лікування гастриту та виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки

Підвищує ефективність ерадикаційної терапії на 15-20%  
 Подвійний ефект – гастропротекторна та антихеликобактерна дії

### Вис-Нол:

- ✓ скорочує термін загоєння виразок
- ✓ покращує перебіг хвороби
- ✓ підвищує якість життя



Лікарський засіб. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.  
 Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.  
 РПІ: № UA/5192/01/01 від 12.08.2011р. Виробник БАТ "Фармак", м. Київ, тел.: (044) 498-87-14, www.farmak.ua