

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, Институт гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепропетровск), Днепропетровская государственная медицинская академия

# Де-Нол: уникальные составляющие эффективности в лечении гастроэнтерологической патологии

Простые соли висмута (субнитрат, субсалат, субцитрат и др.) известны человечеству достаточно давно. В медицинской практике издавна использовали их способность оказывать вяжущее, адсорбирующее, антисептическое и подсушивающее действие. Так, в XV-XVI вв. соли висмута употребляли наружно для лечения заболеваний кожи, внутрь – при диспептических жалобах и диарее, в начале XX в. широко назначали для специфической терапии сифилиса.

Однако сегодня свое значение сохранил только коллоидный субцитрат висмута (висмута трикалия дицитрат), применяемый в таблетированной форме per os. На фармацевтическом рынке Украины это соединение представлено препаратом Де-Нол (фирма «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» – Astellas Pharma Europe B.V., Нидерланды). Благодаря уникальной структуре молекулы Де-Нол характеризуется высокой степенью растворимости в воде с образованием коллоида. Коллоид глубоко проникает в слой пристеночной слизи пищеварительного канала, оказывая влияние на ряд звеньев формирования заболеваний гастродуоденальной зоны и кишечника. К основным фармакологическим свойствам препарата относят антибактериальный и противовоспалительный эффекты, пленкообразование на пораженной слизистой оболочке пищеварительного тракта, стимуляцию естественных защитных функций слизистой оболочки, а также нормализацию микрофлоры кишечника. Это позволяет использовать Де-Нол в гастроэнтерологии при различных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, которые сопровождаются поражениями слизистой оболочки, – таких как острые и хронические гастриты и дуодениты, пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе ассоциированные с *Helicobacter pylori*; поражения слизистой оболочки желудка, возникшие вследствие терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта; синдром раздраженного толстого кишечника и др. Впервые в 1990 г. E. Sgivastava и соавт. была показана эффективность висмута трикалия дицитрата при лечении пациентов с неспецифическим язвенным колитом (НЯК).

## Актуальность выбора эффективной схемы эрадикации *H. pylori*

Согласно современным представлениям выделяют группу *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, течение которых возможно изменить, устранив *H. pylori* как важнейший этиопатогенетический фактор. Среди этих заболеваний центральное место занимает патология верхнего отдела пищеварительного тракта:

- язвенная болезнь желудка;
- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;
- хронический гастрит типа В;
- лимфома желудка низкой степени злокачественности (МАЛТомы);
- рак желудка кишечного типа;
- НПВП-гастропатия;
- ГЭРБ;
- функциональная диспепсия.

На схеме (рис.) представлен континуум хеликобактерной инфекции, который включает в себя пространственно-временную последовательность непрерывной взаимосвязи состояния здоровья человека

и условий, определяющих вероятность возникновения того или другого гастроэнтерологического заболевания, его особенностей и развития осложнений, приводящих к смерти (М.Б. Щербинина, 2005). Понятно, что для профилактики неблагоприятных исходов этот «каскад» следует обрывать как можно раньше.

Кроме того, имеются доказательства того, что инфекция *H. pylori* связана с развитием эссенциальной железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и дефицита витамина В<sub>12</sub>. При этих заболеваниях также показана эрадикация бактерии.

Возможность целесообразности антихеликобактерной терапии изучается при некоторых неврологических заболеваниях, включая инсульт, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Некоторые исследования показали взаимосвязь *H. pylori* с ишемической болезнью сердца. Так, было продемонстрировано, что инфицирование *CagA*-положительным штаммом *H. pylori* достоверно ассоциировано с частотой коронарных событий. Обсуждается влияние инфекции на всасывание некоторых лекарственных препаратов. В частности, эрадикация бактерии приводит к увеличению биодоступности тироксина и L-дофы.

С расширением показаний к проведению антихеликобактерной терапии возрастает актуальность выбора эффективной схемы. В отчете согласительной конференции Маастрихт-IV (г. Флоренция, Италия, 2010) подчеркнута необходимость учета резистентности *H. pylori* к препаратам, используемым с этой целью.

Первые работы о резистентности бактерии к метронидазолу были опубликованы в конце 1980-х гг. Однако они не привлекли внимания клиницистов в связи с незначительным влиянием на исходы терапии (C.S. Goodwin et al., 1988). В начале 1990-х гг. были зафиксированы единичные случаи резистентности *H. pylori* к макролидам. Как правило, это были проявления вторичной резистентности после проведения терапии азитромицином (Y. Glupczynski et al., 1990). В последующие годы средняя резистентность к кларитромицину в странах Европы увеличилась с 9% (1998) до 17,5% (2008-2009) (Y. Glupczynski et al., 2001; F. Megraud et al., 2012). Учитывая, что кларитромицин входит в схемы эрадикации как один из основных препаратов, это вызвало существенное снижение количества пациентов, достигнувших эффективной эрадикации (J.M. Meyer et al., 2002; C.A. Fallone, 2000). Одновременно встал вопрос об изменении подходов к выбору схемы антихеликобактерной терапии.

В соответствии с консенсусом Маастрихт-IV принято: в регионах, где первичная резистентность к кларитромицину не превышает 15-20%, в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется либо стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин, либо квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (15-20%) в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется только квадротерапия с препаратом висмута. Квадротерапия с препаратом висмута также сохранила свое значение как основная схема второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии (табл.).

Уровень резистентности <i>H. pylori</i> к кларитромицину	Показания к применению квадротерапии с препаратом висмута	Уровень доказательств	Класс рекомендаций
Низкий	Возможная альтернатива стандартной тройной терапии (ИПП, кларитромицин, амоксициллин)	1a	A
	Основная схема второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии	1a	A
Высокий	Эмпирическая терапия первой линии	1a	A

\* Приведены уровень доказательств и класс рекомендаций, принятые на согласительной конференции Маастрихт-IV (г. Флоренция, Италия, 2010).

Было также показано, что схема квадротерапии с препаратом висмута может применяться как схема первой линии при проведении эрадикации *H. pylori* у пациентов с сахарным диабетом, у которых стандартная тройная схема эрадикации оказывается, как правило, малоэффективной (M. Demir et al., 2006). Согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологии квадротерапия на основе препарата висмута должна применяться в качестве терапии первой линии в случае аллергии на пенициллины, а также при предшествующем приеме макролидных антибиотиков.

Таким образом, по мере роста резистентности штаммов *H. pylori* возросла значимость препаратов висмута, которые наряду с ИПП претендуют на роль второго базисного компонента эрадикационной терапии, особенно в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину. Квадротерапия с включением препаратов висмута обеспечивает эрадикацию *H. pylori* до 98% случаев независимо от чувствительности штаммов к антибиотикам.

## Уникальность антихеликобактерного эффекта Де-Нола

Известно, что Де-Нол обладает многокомпонентным механизмом действия в отношении *H. pylori*, в это число входят:

- возможность преципитации на бактериальной мембране, нарушение ее проницаемости с вакуолизацией и фрагментацией, приводящими к цитолизу микроорганизма;
- подавление подвижности и адгезивных свойств *H. pylori*;
- ингибирование роста *H. pylori*;
- действие на вегетативные и кокковые формы *H. pylori*;
- способность потенцировать в отношении *H. pylori* действие других антимикробных препаратов (метронидазола, кларитромицина, тетрациклина, фуразолидона) (P.O. Erah et al., 1997; D.Y. Graham et al., 2010).

Де-Нол отличается от антибиотиков по реализации антихеликобактерного эффекта. Антибиотики при приеме внутрь находятся в просвете желудка не более 1-1,5 ч, после чего всасываются в двенадцатиперстной кишке. Накопление этих препаратов в слизистой оболочке желудка происходит во время фазы распределения из системного кровотока. Поэтому их концентрация в слизистой оболочке желудка прямо пропорциональна концентрации в сыворотке крови, которая, в свою очередь, зависит от биодоступности препаратов (F. Megraud,



М.Б. Щербинина

2010). В схемах эрадикации используют антибактериальные препараты с высокой биодоступностью. Это позволяет поддерживать в слизистой оболочке желудка концентрации антибиотика выше величины минимальной подавляющей концентрации (МПК) *H. pylori* в течение всего периода между приемами доз препарата.

Антихеликобактерный эффект Де-Нола подобен действию антисептиков. Обладая высокой растворимостью в воде с образованием коллоида, Де-Нол эффективно проникает в желудочную слизь. В слизистой оболочке желудка создаются очень высокие локальные концентрации, бактерицидное действие развивается быстро путем непосредственного контакта с бактериями. Важно отметить, что препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на кокковые формы и бактерии, находящиеся внутри клеток, которые не доступны для других антибактериальных средств. При контакте Де-Нола с *H. pylori* наблюдается модификация метаболизма железа и никеля в бактериальной клетке, происходит подавление синтеза АТФ, белков бактериальной стенки, бактериальной протеазы, фосфолипазы и уреазы, повреждается внеклеточный бактериальный гликокаликс (R. Ge et al., 2012; C.W. Stratton et al., 1999). Таким образом, Де-Нол подавляет ферментные системы *H. pylori*, что делает его нежизнеспособным.

Сам по себе антихеликобактерный эффект Де-Нола находится в пределах 14-40%. Его преимущество состоит в отсутствии резистентных штаммов *H. pylori* к иону висмута. Сочетание с антибиотиками увеличивает степень эрадикации до 50%, а сочетание двух базисных препаратов (ИПП и Де-Нол) с двумя антибиотиками позволяет преодолеть резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину (J.M. Meyer et al., 2002). Кроме того, показано, что Де-Нол предотвращает развитие первичной и вторичной резистентности к антибиотикам (Е.А. Корниенко и соавт., 2010).

**Де-Нол обладает прямым бактерицидным действием в отношении ряда микроорганизмов, обитающих в кишечнике. Поэтому его уникальность в схемах антихеликобактерной терапии заключается также в профилактике дисбиотических изменений в кишечнике.**

Антибактериальная активность Де-Нола способствует нормализации микрофлоры кишечника, но в отличие от пробиотиков, при использовании которых увеличение содержания бифидобактерий или лактобактерий является транзитным, данный эффект остается стабильным в течение 3 мес после прекращения лечения (Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина, 2008).

## Неантибиотические эффекты, оказывающие потенцирующее действие при заболеваниях желудка

**Механизмы обволакивающего действия**  
Коллоидная структура Де-Нола обуславливает его способность образовывать на

Продолжение на стр. 62.

М.Б. Щербина, д.м.н., профессор, Институт гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепропетровск), Днепропетровская государственная медицинская академия

# Де-Нол: уникальные составляющие эффективности в лечении гастроэнтерологической патологии

Продолжение. Начало на стр. 61.

слизистой оболочке желудка аналог прикреплённого слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислото-пептического фактора (M. Gooz et al., 2001, A.S. Tarnawski, 2005). На поверхности эрозивно-язвенных дефектов (в краях и дне) Де-Нол создает своеобразную пленку, защитный слой – барьер для диффузии H<sup>+</sup>, который препятствует углублению повреждения области слизистой оболочки желудка, лишенной эпителиального покрова. В дальнейшем пленка Де-Нола не только прикрывает грануляционную ткань от агрессивного желудочного содержимого, но и создает условия для ее созревания и реэпителизации, потенцируя репаративные процессы в зоне деструктивных изменений (T. Watanabe et al., 2001). Подобные явления наблюдаются при оптимальном механизме регенерации кожных ран – заживлении под струпом. Давно известно, что защищенная струпом грануляционная ткань лучше эпителизируется и ко времени отторжения струпа бывает уже закрыта дифференцированным эпидермисом. К сожалению, динамику заживления язвенных дефектов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, покрытых Де-Нолом, не изучали, но вполне вероятно, что подобное происходит и при регенерации таких язв (Л.И. Аруин, 2006).

Существует мнение, что при достаточно высоком pH в желудке Де-Нол не может образовать пленку на дефектах слизистой оболочки. На самом деле коллоид формирует пленку не за счет pH среды, а в результате связывания с сульфогруппами белков подслизистой основы и экстрацеллюлярного матрикса. Диапазон pH, в пределах которого Де-Нол находится в активной форме, достаточно широк (от 1,5 до 7), что позволяет использовать данный препарат в комбинации с антисекреторными средствами.

### Механизмы цитопротекторного действия

Успешная эрадикация *H. pylori* сама по себе обеспечивает стабилизацию цитопротективных свойств гастродуоденальной зоны слизистой оболочки. Вместе с тем многочисленные научные исследования, проведенные на фоне применения Де-Нола при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны различной этиологии, показали, что препарат обладает широким спектром и других механизмов цитопротекции (L.A. Tillman et al., 2002):

- снижает активность пепсина и пепсиногена за счет взаимодействия при низком значении pH отрицательно заряженных солей висмута, образующихся из висмута трикалия дицитрата, с положительно заряженными группами пепсина, что приводит к инактивации фермента на 20-30% (В.А. Исаков, 1999);
- стимулирует локальный синтез простагландинов группы E (в среднем на 50%);
- увеличивает секрецию мукоцитами слизи и гидрокарбонатов, восстанавливая толщину и вязкость слоя желудочной слизи, образуя барьер для диффузии соляной кислоты (F. Iwanczak et al., 1995);
- ингибирует пептическое разрушение эпидермального фактора роста – пептида, вырабатываемого подчелюстными слюнными железами и стимулирующего рост эпителиальных клеток слизистой оболочки, вследствие чего усиливает репаративный эффект (B.L. Slomiany et al., 2012);
- повышает пролиферативную способность желудочных эпителиоцитов за счет увеличения концентрации ионов

кальция и активность MAP-киназы, участвует в реконструкции экстрацеллюлярного матрикса (J. Gilster et al., 2004).

### Механизмы противовоспалительного действия и канцеропревенции

Инфекция *H. pylori* приводит к каскаду нарушений регуляторных механизмов желудочно-кишечного тракта, активному воспалению слизистой оболочки гастродуоденальной зоны с последующими изменениями гистоархитектоники стенки пищеварительного канала и в конечном итоге к функциональной несостоятельности этих отделов в пищеварении. Устранение *H. pylori* дает надежду на восстановление структуры слизистой оболочки. Однако, кроме возможности антихеликобактерного действия, Де-Нол проявляет выраженный антиоксидантный эффект. Препарат подавляет процессы перекисного окисления липидов, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода (Hong Cheng et al., 2009). Данный аспект интересен с точки зрения канцеропревенции, так как алтерация ДНК – прямой путь к мутациям ассоциированных с неопластической трансформацией ткани (R. Khurana et al., 2007). В ряде работ показано, что Де-Нол подавляет продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, усиливает местный кровоток и обеспечивает полноценный ангиогенез (J. Gilster et al., 2004).

Доказано, что морфологически слизистая оболочка гастродуоденальной зоны после заживления язвы с использованием Де-Нола ближе к нормальной структуре, чем при лечении другими средствами. Были прослежены результаты отдаленного наблюдения за состоянием слизистой оболочки желудка у пациентов с атрофическим гастритом после эрадикации *H. pylori* с применением Де-Нола. При оценке динамики морфологических показателей через 18 мес после лечения было отмечено, что выраженность атрофии и кишечной метаплазии не изменилась, однако обнаружено у пациентов повышение соотношения пепсиногена I к пепсиногену II свидетельствует об улучшении процессов регенерации в слизистой оболочке тела желудка (Т.Л. Лапина и соавт., 2009).

**Приведенные выше неантибиотические эффекты делают целесообразным применение монотерапии Де-Нолом в течение 2 нед после эрадикации *H. pylori*, независимо от того применялась ли стандартная тройная схема или квадротерапия.**

Де-Нол хорошо зарекомендовал себя также при НПВП-гастропатиях, обеспечивая высокий процент (до 90%) заживления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны через 4 нед лечения. Монотерапия Де-Нолом (240 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед) оказалась эффективной и в лечении функциональной диспепсии, причем результаты лечения не зависели от эрадикационного действия препарата (C. Severi et al., 2009).

### Де-Нол в лечении заболеваний кишечника

Де-Нол обладает прямым бактерицидным действием в отношении кишечной палочки с гемолитической активностью, сальмонелл, шигелл, холерного вибриона, кампилобактера, иерсиний, ротавирусов, клостридий, клебсиелл. Показано, что профилактическое назначение Де-Нола позволяет снизить риск развития диареи путешественников на 65% (H.L. DuPont, 1987).

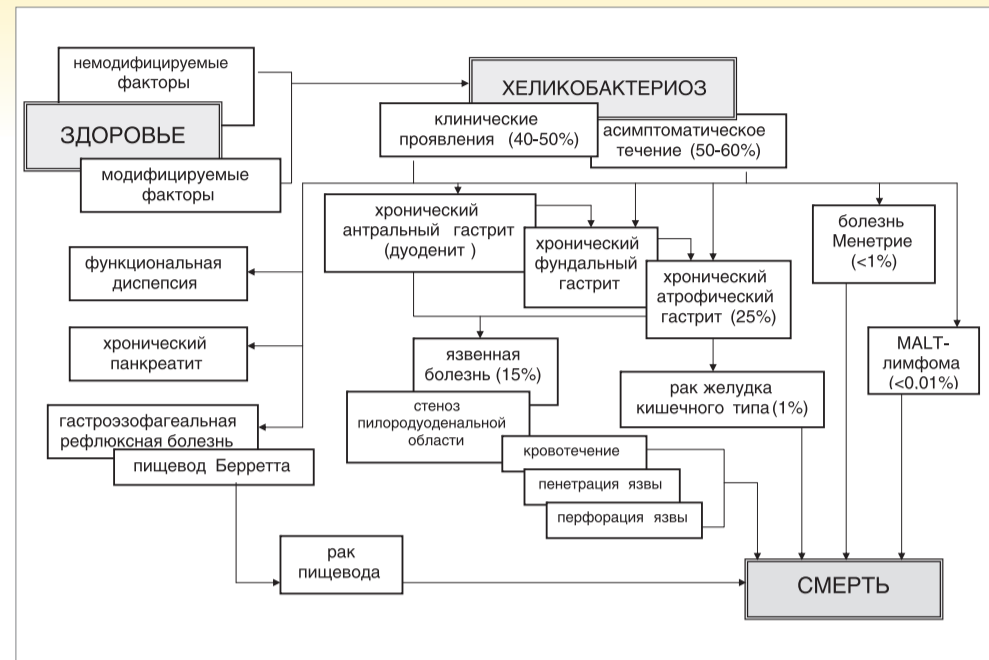


Рис. Схема континуума хеликобактерной инфекции

Применение Де-Нола при острой диарее (120 мг 4 раза в сутки) обеспечивает позитивное влияние у 88,9% пациентов и восстановление нормальной консистенции стула через 2,5 дня. Увеличение дозы до 240 г 4 раза в сутки повышает эффективность ответа у 95% пациентов и уменьшает продолжительность диареи до 2,1 дня (М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова, 2008).

Получены также хорошие результаты лечения микроскопического колита – особой формы воспалительных заболеваний кишечника, при которой признаки воспаления слизистой оболочки толстой кишки при колоноскопии отсутствуют и обнаруживаются лишь при гистологическом исследовании. В настоящее время выделяют две формы микроскопического колита – лимфоцитарный, характеризующийся диффузным увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов, и коллагеновый, при котором в стенке толстой кишки наблюдается субэпителиальное отложение коллагеновых волокон. Отмечено, что эффективность 8-недельного курса терапии препаратом висмута при лимфоцитарном и коллагеновом колитах очень высока и сопоставима с таковой при приеме будезонида (J. Bohg et al., 1999; R.C. Saich et al., 2002).

Де-Нол показал высокую эффективность при постинфекционной форме синдрома раздраженного кишечника (СРК). Применение препарата в дозе 120 мг 3 раза в день в течение 3 нед при диарейном варианте СРК способствовало достижению ремиссии заболевания у 80% пациентов. Использование в лечении таких пациентов комбинации Де-Нола (120 мг 3 раза в сутки) и метеоспазмилы (по 1 капсуле 3 раза в сутки) позволило через 3 нед терапии достичь клинического эффекта в 90% случаев (А.И. Парфенов и соавт., 2006; Э.П. Яковенко и соавт., 2008).

Лечебный режим, включающий Де-Нол и месалазим, обладает высокой клинико-гистологической эффективностью и может быть рекомендован как безопасный режим выбора первой линии терапии пациентов с легкой или умеренно выраженной степенью НЯК, обеспечивающий ряд преимуществ по сравнению с традиционным режимом монотерапии месалазином. Введение в лечебный режим Де-Нола у пациентов с НЯК в отличие от традиционной лекарственной терапии не только позволяет снять воспаление толстой кишки, но и обеспечивает нормализацию микрофлоры кишечника (Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина, 2008).

### Безопасность Де-Нола

В 1921 г. Р. Сазерак и К. Левадити предложили применять висмут внутрь для специфической терапии сифилиса. Широкое использование препаратов висмута в лечении этой патологии привело к появлению многочисленных случаев висмутовой интоксикации, поставив под сомнение безопасность таких лекарственных средств. Однако дальнейшие исследования позволили реабилитировать препараты висмута. 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 длительного времени (2-20 лет и более; G. Martin-Bouyer et al., 1980).

Де-Нол обладает высоким профилем безопасности. При его приеме менее 1% препарата всасывается в желудке и тонкой кишке и элиминируется с почками, а остальная часть выводится из организма кишечником. Средняя концентрация висмута в сыворотке крови держится на уровне  $37,67 \pm 25,06$  мкг/л (P.R. Froomes et al., 1989; F. Iwanczak et al., 1995), тогда как минимальная токсическая концентрация составляет более 100 мкг/л. Препарат полностью выводится на 30-й день после окончания курса лечения.

Безопасность препарата Де-Нол была подтверждена еще 20 лет назад в исследовании P. Hillemand и соавт. (1977), в ходе которого не зарегистрировали ни одного случая висмутовой интоксикации при использовании препарата в терапевтических дозах и при рекомендуемой длительности лечения.

### Заключение

За последние годы в гастроэнтерологии возросла значимость препаратов висмута. Уникальность Де-Нола заключается в том, что этот препарат позволяет адекватно решить целый комплекс проблем, связанных с патогенезом заболеваний гастродуоденальной зоны и кишечника. Так, группа *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, прежде всего, верхних отделов пищеварительного тракта, требует проведения эрадикационной терапии, в составе которой Де-Нол претендует на роль базисного компонента, равного по значению ИПП. Кроме антибактериального эффекта, важное место отводится восстановлению цитопротективных свойств слизистой оболочки пищеварительного тракта, а также нормализации микрофлоры кишечника.