

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии и терапии факультета последипломного образования Днепропетровской государственной медицинской академии, ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», г. Днепропетровск

Де-Нол в современной терапии гастроэнтерологических заболеваний



М.Б. Щербинина

Соли висмута в историческом аспекте

Соли висмута начали применять в медицинской практике с XV в. Их использовали как средство для лечения кожных болезней и при диарее. В 1921 г. Р. Сазерак и К. Левадита впервые предложили висмут для специфического лечения сифилиса. Пациентам продолжительным курсом внутримышечно вводили большие количества висмутосодержащих препаратов (бийохинол, бисмоверол, пентабисмол). Увлечение этими средствами было так велико, что через некоторое время стали наблюдать явления висмутовой интоксикации (хронический висмутоз). Клинические признаки отравления висмутом почти не имеют специфического характера. Наблюдается нарастающая слабость, снижение аппетита, подъем температуры, в тяжелых случаях – развитие гингивитов, стоматитов, нефропатии, энцефалопатии. В наше время детальное изучение 945 случаев висмутовой энцефалопатии показало, что все пациенты принимали препараты от 2 до 20 и более лет в высоких дозах – максимально до 20 г/сут (G. Martin-Boyer et al., 1980). При соблюдении режима приема висмутосодержащих препараты являются безопасными.

В разное время в медицине применялись, пользуясь заслуженной популярностью, разнообразные соли висмута (висмута субнитрат, висмута субсалицилат, висмута субгаллат, трибромфенолят висмута основной, висмута субцитрат), которые были представлены в составе хорошо известных препаратов (А.В. Калинин, 2001). Некоторые из них уже ушли в историю. Здесь необходимо подчеркнуть, что по физико-химическим свойствам и лечебному воздействию простые

соли висмута и коллоидный висмут существенно различаются (табл.). В этой связи сегодня для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта оптимальным из этой группы признан Де-Нол (висмута трикалия дицитрат, коллоидный висмут).

Физико-химические особенности препарата Де-Нол

Препарат Де-Нол представляет комплексную соль висмута и лимонной кислоты – $\text{Bi}_2(\text{OH})_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$. Одним из преимуществ Де-Нола, обеспечивающих высокую эффективность в лечении гастроэнтерологических заболеваний, является его способность переходить в коллоидную форму при попадании в полость желудка. Образование надмолекулярных комплексов определенной структуры при этом представлено на рисунке 1. Это свойство Де-Нола обеспечивает как низкую всасываемость в кровь, так и сохранение высокой концентрации в желудочной слизи. Еще одной особенностью Де-Нола считают способность сохранять структуру и функцию в диапазоне рН между 1 и 7 в отличие от других солей висмута, проявляющих свою активность только при рН от 4 до 7, что является существенным, учитывая различные состояния желудочной секреции пациентов (P. Malfertheiner, M. Nilius, 1993).

Де-Нол – лидер по антихеликобактерной активности среди препаратов висмута

Многочисленные исследования показали, что максимальный эрадикационный эффект в отношении *Helicobacter pylori* достигается именно при использовании препарата Де-Нол.

Он обладает опосредованным и выраженным прямым (бактерицидным) действием. Реализация этих эффектов достигается путем преципитации ионов висмута на мембране *H. pylori* и ингибирования ее ферментных систем. При этом бактерия теряет подвижность и способность к адгезии к эпителию желудка, возникают нарушения проницаемости клеточной стенки, приводящие к набуханию микробной клетки, ее вакуолизации, разрушению органелл и цитолизу микроорганизма. Благодаря образованию коллоида Де-Нол эффективно пенетрирует в желудочную слизь, проникает в глубь желудочных ямок, может захватываться эпителиоцитами. Это позволяет ему уничтожать бактерии, находящиеся не только на поверхности, но и внутриклеточно, а также кокковые формы.

Преимущество Де-Нола состоит в том, что к ионам висмута не существует естественной или приобретенной резистентности *H. pylori* (J.R. Lambert, P. Midolo, 1997). Кроме того, препарат предотвращает появление резистентности к метронидазолу и кларитромицину, способствуя снижению уровня спонтанных мутаций бактерии (P.E. Coudron, C.W. Stratton, 1998). Минимальная концентрация, ингибирующая рост бактерий, из висмутосодержащих препаратов зафиксирована наименьшей у Де-Нола (K. Vogt et al., 1989; C.S. Goodwin, P. Blake, 1986; C.A.M. McNulty et al., 1985).

Схемы антихеликобактерной терапии на основе Де-Нола

Доказательство роли *H. pylori* в этиопатогенезе ряда заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта принципиально изменило подходы к их лечению, поставив на первое место антибактериальную терапию. Положительный эффект эрадикации *H. pylori* показан в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. В случае выявления хеликобактерной инфекции рекомендуется проведение эрадикационной терапии. В настоящее время используются рекомендации второго и третьего Маастрихтских соглашений (2000, 2005). Принято, что выбор схемы эрадикации

Продолжительность курса стандартной тройной терапии составляет 7, 10 или 14 дней. В третьем Маастрихтском консенсусе (2005) обращено внимание на целесообразность продления терапии до 14 дней, поскольку по сравнению с 7-дневным курсом 14-дневное назначение эрадикационной терапии увеличивает частоту эрадикации *H. pylori* на 9-12%.

Схема лечения: прием 2 раза в сутки – одного из ИПП (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг); – амоксициллина 1000 мг; – кларитромицина 500 мг или метронидазола 500 мг.

В случае неудачи эрадикации *H. pylori* предлагается квадротерапия на основе висмута, которая признана наиболее оптимальным вариантом второй линии терапии. Квадротерапию с коллоидным висмутом целесообразно использовать как альтернативу терапии первой линии в случае высокой первичной резистентности к кларитромицину и метронидазолу в данном регионе. Кроме того, появление бактерии в организме больного спустя год после лечения расценивается как рецидив инфекции (а не реинфекция) и требует назначения более эффективной эрадикационной схемы. Эта схема включает ИПП, субцитрат висмута, метронидазол и тетрациклин. Такой состав способствует преодолению резистентности бактерий к метронидазолу. Продолжительность курса 14 дней.

Схема лечения: прием одного из ИПП (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг) 2 раза в сутки;

Таблица. Различия лечебного действия простых солей висмута и коллоидного висмута

Простые соли висмута	Коллоидный висмут
вяжущее адсорбирующее антисептическое подсушивающее действие	антибактериальный эффект цитопротективное действие («пленкообразующие») свойства при взаимодействии с протеинами пораженной слизистой оболочки; стимуляция естественных защитных функций слизистой оболочки)

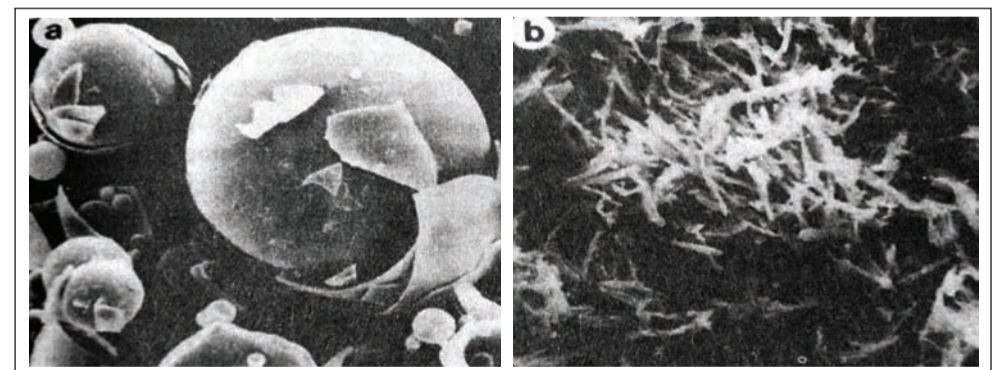


Рис. 1. Структура кристаллической решетки молекул коллоидного висмута субцитрата (а) и висмута субсалицилата (б) при сканирующей электронной микроскопии (P. Malfertheiner, 1986)

должен строиться с учетом индивидуальной чувствительности данного штамма *H. pylori* к компонентам терапии. Лечение проводится по двухлинейной схеме, в которой базисными препаратами являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) в сочетании с антибактериальными препаратами.

Схема ИПП + амоксициллин + кларитромицин используется при первичной резистентности к кларитромицину в данном регионе менее 15-20%. Схема ИПП + амоксициллин + метронидазол используется при резистентности к метронидазолу в данном регионе менее 40%.

- Де-Нол 120 мг 4 раза в сутки;
- тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки;
- метронидазол 500 мг 3 раза в сутки.

К основным преимуществам квадротерапии следует отнести высокий процент эрадикации *H. pylori* (до 98%) независимо от чувствительности штамма к антибиотикам, а также то, что побочные действия при этом сопоставимы с таковыми при тройной терапии.

Сегодня нельзя не использовать очевидные преимущества Де-Нола. В условиях растущей резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам этот препарат становится

Де-Нол®
ВИСМУТА КОЛЛОИДНЫЙ СУБЦИТРАТ

НА ЗАЩИТЕ КАЖДОЙ КЛЕТКИ

- Компонент эрадикационной терапии *H. pylori* первой линии^{1,2}
- Качественное лечение гастритов и пептических язв^{3,4}
- Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи

(1) Коллектив авторов, 2005 (Третье Московское соглашение) (2) Malfertheiner P. et al., 2005 (The Maastricht 3 Consensus Report)
(3) Аруин Л.И., 2006 (4) Маев И.В. и соавторы, 2004 (5) Парфенов А.И. и соавторы, 2006

Рес. сема. 143 Україна № UA435501/01 от 13.04.2006 г.

astellas
Свет, идущий к жизни

Представительство Астеллас Фарма Юрон Б.В.
04050, Киев ул. Пимоненко, 13/5А оф. 41, п/ №11
тел.: +38 (044) 490 6825, факс: +38 (044) 490 6826

средством выбора для проведения эрадикационной терапии. Именно поэтому согласно рекомендациям Маастрихтского соглашения III (2005) препараты висмута в составе квадротерапии предложены для лечения больных хеликобактерассоциированной язвой уже на первом этапе лечения (альтернативная терапия первой линии). Для повышения эффективности эрадикационной терапии были также предложены схемы на основе Де-Нола (240 мг 2 раза в день 7 или 14 дней), амоксициллина (1000 мг 2 раза в день) и кларитромицина (250 мг 2 раза в день 7 дней) или замены в указанной схеме кларитромицина на фуразолон (100 мг 2 раза в день 7 дней). В целом, эффективность схем антихеликобактерной терапии на основе Де-Нола составляет 81-98%. Безусловно, высокий процент эффективности связан со свойствами коллоидного висмута.

Цитопротективное действие Де-Нола на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки

Под цитопротекцией понимают предохранение эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от повреждения и гибели. Цитопротекция осуществляется комплексным действием нескольких факторов: простагландинами, оксидом азота, эпидермальным фактором роста (EGF), трансформирующим фактором роста α (TGF- α) и трефойловыми пептидами. Цитопротекторы способствуют активации синтеза гликопротеинов желудочной слизи, улучшая ее качественный состав и повышая резистентность эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к повреждающим факторам.

При лечении поражений гастродуоденальной зоны важно добиться не только заживления эрозивно-язвенных дефектов, но и качественного восстановления слизистой оболочки. Это во многом определяет профилактику осложнений и рецидивов болезни. С морфологической точки зрения качество заживления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки зависит от того, насколько эффективно гранулирующая

поверхность защищена от действия соляной кислоты и пепсина (Л.И. Аруин, 2007). Чем хуже защищен дефект слизистой, тем сложнее достигнуть рестиитуции ткани на его месте. Поэтому, с одной стороны, важно добиться снижения кислотно-пептической агрессии, с другой — необходимо обеспечить защиту дефекта слизистой оболочки от дополнительных повреждающих агентов. Первая задача решается путем назначения кислотоснижающих препаратов, главным образом из группы ИПП. Для решения второй с успехом можно использовать Де-Нол.

Особенности физико-химических свойств Де-Нола обуславливают способность образовывать своеобразную «пленку» — белый налет, который прилежит ко дну и краям эрозивно-язвенных дефектов. Обычно полагают, что если pH в желудке будет достаточно высок, то Де-Нол не сможет 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, что позволяет использовать препарат в комбинации с антисекреторными средствами. Таким образом, на поверхности эрозивно-язвенного дефекта возникает защитная пленка, выполняющая роль отсутствующего эпителия и слоя слизистого геля — под ней, как под струпом, идет репаративный процесс. По оценке морфологов в этом случае качество заживления слизистой оболочки намного лучше, чем при монотерапии антисекреторными средствами.

Существенным является и то, что препараты висмута адсорбируют желчные кислоты и пепсин, снижают активность пепсина и пепсиногена (рис. 2) (Z. Knapik et al., 1984; W. Veil et al., 1993). Кроме того, Де-Нол повышает уровень эндогенных простагландинов и качество желудочной слизи,



Рис. 2. Механизм действия Де-Нола

препятствует деградации слизи под действием пепсина, что сохраняет эпидермальный фактор роста, необходимый для полноценной регенерации слизистой, репарации язвенных дефектов, депонирует его в зоне язвы. Де-Нол повышает локальный синтез простагландина E_2 (в среднем на 50%), что в свою очередь увеличивает секрецию бикарбонатов и слизи (S.J. Konturek et al., 1987), улучшает микроциркуляцию в слизистой, стимулирует ангиогенез, поддерживает реконструкцию внеклеточного матрикса, оказывает противовоспалительное действие.

Де-Нол эффективен не только в эрадикационных схемах H. pylori

В настоящее время доказано, что способность Де-Нола противостоять агрессивному воздействию различных факторов (этиловый спирт, ацетилсалициловая кислота) соответственно в 2 и 7 раз превышает таковую у сукральфата (Л.И. Аруин, 2006).

Де-Нол обладает прямым бактерицидным действием в отношении:

- кишечной палочки с гемолитической активностью;
- сальмонелл, шигелл;
- холерного вибриона;
- кампиллобактеров;
- иерсиний;
- ротавирусов;
- клостридий, клебсиелл.

Поэтому круг клинического применения препарата достаточно широк. Кроме хеликобактерассоциированных заболеваний, Де-Нол целесообразно использовать при гастропатиях, обусловленных приемом НПВП, алкоголя, цитостатиков, при стрессовых язвах, функциональной диспепсии, мукозитах, связанных с приемом цитостатиков, инфекционной диарее, постинфекционном синдроме раздраженного кишечника.

Де-Нол используют в схемах лечения основного заболевания, а также в виде монотерапии: суточная доза 480 мг, от 2 до 8 недель: 1 таблетка 3 раза за 30 мин до еды и 4-й раз через 2 ч после ужина или на ночь; или в режиме 2 таблетки 2 раза в день за 1 час до еды утром и через 2 ч после еды вечером.

Безопасность Де-Нола

Положительной стороной применения Де-Нола является также и особенность его фармакокинетики — низкая биодоступность, составляющая 0,16-1,5% от принятой дозы. Так, при курсовом приеме Де-Нола в течение 1 месяца его концентрация в крови составляет 50 мкг/л (минимальная токсическая концентрация >100 мкг/л), достигая при этом в желудочном соке — 100 мг/л. Случаи возникновения висмутовой интоксикации при использовании рекомендуемых доз и длительности лечения не зарегистрированы (P. Hillemand et al., 1977).

Всасавшаяся часть в основном выводится почками. При необходимости повторный курс препарата обычно назначается через 2 месяца. Противопоказаниями к назначению препарата являются гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, почечная недостаточность, возраст до 6 лет.

35

Анкета читателя

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України»,
03151, г. Киев, ул. Народного Ополчення, 1.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?