

Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний

О.Н. Минушкин, Г.А. Елизаветина

Медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

К кислотозависимым заболеваниям в настоящее время относят не только те, в которых соляная кислота выступает как реализующий фактор, но и те, где соляная кислота поддерживает течение (прогрессирование) болезни, и в лечении которых без блокады секреции (или связывании кислоты) обойтись нельзя. Все кислотозависимые заболевания условно можно разделить на три группы:

I группа

- Язвенная болезнь желудка
- Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- Синдром Золлингера-Эллисона
- Язва при гипертиреозе

II группа

- Рефлюкс-гастрит
- НПВП-гастропатия
- Панкреатит (острый, обострение хронического)

III группа

• Еще четко не обозначенная, но включающая кишечные расстройства при синдроме Золлингера-Эллисона, язвенной болезни и др.

В лечении этих расстройств основное значение имеет блокада продукции соляной кислоты.

В целом представление о кислотозависимых заболеваниях начало формироваться более 100 лет назад, тогда же были открыты и основные стимуляторы желудочной секреции. Однако первые препараты, эффективно блокирующие желудочную секрецию, появились около 50 лет назад, а наиболее эффективные средства, блокирующие «протонную помпу», – только в последние годы.

Сравнительно недавно также удалось уточнить роль *Helicobacter pylori* в генезе язвенной болезни. В связи с этим изменилась и тактика лечения язвенной болезни. Было принято решение о проведении эрадикационного лечения – сначала Амстердамской гастроэнтерологической ассоциацией в 1994 г., затем Европейской (Маастрихт – I – в 1996 г.) и Российской – в 1997 г. Европейская ассоциация в 2002 г. (Маастрихт – II) провела коррекцию рекомендаций. Таким образом, на сегодняшний день в соответствии с современными представлениями о патогенезе заболевания медикаментозное лечение базируется на двух основных подходах: 1) эрадикационной медикаментозной терапии в случае обнаружения инфекции *Helicobacter pylori* и 2) эффективное подавление желудочной кислотной продукции современными антисекреторными препаратами. Причем следует отметить, что причинная связь язвенной болезни и *Helicobacter pylori* (более 90%) поначалу казалась очень тесной. Результаты последних широкомасштабных исследований в разных странах мира показали, что на долю язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, приходится 70–80% дуоденальных язв и 50–60% язв желудка. Это вновь заставляет говорить о многогранности патогенетических механизмов повреждения желудочно-кишечного тракта, а комплексную терапию рассматривать как основу лечения этих повреждений. В настоящее время доказано,

что рубцевание язвы происходит во всех случаях, когда удается поддержать показатели внутрижелудочного pH > 3,0 в течение 18 ч на протяжении суток. Перечень препаратов, применяемых в настоящее время для базисной (т.е. направленной на подавление кислотно-пептической агрессии) терапии язвенной болезни, представлен четырьмя группами средств: 1) блокаторы H₂-рецепторов гистамина; 2) ингибиторы помпы париетальных клеток желудка; 3) антихолинергические средства; 4) антацидные препараты.

Эти препараты различаются между собой по силе и продолжительности действия, направленного на повышение внутрижелудочного pH, однако, поскольку уровень кислотопродукции у разных больных неодинаков, они нуждаются в разной степени подавления кислотной продукции. При выборе того или иного лекарственного средства для лечения язвенных поражений необходимо учитывать не только показатель интенсивности кислотообразования, но и стадию течения язвы. В настоящее время выделяют 4 стадии язвы. Для первой – продолжительность составляет 48–72 ч – характерен прорыв «защитного барьера» на ограниченном участке слизистой оболочки; при этом наблюдается максимальное воздействие агрессивных факторов, обуславливающих распространение язвенного дефекта в глубину и ширину. На второй стадии, носящей название стадии «быстрой регенерации» и продолжающейся около 2 нед, агрессивные факторы вновь приходят в равновесие с защитными. На этой стадии язва характеризуется наличием некротических масс, часто поврежденными сосудами, выраженным отеком слизистой оболочки с лимфо- и капилляростазом в ней. В зону повреждения привлекаются макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки. Основными биологически активными факторами, действующими на этой стадии заболевания, являются факторы роста. Язва очищается от продуктов распада, начинаются интенсивные процессы коллагенообразования и регенерации эпителия, эндотелия и других клеточных структур. Эти процессы требуют значительных энергетических затрат, о чем свидетельствует интенсивный синтез ДНК, фиксируемый уже через 12 ч после начала формирования язвы.

На третьей стадии (медленной регенерации, или позднего заживления), продолжающейся около 3–4 нед, усиливается активность иммунной системы, продолжают активно действовать факторы роста и ферментно-гормональные факторы, завершается эпителизация язвы, начинаются дифференциация клеток и их функциональное созревание.

На четвертой стадии (стадии «функциональной зрелости»), длительность которой трудно определить, продолжается, а иногда и завершается восстановление функциональной активности слизистой оболочки. От завершенности этой стадии зависят продолжительность и стабильность ремиссии (редко, часто, умеренно, непрерывно рецидивирующий типы течения язвенной болезни или выздоровление).

Выделение стадий течения язвы является важным достижением последнего времени, показавшим, что ulcerogenesis является стандартным для язв разного генеза, а заживление язвы идет по

своим законам, мало или совсем не зависящим от патогенеза. И второй важный аспект стадийности язвы заключается в том, что, зная их и понимая, какие процессы преобладают в каждой стадии, можно использовать лекарственные препараты или иные воздействия, направленные на стимуляцию конкретных механизмов заживления, или восполнить недостающие факторы, замедляющие или делающие неполноценной регенерацию слизистой оболочки.

Вторым наиболее распространенным кислотозависимым заболеванием является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Морфологическую сущность ее составляют дегенеративные изменения пищевода, обусловленные забросом и длительной экспозицией в нем желудочного (а в случае резецированного желудка – дуоденально-панкреатического) содержимого. В развитии ГЭРБ важную роль играют снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, нарушение пищеварительной перистальтики и механизмов очищения пищевода от соляной кислоты (в случаях резецированного желудка – от желчных кислот и лизолецитина), снижение резистентности слизистой оболочки пищевода к ацидопептическому повреждению.

Определенное значение имеют увеличение объема желудочного содержимого за счет гиперсекреции, большого количества пищевого химуса и замедление опорожнения за счет нарушения функции выходного отдела желудка или органических препятствий. Нарушение желудочного пассажа может быть связано и с повышением внутрибрюшного давления. В лечении ГЭРБ предложены и используются различные схемы: поэтапно возрастающая терапия; поэтапно уменьшающаяся активность лечения – до фиксации клинико-морфологической ремиссии. В основе патогенеза рефлюкс-эзофагита и повреждения слизистой оболочки, связанного с приемом нестероидных противовоспалительных средств, реализующим фактором повреждения являются кислоты (желчные кислоты и соляная кислота), но в одном случае в связи с дуоденогастральным рефлюксом, в другом – за счет снижения синтеза простагландинов, нарушения факторов защиты, что заметно облегчает реализацию агрессивных факторов.

Какое же место должны занимать антацидные препараты в современных схемах лечения кислотозависимых заболеваний?

Традиционно все антациды делят на всасывающиеся и невсасывающиеся. К всасывающимся антацидам относятся:

- натрия гидрокарбонат (сода – NaHCO_3);
- магнезия окись (жженая магнезия);
- магнезия карбонат основной – смесь $\text{Mg}(\text{OH})_2$, $4\text{MgCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$;
- кальция карбонат основной – CaCO_3 ;
- смесь Бурже (серноокислый Na, фосфорноокислый Na, бикарбонат Na);
- смесь Ренни (кальция карбонат + магнезия карбонат);
- смесь Тамс (кальция карбонат + магнезия карбонат).

Всасывающиеся антациды нейтрализуют соляную кислоту, но их действие весьма непродолжительно, всасываясь, они могут существенно влиять на обмен электролитов; часть из них обладает феноменом «рикошета», т.е. стимулирует желудочную секрецию, поэтому их использование носит симптоматический характер для купирования тех или иных симптомов желудочной дискинезии, а прием носит разовый характер.

Невсасывающиеся антациды обладают большей буферной (нейтрализующей) емкостью. Продолжительность их действия достигает 2,5–3 ч. Они подразделяются на три группы.

Первая – алюминиевая соль фосфорной кислоты (наиболее яркий представитель – Фосфалюгель).

Вторая – алюминио-магниевые антациды (на отечественном рынке их представляют Маалокс, Алмагель Нео, Тальцид).

Третья – алюминио-магниевые препараты с добавлением алгината.

Препараты третьей группы весьма активно используются при различных клинических формах рефлюксной болезни.

Вторым, очень важным свойством антацидных препаратов является их протективный эффект, связанный со стимуляцией синтеза простагландинов. Открытие этого феномена явилось очень важным фактором, повысившим интерес клиницистов к использованию антацидов. Третьим важным свойством антацидов является их способность к связыванию желчных кислот и лизолецитина, не уступающая холестирамину. И наконец, как выяснилось в последнее время, они обладают способностью связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя тем самым локально репаративно-регенеративные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез.

Эти важные открытия вновь усилили интерес к антацидным препаратам. Появились работы (О.Н. Мишушкин и соавт., 2001; А.А. Шептулин и соавт., 1996; Е.С. Рысс, Э.Э. Звартау, 1998; В.Т. Ивашкин и соавт., 2002; А.В. Охлобыстин, 2002), в которых вновь делается попытка показать и определить место антацидных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний.

Исходя из рассмотренных представлений о патогенезе основных форм кислотозависимых заболеваний, представляется целесообразным рассмотреть место антацидных препаратов в их лечении.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Еще в 1990 г. Tutgat и соавт., проанализировав этот вид патологии, предложили использовать антациды в лечении I и II стадий болезни в виде монотерапии. Другие стадии болезни требуют иного подхода и, как правило, комплексного воздействия. В аналитическом обзоре (О.Н. Мишушкин и соавт., 1998) проанализирована эффективность лечения 206 больных с ГЭРБ, разного возраста и разных стадий. Подтверждена эффективность монотерапии в ранних стадиях, особенно у пожилых и старых больных и у детей, где антацидам следует отдавать предпочтение. В ряде работ эффективность антацидов сравнивалась с действием блокаторов H_2 -рецепторов гистамина. При этом показана высокая эффективность антацидов, не уступающая блокаторам H_2 -рецепторов гистамина как по купированию клинических проявлений диспепсии, так и по динамике морфологического субстрата, что в первую очередь связано с протективным эффектом действия.

Если говорить о язвенной болезни, то нет никакого сомнения в том, что в случаях, когда заболевание ассоциировано с *Helicobacter pylori*, лечение должно начинаться с эрадикации *Helicobacter pylori*, а в дальнейшем должна быть продолжена терапия блокаторами секреции до рубцевания язвы. В этой ситуации антацидные препараты могут быть использованы в двух случаях: 1) при отмене блокаторов секреции с целью предотвращения феномена «рикошета»; 2) когда язва демонстрирует элементы резистентности рубцевания, антациды могут быть добавлены, исходя из их протективного эффекта и эффекта фиксации факторов роста с целью стимуляции клеточной регенерации и ангиогенеза. Если язва не ассоциирована с *Helicobacter pylori*, то антациды могут быть использованы и в виде монотерапии (когда речь идет о небольших, до 8 мм, дуоденальных язвах у больных с коротким язвенным анамнезом), и в виде комбинированной терапии, где протективный эффект необходим; особые показания к введению антацидов в комплекс лечения – у больных с длительно не заживающими язвами (используя феномен фиксации факторов роста).

Особое место антациды должны занять в педиатрической практике, так как детская патология развивается в растущем организме с «незавершенным» гормональным статусом, с неустойчивой секрецией и моторикой и несовершенной системой кровоснабжения. В двух наших работах (О.Н. Мишушкин и соавт., 1996, 1998) проанализированы результаты лечения 433 детей в возрасте от

6 до 15 лет (патология – эрозивный гастрит, дуоденит, рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь). Показано, что невсасывающиеся алюминий/магний-содержащие антациды у детей являются эффективным средством лечения и профилактики «кислото-зависимой» патологии. Они должны рассматриваться в качестве средства базисной терапии, так как обладают двойным механизмом действия (сочетание цитопротективной активности и способности нейтрализовать соляную кислоту). При этом риск развития побочных эффектов оказывается минимальным (не влияют прямо на моторно-эвакуаторную функцию кишечника, не вызывают вторичного увеличения желудочной секреции, метаболический алкалоз). Препараты хорошо переносятся. Если же требуется (из-за недостаточного эффекта) сочетанное лечение с использованием блокаторов секреции и прокинетиков, то их доза может быть значительно меньше.

В лечении рефлюкс-гастрита невсасывающиеся антациды являются препаратом выбора, так как они ингибируют желчные кислоты и лизолецитин, являющиеся основными повреждающими факторами.

Если говорить о кислотозависимых заболеваниях, протекающих с гипермоторикой кишечника и послаблением, то невсасывающиеся антациды весьма эффективны, но выбор должен быть в пользу препаратов с преобладанием алюминия (а при запорах – с преобладанием магния).

В лечении панкреатитов и НПВП-гастропатий антациды имеют небольшое значение, так как при этой патологии блокада секреции должна быть максимальной и на протяжении всех суток, что очень трудно обеспечить антацидами, – без серьезных побочных эффектов. Среди широкого спектра антацидных препаратов, представленных на российском рынке, долгое время достойное место занимает Алмагель. В последнее время появился новый препарат «Алмагель Нео», достоинством которого является оптимальное соотношение основных компонентов. На базе клиники гастроэнтерологии УНЦ МЦ УД Президента РФ было проведено исследование клинической эффективности препарата «Алмагель Нео» производства болгарского завода «Балканфарма» (группа компаний «Активис»)

Алмагель Нео – невсасывающийся антацидный препарат, имеющий в своем составе гидроокись алюминия и магния, представленные в оптимальном соотношении. Известно, что гидроокись алюминия оказывает медленное развитие эффекта и способна вызывать запоры, напротив, гидроокись магния приводит к быстрому развитию лечебного эффекта и обладает послабляющим действием. Комбинация этих соединений в Алмагеле Нео оказывает оптимальное лечебное воздействие и обладает наибольшей антацидной емкостью, что обеспечивает высокий кислото-нейтрализующий эффект. По составу 5 мл суспензии Алмагель Нео приближены к 10 мл суспензии Маалокса (табл. 1).

По сравнению с ранее известной суспензией Алмагель в новом препарате (Алмагель Нео) увеличено в 3,9 раза содержание гидроксида магния и добавлен пеногаситель – симетикон (см. табл. 1).

Таблица 1. Сравнительный состав антацидных средств в лекарственной форме препаратов «Алмагель» и «Маалокс»

Препарат	Алмагель Нео, мл		Алмагель, мл		Маалокс суспензия, мл	
	5	10	5	10	5	10
Al(OH) ₃ , мг	340	680	300	600	175	350
Mg(OH) ₂ , мг	395	790	100	200	200	400
Al/Mg	0,9	0,9	3	3	0,9	0,9
Симетикон	36	72	-	-	-	-

Симетикон благоприятно воздействует на отрыжку, метеоризм, способствуя быстрому всасыванию образующегося газа.

Целями настоящего исследования были изучение эффективности монотерапии Алмагелем Нео у больных хроническим гастритом, хроническим гастродуоденитом в фазе обострения (в период наблюдения), оценка переносимости препарата и перспектив его дальнейшего использования.

Исследование проведено у 20 пациентов. Всем больным проводили эндоскопическое исследование, которое определило тип хронического гастрита по преимущественной локализации, активность его по выраженности эндоскопических данных, осматривалась также и двенадцатиперстная кишка. У 16 больных эндоскопически было подтверждено обострение хронического пангастрита, у 4 – обострение хронического антрального гастрита и дуоденита. Все включенные больные имели сохраненную или повышенную желудочную секрецию. Средний возраст больных составил 36±2,2 года (от 16 до 77 лет). Мужчин было 8, женщин – 12. Длительность заболевания составляла: от 1 года до 5 лет – 10 человек, от 5 до 10 лет – 6 человек, более 10 лет – 4 человека.

Оценивали влияние Алмагеля Нео на:

- скорость и полноту купирования болевого синдрома и других признаков желудочной диспепсии;
- частоту и консистенцию стула и метеоризм;
- быстроту и продолжительность действия при разовом приеме и курсовом лечении;
- риск развития побочных эффектов и переносимость лечения.

Для оценки щелочного времени на фоне приема суспензии Алмагеля Нео проводили внутрижелудочную pH-метрию.

В процессе лечения отличным считали эффект исчезновения всех клинических симптомов; хорошим эффектом – уменьшение всех клинических симптомов; умеренным – уменьшение отдельных клинических симптомов; неудовлетворительным эффектом считали отсутствие динамики основных симптомов или отрицательную их динамику.

Исходная клиническая симптоматика (табл. 2) выражалась в абдоминальных болях (у 90% больных), ощущении диском-

Таблица 2. Влияние Алмагеля Нео на гастроинтестинальные симптомы

Симптомы	Исходно		Купированы		Уменьшились		Без эффекта	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Абдоминальные боли	18	90	14	77,8	3	16,7	1	5,5
Тяжесть в эпигастрии	20	100	15	75	4	20	1	5
Метеоризм	14	70	12	85,7	2	14,3	0	0
Изжога	17	85	12	70,6	5	29,4	0	0
Отрыжка	5	25	3	60	0	0	2	40
Тошнота	7	35	4	67,1	2	28,6	1	14,3

Таблица 3. Частота и консистенция стула до и после лечения

Частота и консистенция стула	Исходно		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Оформленный, 1 раз в день	17	85	13	65
Запоры	2	10	0	0
Кашицеобразный	1	5	6	30
Поносы	0	0	1	5

форта и тяжести в эпигастрии (100%), изжоге (85%), отрыжке (25%), тошноте (35%), вздутии живота (70%), наличии запоров (10%), кашицеобразном стуле (5%); у преобладающего большинства (85%) стул был нормальным.

Алмагель Нео назначали в виде монотерапии в дозе 4 мерные ложки (20 мл) 3 раза в день в первые 3–5 дней, затем продолжали лечение по 2 мерные ложки 3 раза в день через 1 ч после еды 10–14 дней.

Динамика клинических симптомов после курсового лечения Алмагелем Нео представлена в табл. 2 и 3.

Боли в эпигастрии у всех больных уменьшились в 1–2-е сутки и у преобладающего большинства больных (11 человек) были полностью купированы на 3–4-е сутки, а у 3 человек – на 5–6-е сутки. Процент полного купирования абдоминальных болей составил 77,8%. Тяжесть в подложечной области полностью исчезла у 15 (75%) человек на 4–6-е сутки, значительно уменьшилась к концу лечения – у 4 (20%) человек. Изжога купирована на 4–6-е сутки у 9 (52,8%) человек, на 10–11-е сутки – у 3 (17,8%) человек, изжога в целом купирована у 70,6% больных. У 5 (29,4%) человек изжога сохранилась, но уменьшилась по интенсивности. Отрыжка к концу приема препарата исчезла у 3 (60%) больных из 5, у которых регистрировалась исходно. Тошнота купирована у 4 (67,1%) человек в разные сроки от 1 до 8 дней, легкая тошнота сохранилась у 3 (32,9%) человек. Вздутие живота полностью купировано у 12 (85,7%) человек в основном на 3–7-е сутки, у 2 (14,3%) человек к концу лечения сохранялся легкий метеоризм.

У большинства больных на протяжении всего срока лечения сохранялся оформленный стул – у 13 (65%) человек, у 6 (30%) человек консистенция стула была кашицеобразной, у 2 больных, исходно имевших запоры, стул нормализовался, и один больной был вынужден на 4-й день прекратить прием препарата из-за жидкого стула.

Алмагель Нео купировал болевые ощущения и/или изжогу при однократном приеме 20 мл у 80% больных в среднем через 8–12 мин с продолжительностью действия до 3 ч. Внутриведенная рН-метрия с оценкой щелочного времени на фоне приема 20 мл Алмагеля Нео проведена у 5 больных. Исходный рН в теле желудка у всех больных был на уровне 1,0–1,5, т.е. констатирована базальная гиперацидность. Показатель щелочного времени колебался от 20 (у 1 больного) до 40 мин (у 2 больных) и 50 мин (у 2 больных). В среднем щелочное время составило 40 мин. На фоне приема Алмагеля Нео рН повышался до 5,0–5,7 у 2 пациентов и до 7,2 у 3 пациентов.

Результаты лечения

Отличный и хороший эффект у больных хроническим гастритом и хроническим гастроуденитом после 10–14-дневного применения Алмагеля Нео получен у 14 (70%) человек, удовлетворительный эффект – у 6 (30%) человек.

Эффективность антацидного препарата определяют скорость развития лечебного действия и продолжительность нейтрализации соляной кислоты. Очень важным было то, что клинический эффект при применении Алмагеля Нео достигался в

короткие сроки. Алмагель Нео в течение первых 3 дней лечения купировал абдоминальные боли и симптомы желудочной диспепсии, за счет включения симетикона хорошо воздействовал на метеоризм (в 85,7% случаев метеоризм был купирован на 3–7-е сутки). Эффективность дозы, продолжительность курса зависели от интенсивности желудочной секреции, Алмагель Нео обеспечивает быстрое начало антацидного действия (болевые ощущения и/или изжогу купировал в среднем через 8–12 мин) и его достаточную продолжительность (эффект продолжался до 3 ч).

Щелочное время после приема 20 мл Алмагеля Нео составило в среднем 40 мин, при этом рН повышался до 5,0–7,2. Феномен вторичного увеличения желудочной секреции отсутствовал.

Препарат в целом хорошо переносился. Пациенты отмечали его приятный вкус. Влияние Алмагеля Нео на моторную функцию кишечника имело дозозависимый характер. Препарат оказывал легкое послабляющее действие за счет большого содержания ионов магния.

Послабление стула нами отмечено у 7 (35%) человек, из них у преобладающего большинства (6 человек) уменьшение дозы препарата урежало частоту стула при сохраняющейся кашицеобразной консистенции, и только у 1 больного появившийся частый жидкий стул вызвал необходимость прекратить лечение. Этот факт представляется важным для лечения пациентов с гиперацидными состояниями, у которых часто наблюдаются запоры.

Выводы

Результаты исследования позволили оценить Алмагель Нео как весьма эффективный препарат в лечении больных хроническим гастритом, гастродуоденитом, протекающим с сохраненной и повышенной секрецией. Клинический эффект достигался в короткие сроки – в среднем на 5–7-е сутки.

Достаточной дозой для купирования болей желудочной диспепсии является прием 30 мл препарата в день и только в случаях выраженных симптомов ацидоза следует начинать с применения 60 мл Алмагеля Нео в сутки.

Алмагель Нео может активно использоваться в терапии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минцуккин О.Н. и др. Маалокс в клинической практике. М, 1996.
2. Минцуккин О.Н. и др. Современные аспекты антацидной терапии, М, 1998.
3. Минцуккин О.Н. и др. Место современных антацидных препаратов в лечении, кислотозависимых заболеваний. Лечащий врач, 2001; 5–6:8–10.
4. Шентулин А.А. Современные принципы фармакотерапии язвенной болезни. Клини.мед, 1996; 8:17–8.
5. Рысс Е.С., Звартау Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни. М, 1998.
6. Ивашкин В.Т. и др. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни. РМЖ, приложение, 2002; 4 (2): 42–6.
7. Охлобыстин А.В. Современные возможности применения антацидных препаратов. РМЖ, приложение, 2002;4 (2): 51–4.