

И.Н. НИКУШКИНА, д.м.н., профессор, Ю.А. ЛЕЖНЕВА, Ю.С. ШАХ, к.м.н.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ АНТАЦИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

И СФЕРА ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

На сегодняшний день кислотозависимые заболевания представляют собой серьезную проблему не только для населения в целом, но и для каждого отдельно взятого пациента. К группе кислотозависимых заболеваний относят патологические состояния, возникающие в результате агрессивного воздействия соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Безусловным лидером в данной группе является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, фармакотерапия, быстродействующие антациды, Ренни

По данным наблюдения в разных странах, частота заболевания гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в Северной Америке, Западной Европе и Японии достигает 10–20% [13, 15]. В странах Азии и Ближнего Востока (Китай, Корея, Израиль) – 2,3–6,2%, в России распространенность составляет 13,3% (исследование МЭГРЕ), в Москве – 23,6% [5, 12]. Однако эпизодически основные симптомы ГЭРБ испытывает половина взрослого населения земного шара. На втором месте по распространенности среди кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) стоит язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). По ряду данных, язвенная болезнь в Западной Европе отмечается у 8% населения, в Северной Америке – до 10%, в Японии – 11% [1]. В России за последние годы частота впервые выявленной ЯБДПК возросла с 18 до 26% [1]. Также к КЗЗ относятся функциональная диспепсия, гастропатии и дуоденопатии, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии), симптоматические эндокринные язвы (синдром Золлингера – Эллисона), язвы при гиперпаратиреозе, стрессовые язвы и многие другие, а также хронический панкреатит и алиментарные диспепсии.

Основным фактором в патогенезе любого КЗЗ является нарушение баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Причем неважно, что является преобладающим: дефицит факторов защиты или переизбыток факторов агрессии, в итоге развивается патологическое состояние, приводящее к развитию КЗЗ. В результате подробных исследований структуры и функции пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки к факторам агрессии отнесены:

- гиперсекреция НСІ и пепсина;
- нарушение гастродуоденальной моторики;
- обсеменение слизистой оболочки бактериями *H. pylori*;
- лекарственные препараты (НПВП, глюкокортикостероиды и др.). Факторами защиты считаются слизистый барьер,

продукция бикарбонатов, простагландинов, адекватная микроциркуляция и регенерация в слизистой оболочке [11].

Клинические проявления КЗЗ имеют широкий спектр. Пациенты с патологией верхних отделов ЖКТ предъявляют, как правило, жалобы на боли в эпигастрии разной степени выраженности и диспепсические расстройства, связанные с приемом пищи (изжога, отрыжка кислым, горьким, тяжесть в эпигастральной области, чувство ускоренного насыщения, вздутие живота, тошнота, иногда рвота). Все эти жалобы существенно снижают качество жизни пациентов и обуславливают частую обращаемость за квалифицированной медицинской помощью.

Широкая распространенность КЗЗ и высокая частота развития осложнений (эрозивный эзофагит, стриктуры и язвы пищевода, желудочное кровотечение и др.) привела к внедрению в практику врача современных методов противодействия патологическому кислотно-пептическому фактору. Основным направлением лечения этой группы заболеваний является уменьшение влияния факторов агрессии на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и усиление ее защитных свойств.

■ Основным фактором в патогенезе любого КЗЗ является нарушение баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

На сегодняшний день золотым стандартом лечения КЗЗ является применение препаратов группы ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые позволяют максимально эффективно осуществлять контроль за кислотообразованием в желудке. Это объясняется механизмом действия ИПП, которые, воздействуя непосредственно на протонную помпу париетальной клетки желудка, ингибируют ее активацию, тем самым обеспечивая достаточно длительный антисекреторный эффект, поддерживая оптимальный уровень рН желудка. Однако отмечаются и недостатки

данных препаратов, среди которых стоит выделить следующие:

- ИПП не воздействуют на желчные кислоты, которые также оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ, что немаловажно при желчных и смешанных рефлюксах в пищевод;
- резистентность к ИПП, в различных популяциях до 10%;
- возможность развития гипергастринемии, а при ассоциации с *H. pylori* – развития тяжелой атрофии и кишечной метаплазии в теле желудка при длительной супрессии соляной кислоты ИПП в терапии ГЭРБ, особенно осложненной пищеводом Барретта;
- увеличение риска развития рака желудка за счет образования высоких концентраций N-нитрозамина при ахлогридии, возникающей при длительном применении ИПП;
- снижение всасывания витамина B₁₂ и железа с последующим развитием анемии;
- развитие межлекарственных взаимодействий, а при длительном применении ИПП, согласно ряду исследований, – развитие внутри- и внебольничных пневмоний, антибиотикоассоциированной диареи, остеопороза [3, 10].

Обладают антисекреторным действием и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, которые начали широко применять в России с середины 1970-х гг. Механизм их действия заключается в конкурентном блокировании H₂-гистаминовых рецепторов париетальных клеток желудочных оксинтных желез и подавлении выработки ими соляной кислоты. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов воздействуют на продукцию желудочной слизи и бикарбонатов, улучшают микроциркуляцию в слизистой, тем самым стимулируя факторы защиты. Однако и у них имеется список побочных действий, среди которых стоит отметить развитие диспепсических расстройств и аллергических реакций, а при длительном применении, так же как и при приеме ИПП, – возможность развития гипергастринемии с последующим развитием гиперплазии энтерохромафинных клеток слизистой желудка. Существенным минусом по сравнению с ИПП является их более низкая антисекреторная активность, блокаторы H₂-рецепторов уступают ИПП почти в 10 раз, что и обуславливает отказ от применения препаратов этой группы в терапии КЗЗ в настоящее время. Кроме того, на применение препаратов данной группы часто возникает резистентность [1].

Стоит отметить, что применение ИПП и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов требует курсового назначения препаратов под обязательным контролем врача. Эффект от применения препаратов этой группы, даже препаратов последнего поколения (рабепразол, эзомепразол), наступает не сразу (латентный период), а в конце первых суток, а то и через 2–3 дня после начала применения. Таким образом, использование ИПП в качестве средств скорой помощи и в виде т. н. терапии по требованию неэффективно.

Поэтому, несмотря на наличие в практике препаратов, позволяющих контролировать продукцию соляной кислоты, на сегодняшний день не теряет актуальности применение другой группы лекарственных средств, а именно антацидов.

Антациды имеют многовековую историю и используются в медицине с античных времен. Известно, что еще древние римляне применяли при желудочной болезни толченный коралл, который имеет в своей структуре естественный антацид – карбонат кальция.

Антациды не влияют на кислотопродуцирующую функцию желудка. Их действие заключается в нейтрализации соляной кислоты, а также в снижении активности пепсина и связывании желчных кислот, уже выделившихся в просвет желудка. Этот эффект достигается благодаря основным механизмам действия:

- адсорбции соляной кислоты в просвете желудка;
- способности связывать пепсин и желчные кислоты;
- цитопротективному действию;
- противодействию дуоденогастральному рефлюксу и мышечному спазму;
- сокращению времени эвакуации желудочного содержимого [2, 11].

Известны различные классификации антацидных препаратов, но наиболее часто используется та, в основу которой положена их способность к всасыванию. Таким образом, традиционно все антациды подразделяют на всасывающиеся (системные, растворимые) и невсасывающиеся (несистемные, нерастворимые).

К первой группе относят препараты, содержащие натрия гидрокарбонат (питьевая сода), магния оксид (жженая магнезия), карбонат кальция (некоторые исследователи скорее относят его ко второй группе, т. к. всасывание карбоната кальция составляет не более 10%). В общеврачебной практике используются препараты этой группы как отдельные вещества в виде порошков, так и патентованные смеси – смесь Бурже (серноокислый натрий, фосфорнокислый натрий, бикарбонат натрия), таблетированные препараты – Ренни и др.

■ Антациды не влияют на кислотопродуцирующую функцию желудка. Их действие заключается в нейтрализации соляной кислоты, а также в снижении активности пепсина и связывании желчных кислот, уже выделившихся в просвет желудка

Препараты этой группы отличаются высокой кислото-связывающей способностью. Эффект от приема наступает быстро (через 3–5 мин), но период воздействия относительно недлительный. Удлиняет время действия прием пищи, тормозящий желудочную эвакуацию.

Во вторую группу входят как монокомпонентные препараты (алюминия гидроксид (глинозем), алюминия фосфат, магния трисиликат, магния гидроксид), так и комбинированные лекарственные средства (алюминиево-магнелиевые антациды, алюминиево-магнелиевые с добавлением алгината, симетикона и др.). Наиболее распространенными и часто применяемыми в нашей стране препаратами данной группы являются Алмагель, Маалокс, Фосфалюгель и др.

Препараты данной группы адсорбируют и нейтрализуют соляную кислоту, вследствие чего эффект достигается медленнее (в течение 10–30 мин), но длительность действия препарата существенно пролонгирована.

Важный аспект лекарственного действия антацидов – скорость наступления антацидного эффекта и его продолжительность напрямую зависят от состава препарата. В наше время широкое применение обрели таблетки для разжевывания и рассасывания. При их правильном использовании действующее вещество в желудке выделяется равномерно.

До сих пор существуют различные мнения по поводу времени приема антацидного препарата. В частности, некоторые врачи рекомендуют принимать их до еды, что большинством исследователей признано нерациональным. Прием пищи сам по себе оказывает буферное воздействие, и применение антацидов более рационально спустя 40–60 мин после приема пищи в фазу максимальной желудочной секреции. К тому же принятые после еды антацидные препараты дольше задерживаются в желудке и тем самым обеспечивают более длительный эффект. Также не стоит забывать о терапии по требованию, которая назначается при внезапно возникающих симптомах диспепсии, изжоги или болях в эпигастральной области и не зависит от времени суток и режима питания.

■ Существенной особенностью Ренни является способность быстро нейтрализовать соляную кислоту за счет хорошей растворимости и высоких буферных действий компонентов

Разнообразие антацидов создает определенные трудности при выборе препарата в клинической практике. В результате множества исследований были подобраны требования к идеальному антациду:

- быстрое и продолжительное действие;
- буферность действия в рамках pH 3,0–5,0;
- высокая способность адсорбировать соляную кислоту, пепсин и желчные кислоты;
- малое количество и низкая частота побочных эффектов;
- отсутствие феномена отмены и газообразования;
- хорошие органолептические свойства [11].

К такому идеальному антациду вполне можно отнести современный комбинированный препарат Ренни, выпускаемый фирмой Bayer.

Препарат выпускается в форме жевательных таблеток разных вкусов (мятный без сахара, ментоловый, апельсиновый), содержащих 680 мг карбоната кальция, 80 мг карбоната магния. Существенной особенностью Ренни является способность быстро нейтрализовать соляную кислоту за счет хорошей растворимости и высоких буферных действий компонентов. Это позволяет быстро устранить один из самых неприятных и часто встречающихся симптомов ГЭРБ – изжогу (жжение) за грудиной. Кислотосвязывающая способность одной таблетки 16 мЭкв. Эффект наступает в течение 3–5 мин и имеет достаточную степень длительности за счет входящего в состав карбоната магния.

Фармакокинетическое действие Ренни заключается в возможности задерживаться в просвете желудка на 39–45 мин (кальция карбонат – до 30% образующегося в желудке кальция хлорида адсорбируется в тонком кишечнике; магния карбонат – 10% магния адсорбируется, а потом экскретируется через почки). Ренни также обладает способностью стимулировать продукцию муцина, тем самым оказывая цитопротективное действие.

Антациды классически применяются при комбинированной схеме лечения КЗЗ. Однако в последнее время отмечается тенденция к расширению сферы их применения. В частности, антациды с успехом применяются в следующих случаях:

- как самостоятельное лекарственное средство (монотерапия) при начальных стадиях неосложненных заболеваний верхних отделов ЖКТ;
- при неосложненной *H. pylori* негативной ЯБДПК с язвенным дефектом не более 5 мм;
- при эндоскопически негативной ГЭРБ;
- в качестве симптоматического адъювантного средства для быстрого устранения изжоги при ГЭРБ (терапия по требованию).

Антациды используются и у особых групп населения, в частности у беременных.

У большинства беременных женщин симптомы ГЭРБ, а именно изжога, отрыжка кислым, боли в эпигастрии, являются очень неприятной проблемой в третьем триместре беременности. По данным исследований, 30–50% женщин испытывают эти симптомы с 20–22-й нед. беременности [6], и к 38-й нед. их число, по данным разных авторов, достигает 99% [14]. Появление этих симптомов связано со снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера, изменением перистальтики и повышением внутрибрюшного давления.

Как упомянуто выше, традиционно при симптомах ГЭРБ назначаются ИПП и антагонисты H_2 -рецепторов, но безопасность их применения при беременности остается под вопросом, т. к. не проводилось специальных исследований по изучению их тератогенности. В настоящее время единственная относительно безопасная и широко применяемая группа препаратов – антациды.

Из-за различия состава антацидов было рассмотрено влияние их составляющих на беременность и плод. Прием препаратов, содержащих алюминий, должен быть существенно ограничен, т. к. в ряде исследований было доказано, что алюминий проникает через плаценту и накапливается в тканях плода, что может привести к задержке его развития, появлению врожденных пороков и даже к гибели. Также было отмечено, что содержание в препарате сульфата алюминия может привести к задержке родов и развитию судорожного синдрома у роженицы, тогда как применение карбоната кальция во время беременности более целесообразно из-за частого дефицита кальция, который может привести к повышению давления и риску эклампсии. Рекомендованная суточная доза кальция у беременных 1,2 г/сут.

Именно Ренни является препаратом выбора у беременных пациенток, благодаря содержанию в его составе ионов

магния, которые позволяют избежать и другой частой проблемы во время беременности – запоров.

Основными показаниями к применению Ренни являются любые КЗЗ как в качестве компонента комплексной терапии, так и в виде монотерапии, в т. ч. и с профилактическими целями. Препарат рекомендуется применять по 1–2 таблетки для рассасывания и/или разжевывания до полного растворения. Суточная доза не превышает 11 таблеток. Длительность лечения зависит от стадии заболевания, тяжести симптомов и определяется врачом. Однако препарат имеется в свободном доступе в аптеке и может быть использован населением в качестве эпизодического приема при погрешностях в диете, а также с целью профилактики обострения имеющегося заболевания верхних отделов ЖКТ. Форма выпуска позволяет иметь препарат при себе в любой ситуации.

Начиная прием антацидных препаратов, стоит обратить внимание, что их нельзя принимать одновременно с большинством других препаратов, т. к. они обладают адсорбирующими свойствами и могут уменьшать всасывание действующего вещества. Исходя из этой особенности, антациды целесообразно назначать через 1–2 ч после приема других лекарственных средств [8]. Следует также помнить, что даже в адекватных терапевтических дозировках длительный прием антацидных средств может способствовать появлению синдрома хронического запора. Как указывалось выше, этого побочного эффекта лишен Ренни за счет содержания ионов магния, обладающего послабляющим действием.

Наряду с вышеуказанными положительными свойствами, Ренни может оказывать весьма полезное действие у пациентов с хроническим панкреатитом. Включение в комбинированную терапию препарата Ренни позволяет нейтрализовать

кислое содержимое желудка, уменьшить закисление двенадцатиперстной кишки, стимулирующее функциональную активность поджелудочной железы и усиление болевого синдрома.

Форма Ренни мятный без сахара может использоваться пациентами с сахарным диабетом, поскольку не влияет на уровень гликемии.

■ Ренни является препаратом выбора у беременных пациенток, благодаря содержанию в его составе ионов магния, которые позволяют избежать и другой частой проблемы во время беременности – запоров

Вместе с тем Ренни стоит осторожно применять у пациентов с нарушением функции почек, т. к. содержащийся в составе кальций может вызвать гиперкальциемию.

Таким образом, антацидные препараты по-прежнему занимают важное место в лечении КЗЗ. Преимущество антацидов заключается в быстром и эффективном купировании основных жалоб, предъявляемых пациентами, таких как изжога, отрыжка, симптомы диспепсии. Препараты могут приниматься пациентами при необходимости без согласования с врачом. Также немаловажным является относительная экономическая доступность большинства лекарственных форм рассматриваемой группы. Баланс *цена – качество* явно положительный в данном случае. Учитывая особенности препарата Ренни, в арсенале современного врача имеется антацидный препарат, отвечающий всем требованиям, предъявляемым данной группе препаратов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. М.: Дубль Фрейт, 2002: 93.
2. Васильев Ю.В. Быстродействующие антацидные препараты в терапии кислотозависимых заболеваний. *РМЖ*, 2009, 1: 21–25.
3. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтера, 2003.
4. Зайдиева З.С., Прозоров В.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: патология, клиника, профилактика, лечение. *РМЖ*, 2010, 18, 19: 1199–1203.
5. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Тер. архив*, 2011, 83, 1: 45–50.
6. Лопатина Т.В., Краснова Н.А. Выбор антацидного препарата при беременности. *Акушерство и гинекология*, 2011, 6: 117–119.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Достижения в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*, 2007, 2: 49–52.
8. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*, 2013, 2: 66–72.
9. Мاستыкова Е.К., Конорев М.Р., Матвеев М.Е. Прогноз развития эрозий при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии*, 2012, 6: 6–13.
10. Минущкин О.Н., Елизаветина Г.А. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Consilium medicum/приложение*, 2003, 2: 7–10.
11. Самсонов А.А. ГЭРБ и место современных антацидных препаратов в терапии заболевания. *Медицинский вестник*, 2007, 42 (427): 11.
12. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut*, 2005, 54: 710–717.
13. Jung H-K. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: A Systematic Review. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2011, 17, 1: 14–27.
14. Rayner C. Dealing with gastro-oesophageal reflux disease during pregnancy. *Med. Today*, 2005, 6: 65–66.
15. Yamagishi H, Koike T, Ohara S et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a large unselected general population in Japan. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 9: 1358–1364.